

# Infarto de miocardio silente y riesgo de insuficiencia cardíaca a largo plazo



## El estudio ARIC

Waqas T. Qureshi, MD,<sup>a</sup> Zhu-Ming Zhang, MD, MPH,<sup>b</sup> Patricia P. Chang, MD, MHS,<sup>c</sup> Wayne D. Rosamond, PhD,<sup>d</sup> Dalane W. Kitzman, MD,<sup>a</sup> Lynne E. Wagenknecht, DRPH,<sup>e</sup> Elsayed Z. Soliman, MD, MSc, MS<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

**ANTECEDENTES** Aunque el infarto de miocardio silente (IMS) supone alrededor de la mitad del número total de infartos de miocardio (IM), el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) en los pacientes con IMS no está bien establecido.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue examinar la asociación del IMS y el infarto de miocardio con manifestaciones clínicas (IMC) con la IC, en comparación con los pacientes sin IM.

**MÉTODOS** Se incluyó en este análisis a un total de 9243 participantes en el estudio ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities Study* que no presentaban enfermedad cardiovascular en la situación inicial (visita 1 del ARIC: 1987 a 1989). El IMS se definió como la presencia de signos electrocardiográficos de IM sin IMC después de la situación inicial y hasta la visita 4 del ARIC (1996 a 1998). Se registraron los episodios de IC a partir de la visita 4 del ARIC y hasta 2010, en los individuos que no presentaban IC antes de esa visita.

**RESULTADOS** Entre las visitas 1 y 4 del ARIC, se produjeron 305 IMS y 331 IMC. Después de la visita 4 del ARIC y durante una mediana de seguimiento de 13,0 años, hubo 976 eventos de IC. La tasa de incidencia de IC fue superior tanto en los participantes con IMC como en los que sufrieron un IMS, en comparación con los participantes sin IM (tasas de incidencia por 1000 años-persona de 30,4, 16,2 y 7,8, respectivamente;  $p < 0,001$ ). En un modelo ajustado respecto a los parámetros demográficos y los factores de riesgo para la IC, tanto el IMS (*hazard ratio* [HR]: 1,35, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,02 a 1,78) como el IMC (HR: 2,85; IC del 95%: 2,31 a 3,51) se asociaron a un aumento del riesgo de IC, en comparación con la ausencia de IM. Estas asociaciones fueron uniformes en los diversos subgrupos de participantes, estratificados según varios factores predictivos del riesgo de IC. Sin embargo, el riesgo de IC asociada al IMS fue mayor en los pacientes de una edad inferior a la mediana (53 años) (HR: 1,66; IC del 95%: 1,00 a 2,75 frente a HR: 1,19; IC del 95%: 0,85 a 1,66, respectivamente; valor de  $p$  para la interacción global según el tipo de IM  $< 0,001$ ).

**CONCLUSIONES** El IMS se asocia a un aumento del riesgo de IC. Serán necesarias nuevas investigaciones para examinar la relación costo-efectividad del *screening* del IMS como parte de la evaluación del riesgo de IC, y para identificar posibles tratamientos preventivos para reducir el riesgo de IC en los pacientes con IMS. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1-8) © 2018 American College of Cardiology Foundation.



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



<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Section on Cardiology, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, North Carolina; <sup>b</sup>Epidemiological Cardiology Research Center, Department of Epidemiology and Prevention, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; <sup>c</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; <sup>d</sup>Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; and <sup>e</sup>Division of Public Health Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina. El estudio ARIC se lleva a cabo como estudio de colaboración con el respaldo de contratos del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (HHSN268201100005C, HHSN268201100006C, HHSN268201100007C, HHSN268201100008C, HHSN268201100009C, HHSN268201100010C, HHSN268201100011C y HHSN268201100012C). El Dr. Qureshi ha sido consultor de Medicare; y ha efectuado transacciones de acciones de Medtronic en los últimos 12 meses (en la actualidad no posee ninguna acción). Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 30 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 18 de octubre de 2017, aceptado el 19 de octubre de 2017.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**IMC**, infarto de miocardio con manifestaciones clínicas

**ECG**, electrocardiograma

**IC**, insuficiencia cardíaca

**ICFEP**, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

**ICFER**, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

**HVI**, hipertrofia ventricular izquierda

**IMS**, infarto de miocardio silente

La insuficiencia cardíaca (IC) es la evolución final de hasta un 15% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IM) (1-4). Es probable que la proporción que supone este segmento de la población aumente, ya que la supervivencia de los pacientes tras el IM ha mejorado de manera significativa en la última década (5). Hasta una tercera parte del millón de pacientes que son hospitalizados cada año por IC en los Estados Unidos tienen antecedentes de IM (6). Hay varios factores, como la recidiva de un

IM, el remodelado ventricular, las complicaciones mecánicas del IM y el aturdimiento o la hibernación del miocardio, que conducen a la IC después del IM (7,8). Estos trastornos pueden haber sido clínicamente silentes y pueden pasar desapercibidos durante mucho tiempo.

