

Efecto de los factores de riesgo cardiovascular sobre la morbimortalidad a largo plazo después de un infarto agudo de miocardio

Gema Vega^a, Silvia Martínez^b, Pedro A. Jiménez^c, Amalia Navarro^d y Fernando Bernad^e

^aUnidad de Cuidados Intensivos. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete. España.

^bComplejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete. España.

^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Hellín. Albacete. España.

^dServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete. España.

^eControl de Gestión. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete. España.

Introducción y objetivos. El control de los factores de riesgo cardiovascular después de un infarto de miocardio no es apropiado. El objetivo es estudiar su efecto sobre la morbimortalidad a largo plazo en pacientes con infarto de miocardio.

Métodos. Se realizó el seguimiento a 655 pacientes que sobrevivieron a la fase aguda de un infarto de miocardio (registro IBERICA Albacete) mediante la revisión de los centros sanitarios de la provincia y el boletín regional de defunciones, además de realizar una entrevista semiestructurada. El análisis estadístico fue descriptivo y comparativo, bivariable y multivariable.

Resultados. La mediana de seguimiento fue de 5,5 años. Al finalizar, el 74% presentaba hipertensión arterial o hipercolesterolemia, el 39% diabetes mellitus, el 36% obesidad, el 13% tabaquismo y el 1% alcoholismo. El 48% presentó algún evento cardiovascular. La hipercolesterolemia no controlada fue el factor implicado en la aparición de angina (*odds ratio* [OR] = 2,4; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-5,1) y la diabetes no controlada, en la aparición de reinfarcto (OR = 3,5; IC del 95%, 1,6-7,6) e ictus (OR = 10,6; IC del 95%, 3,6-31,2). Además, ambos se presentaron de forma más temprana en pacientes diabéticos no controlados.

Fallecieron 115 pacientes (18%) y la etiología fue cardiovascular en más del 50%. La hipertensión arterial y la diabetes no controladas fueron los factores con un mayor riesgo de muerte y de experimentarla más tempranamente; mientras que la hipercolesterolemia controlada se comportó como un factor protector.

Conclusiones. La prevalencia de los factores de riesgo en pacientes con infarto de miocardio es alta y su control está relacionado tanto con la presencia de eventos cardiovasculares como con la letalidad a largo plazo.

Palabras clave: Factores de riesgo. Infarto de miocardio. Estudio de seguimiento. Supervivencia.

Effect of Cardiovascular Risk Factors on Long-Term Morbidity and Mortality Following Acute Myocardial Infarction

Introduction and objectives. Generally, cardiovascular risk factors are poorly controlled after myocardial infarction. The objective of this study was to determine the effect of these risk factors on long-term morbidity and mortality in patients experiencing a myocardial infarction.

Methods. In total, 655 acute myocardial infarction survivors recorded in the IBERICA database for the Spanish province of Albacete were followed up. Provincial healthcare center databases and the regional death registry were consulted, and semistructured interviews were carried out. Bivariate and multivariate descriptive and comparative statistical analyses were performed.

Results. The median follow-up period was 5.5 years. At the end of the study, 74% of patients had hypertension or hypercholesterolemia, 39% had diabetes, 36% were obese, 13% smoked, and 1% were alcoholics. Overall, 48% of patients experienced a cardiovascular event. Uncontrolled hypercholesterolemia was found to be a risk factor for angina (*odds ratio* [OR]=2.4, 95% confidence interval [CI], 1.1-5.1), and uncontrolled diabetes was a risk factor for reinfarction (OR=3.5, 95% CI, 1.6-7.6) and stroke (OR=10.6, 95% CI, 3.6-31.2), both of which occurred earlier in patients with uncontrolled diabetes. In total, 115 (18%) patients died, with more than 50% of deaths being due to cardiovascular causes. Uncontrolled hypertension and diabetes were the most important risk factors for both overall and early mortality, whereas controlled hypercholesterolemia appeared to be a protective factor.

Este estudio se ha podido llevar a cabo gracias a la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria FIS 98/0018, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha 02074-00, y del Complejo Hospitalario de Albacete.

Correspondencia: Dra. G. Vega.
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Universitario.
Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete. España.
Correo electrónico: gvega@sescam.jccm.es

Recibido el 17 de octubre de 2005.
Aceptado para su publicación el 12 de abril de 2007.

Conclusions. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients who have experienced a myocardial infarction is very high. Control of these risk factors influences both cardiovascular events and long-term mortality.

Key words: *Cardiovascular risk factors. Acute myocardial infarction. Follow-up study. Survival.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

CV: cardiovascular.

DM: diabetes mellitus.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, y más concretamente la cardiopatía isquémica, se han convertido en la principal causa de muerte en los países industrializados¹, con diferentes características que contribuyen a su desarrollo: los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En estudios multicéntricos como el INTERHEART se ha demostrado que más del 90% del riesgo de aparición de un infarto agudo de miocardio (IAM) se relaciona con la presencia de 9 FRCV, y que además, tienen un efecto acumulativo². Asimismo, los supervivientes de un IAM tienen un alto riesgo de presentar otros eventos cardiovasculares (CV)³ y un mayor riesgo de experimentar muerte súbita o IAM recurrente⁴, con peor pronóstico que el primero⁵. Por otra parte, las pruebas científicas sostienen que la modificación de los FRCV conlleva una reducción del riesgo CV global, de la enfermedad coronaria recurrente y de la mortalidad en estos pacientes^{6,7}, incluso aunque sean pequeñas⁸. No obstante, en estudios de seguimiento a largo plazo se ha puesto de manifiesto que un porcentaje elevado de pacientes presenta FRCV después de un acontecimiento cardiaco agudo⁹⁻¹¹.

En España, la prevalencia de los FRCV como el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y la hiperglucemia es elevada, y su control después de experimentar un IAM, subóptimo¹²⁻¹⁴. Esto ha motivado la realización de estudios de intervención en pacientes con IAM, tanto en el momento del alta hospitalaria¹⁵ como durante el primer año¹⁶, con resultados alentadores pero con diversas limitaciones: seguimiento corto, ausencia de aleatorización en la intervención y falta de grupo control. Además, en ninguno se evalúa el efecto a largo plazo del grado de control de los FRCV con la diferente aparición de eventos CV, no existiendo en nuestro país estudios que lo analicen en pacientes con IAM.

El objetivo del presente trabajo es conocer, en pacientes que han experimentado un IAM, si hay relación entre el grado de control de los FRCV y la aparición de nuevos eventos CV o el fallecimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Se estudiaron los casos de IAM seguros del registro IBERICA Albacete hospitalizados entre el 1 de septiembre de 1997 y el 