El infarto de miocardio silente (IMS), definido por la presencia de signos de IM en el electrocardiograma (ECG) sin que haya antecedentes clínicos de IM, supone alrededor de la mitad del número total de IM (9). En estudios anteriores de diferentes poblaciones se ha observado que tanto el infarto de miocardio clínico (IMC) como el IMS se asocian a un mal pronóstico (9,10). Sin embargo, en la actualidad no está claro si el IMS se asocia a la IC de manera similar a lo que ocurre en el caso del IMC. Además, la prevalencia de la IC varía según el sexo y la raza y, por consiguiente, es posible que estos dos factores modifiquen la relación entre el IMS y la IC (11,12). Así pues, los objetivos de este estudio fueron examinar y comparar las asociaciones del IMS y el IMC con la IC en comparación con lo observado en los pacientes sin IM, y examinar la uniformidad de estas asociaciones en los subgrupos estratificados según el sexo y la raza, así como según los factores de riesgo para la IC.

## MÉTODOS

**DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO.** El estudio ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, es un estudio de cohorte prospectivo, de ámbito extrahospitalario, predominantemente birracial, que se diseñó para estudiar la aterosclerosis, sus resultados clínicos y las diferencias existentes en los factores de riesgo cardiovascular, la asistencia médica y la enfermedad, según la raza, el sexo, la ubicación y la fecha. Se ha publicado anteriormente una información detallada sobre el estudio ARIC (13). De forma resumida, entre 1987 y 1989 (visita 1 del ARIC, situación inicial), se reclutó para el estudio ARIC a 15.792 adultos (edad, 45 a 64 años) de 4 zonas de Estados Unidos (Washington County, Maryland; zonas residenciales de Minneapolis, Minnesota; Jackson, Missouri; y Forsyth County, North Carolina). Se realizó una entre-

vista telefónica y luego una visita en la consulta. Se llevaron a cabo nuevos exámenes en los periodos de 1990 a 1992 (visita 2), 1993 a 1995 (visita 3), 1996 a 1998 (visita 4) y 2011 a 2013 (visita 5). Los participantes fueron en su mayor parte individuos blancos en los centros de Washington County y Minneapolis, exclusivamente negros en Jackson, y de ambas razas en Forsyth County. El estudio fue aprobado por el consejo de revisión interno de cada uno de los centros de estudio. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Para los fines de este análisis, se tuvieron en cuenta todos los participantes en el ARIC en los que se dispuso de datos de ECG completos y de buena calidad en las visitas 1 a 4, así como de los eventos de valoración clínica posteriores a la visita 4. Se excluyó a los siguientes participantes: 47 en los que la raza indicada no era ni afroamericana ni blanca; 565 participantes con datos de ECG que no eran interpretables para el diagnóstico del IM debido a mala calidad o códigos de supresión según la clasificación de ECG de Minnesota; 3775 en los que no se dispuso de ECG en ninguna de las 4 primeras visitas del ARIC, incluidos los que fallecieron durante ese periodo de tiempo; 201 en los que no se disponía de información sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la situación inicial utilizados en los modelos; y 119 en los que no se disponía de datos de seguimiento respecto a la IC. Excluimos también a 1706 participantes con antecedentes de una ECV prevalente en la situación inicial, la cual se definió por la presencia de signos de IM en el ECG o de antecedentes descritos por el paciente de IM diagnosticado por un médico, cirugía de bypass arterial coronario, angioplastia coronaria, IC o ictus. Por último, excluimos 136 casos con IC que se dieron entre las visitas 1 y 4 del ARIC. Tras todas las exclusiones (n = 6549), quedaron un total de 9243 participantes que se incluyeron en el análisis.

**COVARIABLES EN LA SITUACIÓN INICIAL.** Se determinó, mediante la autonotificación del propio participante, la edad, sexo, raza y tabaquismo en la situación inicial (visita 1). Se calculó el índice de masa corporal mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado. Se obtuvieron muestras de sangre tras un periodo de 12 horas de ayuno, y se examinaron en un laboratorio central. La diabetes mellitus se definió como un nivel de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (o una glucemia sin estar en ayunas  $\geq 200$  mg/dl), un diagnóstico de diabetes mellitus realizado por un médico, según lo notificado por el propio participante, o el uso de medicación antidiabética. La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, una presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, o el uso de medicación para reducir la presión arterial. El uso de medicación se determinó según la información aportada por el participante

respecto a los medicamentos tomados durante las últimas 2 semanas y mediante un examen de los medicamentos traídos por los participantes a la visita. Cada medicación fue codificada por entrevistadores adecuadamente capacitados y titulados, con el empleo de un sistema informatizado de clasificación de los medicamentos. Los datos de frecuencia cardíaca se obtuvieron a partir del ECG de la situación inicial.

**IMS E IMC.** El IMS se definió por la presencia de signos electrocardiográficos de un IM de nueva aparición en la visita 2, 3 o 4 del ARIC, que no se observaban en la visita inicial (visita 1), sin que hubiera habido un IMC documentado. Los IMC fueron validados mediante el examen de un médico, basándose en el dolor torácico, los niveles de biomarcadores/enzimas determinados en las hospitalizaciones, los signos del ECG, incluida la aparición de una onda Q patológica, los antecedentes clínicos de enfermedad coronaria y otras informaciones relacionadas. Todos los eventos causantes de hospitalización se clasificaron como IM definitivo, IM probable, sospecha de IM o ausencia de IM. Anteriormente se ha publicado una información detallada, así como los criterios específicos de validación (14). En este análisis se combinaron los IM definitivos y probables para definir el IMC. Los IMC hospitalizados clasificados como definitivos cumplían  $\geq 1$  de los siguientes criterios: patrón de ECG diagnóstico evolutivo, patrón de ECG diagnóstico y enzimas anormales o dolor cardíaco y enzimas anormales, más patrón de ST-T evolutivo o patrón de ECG equivoco. Los IM hospitalizados probables cumplían  $\geq 1$  de los siguientes criterios, sin que hubiera una evidencia suficiente para establecer un IM hospitalizado definitivo: dolor cardíaco y enzimas anormales, dolor cardíaco y enzimas equívocas y o bien un patrón ST-T evolutivo o bien un patrón de ECG diagnóstico, o enzimas anormales y un patrón de ST-T evolutivo (14). En los participantes que presentaron tanto un IMS como un IMC entre las visitas 1 y 4 del ARIC se consideró que había habido un IMC.

Un personal adecuadamente capacitado obtuvo un ECG de 12 derivaciones simultáneas estándar de 10 s en reposo en todos los participantes, con el empleo de aparatos de ECG idénticos (MAC PC, Marquette Electronics Inc., Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos) en todas las consultas clínicas. Estos ECG fueron evaluados en un laboratorio central de ECG (inicialmente en la Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canadá, y más tarde en el Epidemiological Cardiology Research Center, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, Estados Unidos), en el que se realizó un examen visual de la calidad y los errores técnicos en todos los ECG. Los signos electrocardiográficos de IM se definieron con el empleo de las clasificaciones de ECG del Código de Minnesota (MC), en función de la nueva aparición de una

anomalía mayor de la onda Q/QS (MC 1.1 o 1.2) o una anomalía menor de la onda Q/QS (MC 1.3) junto con una anomalía mayor del ST-T (MC 4.1, 4.2, 5.1 o 5.2) (15,16).

**DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA.** La IC incidente se definió como el primer evento de hospitalización por IC, según el código de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión (CIE-9) 428 (428.0 a 428.9) como un diagnóstico en cualquier posición del orden diagnóstico. Estos códigos diagnósticos se obtuvieron durante la vigilancia retrospectiva de las altas hospitalarias, un certificado de defunción en el que se indicara una muerte por IC en cualquier posición del orden de causas o un certificado de defunción con un código 428 de la CIE-9 o un código I-50 de la CIE-10 en cualquiera de los diagnósticos enumerados o las causas subyacentes de muerte indicadas en el certificado de defunción (17).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se compararon las características iniciales según la presencia y tipo de IM (IMC, IMS y ausencia de IM). La significación estadística de las variables discretas se evaluó con la prueba de  $\chi^2$  y se utilizó un análisis de la varianza o la prueba de t de Student para las variables continuas.

Se calcularon las tasas de incidencia acumulada de IC por 1000 años-persona después de la visita 4 en los participantes en el ARIC que presentaron un IMS o un IMC (en comparación con los que no sufrieron un IM) entre las visitas 1 y 4. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para calcular la incidencia acumulada de IC estratificada según las categorías establecidas respecto al IM y se compararon las diferencias en las estimaciones con el empleo del método de orden logarítmico (*log-rank*). El tiempo de seguimiento se definió como el transcurrido entre la visita 4 y el diagnóstico de IC, la muerte, la pérdida del seguimiento o el final del seguimiento (31 de diciembre de 2010).

Después de evaluar el cumplimiento de los supuestos de riesgos proporcionales, se utilizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para examinar la asociación del IMC y el IMS (en comparación con la ausencia de IM) con la IC en modelos ajustados de la siguiente forma: modelo 1 ajustado respecto a las características demográficas (edad, sexo y raza); y modelo 2 ajustado respecto a las variables del modelo 1 y también respecto a los componentes clínicos de la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC (índice de masa corporal, tabaquismo, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, uso de medicación para reducir la presión arterial y diabetes mellitus) (18). Dado que excluimos a los participantes con enfermedad coronaria, no introdujimos un ajuste respecto a este factor, aun cuando es uno de los componentes de la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC (18). Los participantes fueron censurados para el análisis

**TABLA 1** Características de los participantes en la situación inicial (visita 1 del estudio ARIC, 1987 a 1989) según la categoría de IM

	Sin IM (n = 8607)	IM silente (n = 305)	IM clínico (n = 331)	Valor de p*
Edad, años	54,0 ± 5,6	55,0 ± 5,9	55,0 ± 5,6	< 0,001
Mujeres	5063 (59)	133 (44)	87 (26)	< 0,001
Afroamericanos	1771 (21)	69 (23)	48 (15)	0,017
Frecuencia cardíaca, latidos/min	65,6 ± 9,6	66,9 ± 10,5	65,3 ± 9,6	0,045
Tabaquismo				< 0,001
Fumador actual	1770 (21)	75 (25)	95 (29)	
Exfumador	2800 (32)	96 (31)	124 (37)	
No ha fumado nunca	4030 (47)	134 (44)	111 (34)	
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27,0 ± 5,0	29,0 ± 5,6	28,0 ± 4,2	< 0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	118 ± 17	125 ± 19	125 ± 19	< 0,001
Hipertensión	2280 (27)	121 (40)	130 (39)	< 0,001
Uso de medicación para reducir la presión arterial	1910 (22)	102 (33)	99 (30)	< 0,001
Diabetes	620 (7,3)	51 (17)	48 (15)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE o n (%). \* Valor de p para la comparación de los 3 grupos con el empleo de un análisis de la varianza y la prueba de  $\chi^2$  para las variables continuas y discretas, respectivamente.  
IM = infarto de miocardio.

en el momento de la IC, la muerte o el 31 de diciembre de 2010, lo que sucediera antes.

Se realizaron también análisis de subgrupos de los participantes en el estudio estratificados según los componentes clínicos de la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC, en modelos ajustados de un modo similar al del modelo 2, y se calcularon los valores de p para la interacción en cada subgrupo. Para los fines del análisis de subgrupos, utilizamos la hipertensión para reemplazar la presión arterial sistólica y el uso de medicaciones para reducir la presión arterial. Utilizamos también la mediana de edad (53 años), en vez de 65 años que sugiere la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC, debido al bajo número de participantes con IMS que tenían más de 65 años de edad. Por otra parte, utilizamos el IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> y la frecuencia cardíaca de 60 latidos/min como valores de corte, según lo sugerido por la puntuación de riesgo de IC del estudio ARIC (18). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, Estados Unidos). Se consideró significativo un valor de p bilateral < 0,001 para los efectos principales y las interacciones.

## RESULTADOS

En total, se incluyó en el análisis a 9243 (media de edad 53,7 ± 5,7 años, 57,2% de mujeres, 20,4% de afroamericanos) participantes. En la **tabla 1** se indican las características en la situación inicial, estratificadas según las categorías de IM. En comparación con el grupo de IMC, el grupo de IMS incluía un mayor número de mujeres, individuos afroamericanos y no fumadores. Tal como se pre-

veía, los grupos de IMC e IMS tuvieron una mayor prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria que el grupo sin IM.

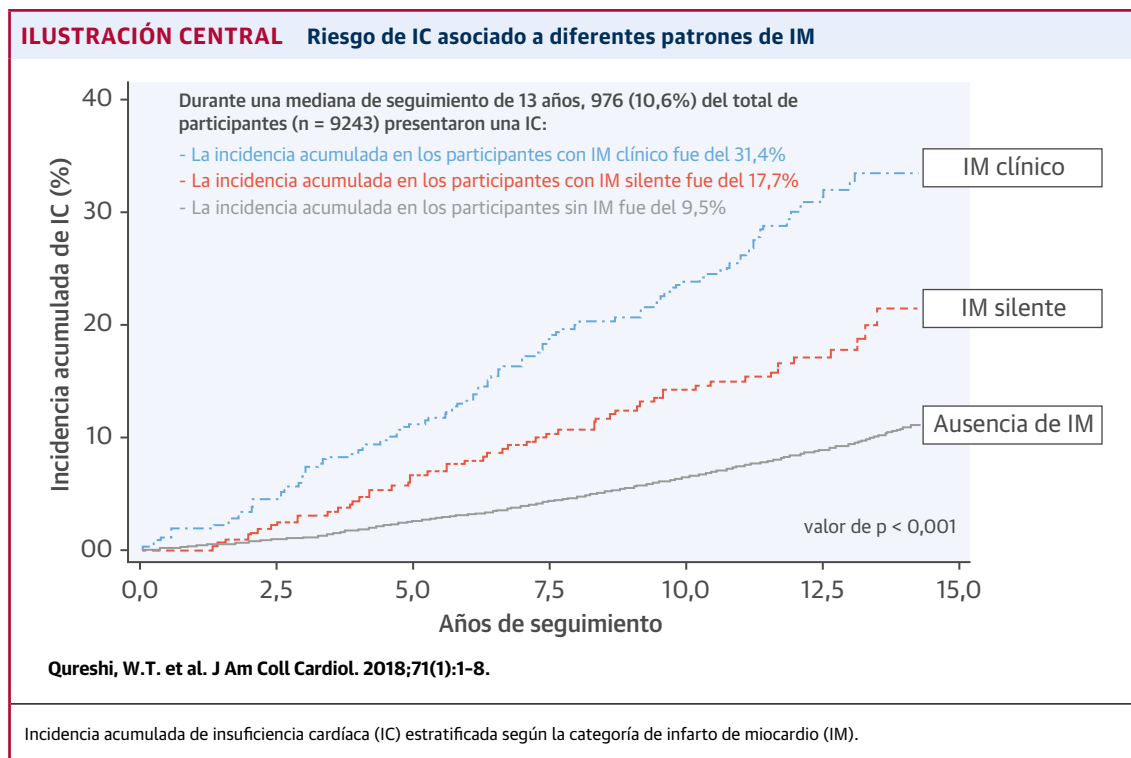
Durante una mediana de seguimiento de 13,0 años (intervalo intercuartil: 12,2 a 13,9 años), hubo 976 casos de IC: 104 casos de IC en el de IMC, 54 en el grupo de IMS y 818 en el grupo sin IM. La tasa de incidencia de IC fue mayor tanto en los participantes con IMC como en los que sufrieron un IMS, en comparación con los participantes sin IM (tasas de incidencia por 1000 años-persona de 30,4, 16,2 y 7,8, respectivamente; p < 0,001). En la **ilustración central** se muestra la incidencia acumulada de IC estratificada según las categorías de IM.

En los modelos de riesgos proporcionales de Cox con un ajuste multivariable, tanto el IMC como el IMS, en comparación con la ausencia de IM, mostraron una asociación significativa con la IC, que era independiente de los parámetros demográficos y los factores de riesgo clínicos (**tabla 2**). Sin embargo, la magnitud del riesgo de IC asociado al IMC fue mayor que el riesgo asociado al IMS.

En la **figura 1** y en la **tabla 1 online** se muestran análisis de subgrupos estratificados según los parámetros demográficos y los factores de riesgo de IC. Según se observa, el patrón de las asociaciones entre la categoría de IM y la IC fue uniforme en estos subgrupos, es decir, no hubo una modificación del efecto de la raza, la diabetes, la hipertensión o la frecuencia cardíaca en cuanto a la asociación entre el IM o su tipo y la IC. Sin embargo, hubo una modificación del efecto de la edad: el riesgo de IC asociado a un IMS fue mayor en los pacientes de menor edad que en los de edad igual o superior a la mediana (p de interacción global según el tipo de IM < 0,001). Además, el riesgo de IC asociada al IMS fue ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres (p de interacción global según el tipo de IM = 0,093), en los pacientes con sobrepeso en comparación con los de peso normal (p de interacción global según el tipo de IM = 0,093), y en los pacientes que no habían fumado nunca en comparación con los fumadores actuales y los exfumadores (p de interacción global según el tipo de IM = 0,076).

## DISCUSIÓN

En este análisis basado en el estudio ARIC, hemos observado que el IMS se asocia a un aumento del riesgo de IC que es independiente de los factores de riesgo de la IC (**ilustración central**). El IMC se asoció también a la IC, y esta asociación fue más intensa que la observada con el IMS. La IC se ha definido como una pandemia mundial, dado que afecta a alrededor de 26 millones de personas en todo el mundo (19). En la actualidad, en los Estados Unidos hay 5,7 millones de personas con IC, y se prevé que al llegar al año 2030 habrá más de 8 millones de per-



sonas con este trastorno (20). En consecuencia, la identificación de nuevos posibles mecanismos que contribuyan a causar esta pandemia es de enorme importancia. Aunque serán necesarias nuevas investigaciones para examinar la relación costo-efectividad del *screening* del IMS como parte de la evaluación del riesgo de IC, creemos que nuestro estudio aporta perspectivas novedosas respecto a un factor contribuyente en la pandemia de IC que no se ha tenido en cuenta y que puede ser abordado.

El IMS se describió por primera vez en 1949 y luego fue caracterizado con mayor detalle en el *Framingham Heart Study* en 1959 (21,22). Su prevalencia en la población general oscila entre el 0,3% y el 4,8% (23-29). Se sabe que determinados subgrupos, como los ancianos, las personas con diabetes y las mujeres, tienen una prevalencia superior de hasta un 15% (25,30,31). Estos subgrupos tienen también un riesgo superior de eventos adversos. En los individuos con IM, el IMS constituye hasta un 50% del número total de IM (30,32), y se asocia a un aumento del riesgo de reinfarcto (30), otra enfermedad coronaria, muerte súbita cardíaca o mortalidad por cualquier causa (24). Que nosotros sepamos, este estudio es el primero que aporta una evidencia indicativa de que el IMS se asocia también a un aumento del riesgo de IC. Nuestro análisis de subgrupos pone de relieve que el riesgo de IC asociada al IMS es mayor en los individuos de menor edad, aunque estos pueden estar menos expuestos al IMS. Otros subgrupos de interés en los que se observó una modificación limítrofe del efecto son los de los

pacientes con sobrepeso: hubo una asociación más intensa del IMS con la IC en los individuos con sobrepeso que en los que tenían un peso normal. Esto podría explicarse probablemente por el riesgo adicional que supone la obesidad en cuanto a la IC. Además, se observó una modificación limítrofe del efecto por lo que respecta al tabaquismo, con una asociación más intensa en los individuos que no habían fumado nunca que en los fumadores actuales y una posición intermedia de los exfumadores. Serán precisas nuevas investigaciones para determinar si esto se debe a un sesgo de supervivencia o a un resultado casual.

A pesar de que los varones tienen un riesgo de IC superior al de las mujeres, en nuestro estudio la asociación de los diferentes tipos de IM con la IC no mostró diferencias significativas en función del sexo. De hecho, hubo una tendencia a que las mujeres tuvieran un mayor riesgo de IC asociado al IMS en comparación con los hombres ( $p$  de interacción global según el tipo de IM = 0,093). En el estudio PREVENT (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*), los hombres tuvieron una mayor probabilidad de presentar IC superior a la de las mujeres, pero estas presentaron un riesgo superior de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) (33). Esta observación, junto con el concepto de que la enfermedad coronaria (de la que forma parte el IMS) constituye un factor de riesgo establecido para la ICFEp (34,35), sugiere que el examen de los tipos de IC junto con los tipos de IM puede aportar más luz sobre la posibilidad de que exista

**TABLA 2 Asociaciones entre el tipo de IM y la insuficiencia cardíaca incidente**

	Participantes, n	Eventos, n	Tasa de incidencia, 1000 años-persona	Modelo 1* HR (IC del 95%)	Valor de p	Modelo 2† HR (IC del 95%)	Valor de p
Ausencia de IM	8607	818	7,8	1,00 (Ref)		1,00 (Ref)	—
IM silente	305	54	16,2	1,85 (1,40-2,44)	< 0,001	1,35 (1,02-1,78)	0,035
IM clínico	331	104	30,4	3,49 (2,83-4,30)	< 0,001	2,85 (2,31-3,51)	< 0,001

\* Modelo 1 ajustado para la edad, el sexo y la raza. † Modelo 2 ajustado para las variables del modelo 1 más el índice de masa corporal, el tabaquismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, el uso de medicaciones para reducir la presión arterial y la diabetes mellitus.  
IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; IM = infarto de miocardio.

una modificación del efecto según el sexo en cuanto a la asociación entre el IMS y la IC. De igual modo, Hebert *et al.* (36) observaron que los pacientes afroamericanos con ICFEp tienden a presentar una prevalencia de IM basado en el ECG inferior a la de los pacientes blancos, si bien los primeros tienen un riesgo superior de IC global. Esto puede explicar en parte la asociación ligeramente mayor, no significativa, entre el IMS y la IC en los individuos blancos en comparación con los negros en nuestro análisis. Serán necesarios nuevos estudios para examinar las diferencias de sexo y edad en la asociación entre el IM (clínico y silente) y diferentes tipos de IC (ICFep y ICFer), con objeto de examinar la modificación del efecto de la raza y el sexo en la asociación del IMS con la IC.

No es de extrañar que el IMC tenga una asociación con la IC más intensa que la que muestra el IMS: Los cambios del ECG correspondientes a una cascada isquémica en el miocardio podrían preceder a los síntomas clínicos (37). En consecuencia, es posible que el IMS corresponda a cambios más leves o anteriores, que se produzcan antes de la aparición del IMC o la IC. Además, es posible que los pacientes con IMC puedan tener un tamaño del infarto superior al de los pacientes con IMS, con lo cual el IMS causaría un grado de infarto miocárdico inferior. Es decir, es probable que el IM que se mantiene silente sea de pequeño tamaño o subclínico y, por lo tanto, no afecta al miocardio de manera tan importante como un IMC, lo cual podría explicar el riesgo superior de IC con el IMC en comparación con el IMS.

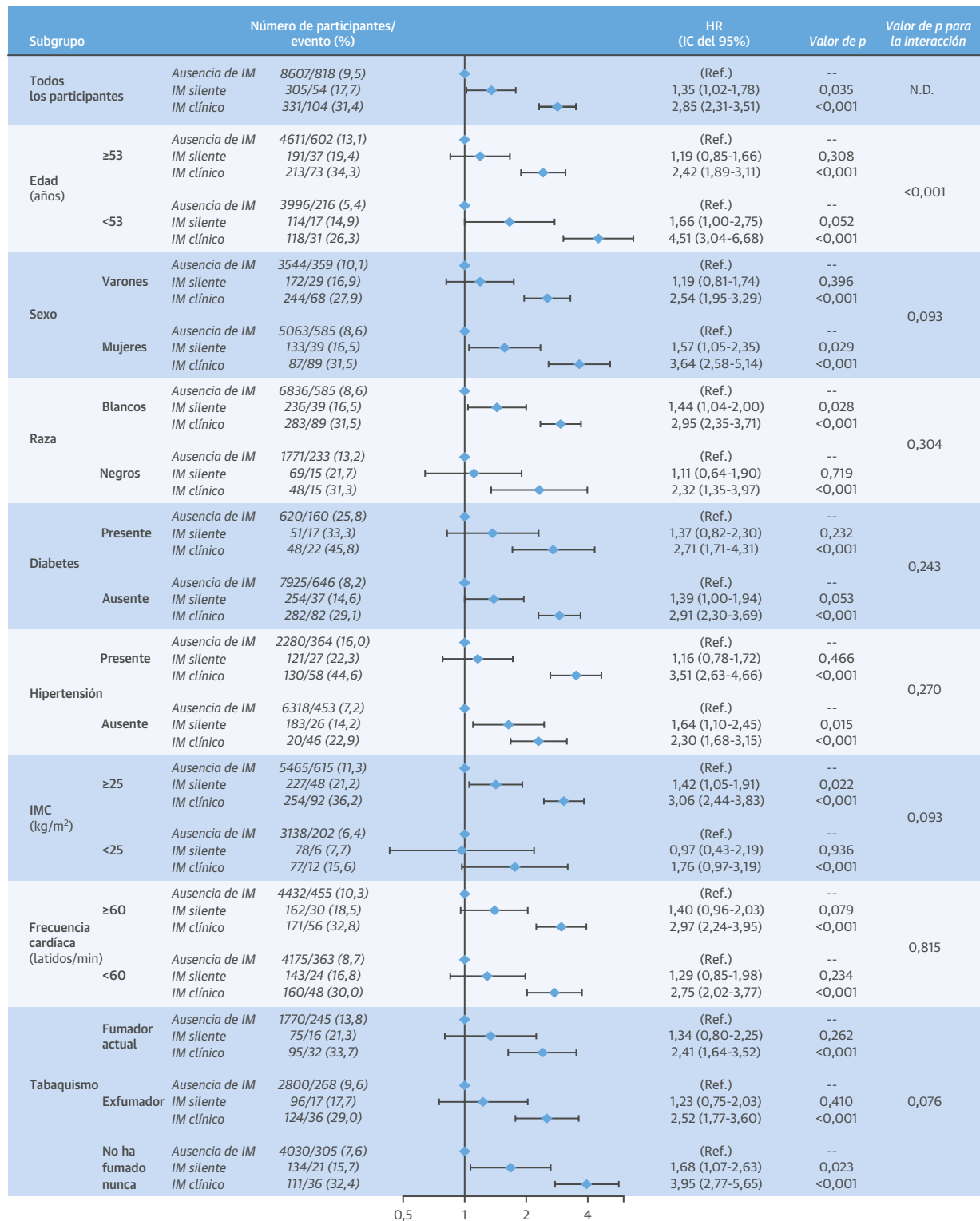
Recientemente, el aumento de la esperanza de vida y la mejor asistencia de los pacientes tras un IM en los Estados Unidos han conducido a un aumento de la IC (6). La detección temprana de la IC antes de que haya alteraciones fisiológicas y estructurales manifiestas puede conducir a un mejor resultado clínico (38). Así pues, la detección precoz de los factores de riesgo brinda la posibilidad de reducir al mínimo la carga de mortalidad, morbilidad y costos de asistencia sanitaria relacionados con la IC. A este respecto, nuestro estudio aporta una evidencia indicativa de un nuevo factor de riesgo que puede pasar desapercibido en la asistencia ordinaria. Dado que el ECG es una herramienta de fácil acceso y con una elevada fiabilidad interevaluadores, el IMS podría identificarse con facilidad como factor de riesgo subclínico.

Aunque el tratamiento basado en las guías desempeña un papel claro en la prevención de la futura IC en los pacientes con un IMC y forma parte, por lo tanto, de las medidas básicas de calidad de la asistencia (39,40), no se sabe si ese beneficio se da o no en las personas con un IMS. Así pues, el IMS podría considerarse un trastorno para el estadio A de IC (es decir, riesgo de IC) de *American College of Cardiology/American Heart Association* (41). Serán necesarios nuevos estudios para evaluar los posibles efectos favorables de un *screening* para el IMS y establecer si el tratamiento basado en las guías permite mejorar los resultados obtenidos en los pacientes con IMS del mismo modo que en los pacientes con IMC.

**LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO.** Como en otros estudios de diseño similar, continúa existiendo la posibilidad de factores de confusión residuales a pesar del ajuste respecto a varios de ellos. El hecho de que no se detectaran interacciones significativas en los análisis de subgrupos podría estar relacionado con la falta de potencia estadística debido al pequeño tamaño muestral de los subgrupos. Además, el hecho de incluir tan solo a individuos blancos o negros limita la posibilidad de generalización de nuestro estudio a otras razas/orígenes étnicos. Dado que el diagnóstico de IMC no se basa en ensayos de troponina de alta sensibilidad, es posible que la prevalencia del IMC se infravalorara en el estudio ARIC. Sin embargo, no se dispuso de la troponina hasta 1998, que es cuando finalizó nuestro periodo de identificación del IMS. Por último, la IC se ha basado en casos hospitalizados y en el uso de los códigos de la CIE-9 y la CIE-10, y no fue validada por un examen del diagnóstico de IC por un médico, por lo que podría haber errores de clasificación y una infravaloración de la incidencia real de la IC; sin embargo, el uso de los eventos de IC con hospitalización tiene una elevada especificidad diagnóstica en el estudio ARIC, tal como se ha observado anteriormente (17).

Los puntos fuertes del estudio son la población birracial en la que estaban bien representadas las mujeres, el seguimiento a largo plazo y las variables y parámetros de valoración del resultado bien evaluados, incluidos los datos de ECG determinados en un centro de interpretación electrocardiográfica centralizado.

**FIGURA 1** Asociaciones entre el tipo de IM y la insuficiencia cardiaca incidente en los subgrupos



Modelos ajustados según la edad, el sexo, la raza, el IMC, el tabaquismo, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica, las medicaciones para reducir la presión arterial y la diabetes mellitus (el subgrupo utilizado en la estratificación no se incluye en el modelo). IMC = índice de masa corporal; IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; IM = infarto de miocardio.

## CONCLUSIONES

Este es el primer análisis de un estudio amplio de ámbito extrahospitalario en el que se observa una relación entre el IMS y la IC, y ello brinda la oportunidad de identificar un nuevo factor de riesgo que contribuye a causar la intensa pandemia emergente.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores expresan su agradecimiento al personal del estudio y a los participantes en el estudio ARIC por sus importantes contribuciones.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Elsayed Z. Soliman, Epidemiological Cardiology Research Center (EPICARE), Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston Salem, North Carolina 27157, Estados Unidos. Correo electrónico: esoliman@wakehealth.edu.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

La IC es una complicación frecuente del IM. Alrededor de la mitad del total de IM son clínicamente silentes al principio, pero estos eventos se asocian a un aumento del riesgo de IC durante el seguimiento a largo plazo, con independencia de otros factores predictivos clínicos de la IC.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** En futuros estudios se deberá examinar la relación costo-efectividad del *screening* del IM silente como parte de la evaluación del riesgo de IC y de los tratamientos preventivos que reducen el riesgo de IC en los pacientes con un IM silente detectado mediante el ECG.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shah RV, Holmes D, Anderson M, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION registry. *Circ Heart Fail* 2012;5:693-702.
- Mocan T, Agoston-Coldea L, Gafosse M, Rosentingl S, Mocan LC. Risk factors for heart failure in patients with one prior myocardial infarction episode. *Rom J Intern Med* 2008;46:213-21.
- Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450-5.
- Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clin Cardiol* 2011;34:410-4.
- Cowie MR, Lacey L, Tabberer M. Heart failure after myocardial infarction: a neglected problem. *Br J Cardiol* 2005;12:205-8.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
- Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart* 2005;91 Suppl 2: ii7-13; discussion ii31, ii43-8.
- Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, consequences, and implications for clinical trials of unrecognized myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111:914-8.
- Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Race and sex differences in the incidence and prognostic significance of silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 2016;133:2141-8.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
- Bhatia S, Qazi M, Erande A, Shah K, Amin A, Patel P, Malik S. Racial differences in the prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2016;117:1468-73.
- The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989;129:687-702.
- White AD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Community surveillance of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: methods and initial two years' experience. *J Clin Epidemiol* 1996;49:223-33.
- Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. London: Springer Science & Business Media, 2009.
- Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Littleton, MA: John Wright-PSG, 1982.
- Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016-22.
- ARIC Heart Failure Risk Calculator using clinical factors. Available at: <http://aricnews.net/HFCalcs/RiskCalcHFclinFac.html>. Accessed September 28, 2017.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014;1:4-25.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
- Hipp HR, Behrman JM, Heyer HE. The so-called silent myocardial infarction. *Am Pract Dig Treat* 1949;4:64-6.
- Stokes J 3rd, Dawber TR. The silent coronary: the frequency and clinical characteristics of unrecognized myocardial infarction in the Framingham Study. *Ann Int Med* 1959;50:1359-69.
- Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008;39:1421-6.
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
- Lundblad D, Eliasson M. Silent myocardial infarction in women with impaired glucose tolerance: the Northern Sweden Monica Study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:9.
- Jonsdottir LS, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Incidence and prevalence of recognised and unrecognised myocardial infarction in women. The Reykjavik Study. *Eur Heart J* 1998;19:1011-8.



27. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND 3rd, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:119-26.
28. Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: The Bronx Aging Study. *Am J Cardiol* 1990;66:533-7.
29. Boland LL, Folsom AR, Sortie PD, et al. Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC study). *Am J Cardiol* 2002;90:927-31.
30. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984;311:1144-7.
31. Vacek J. Silent myocardial infarction in the diabetic population. *Am J Med* 1984;76: A59, 68.
32. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 1986;4:583-91.
33. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Res Cardiol* 2015;104:342-50.
34. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2817-27.
35. Choudhury L, Gheorghiadu M, Bonow RO. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2002;89:719-22.
36. Hebert K, Lopez B, Dias A, et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in a systolic heart failure disease management population by race, ethnicity, and sex. *Congest Heart Fail* 2010; 16:21-6.
37. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59:23C-30C. update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
38. de Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:334-44.
39. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the survival of myocardial infarction long-term evaluation- 2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145: 80-7.
40. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96: 4239-45.
41. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.

---

**PALABRAS CLAVE** electrocardiograma, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio silente

---

**APÉNDICE** Véase una tabla adicional en la versión online de este artículo.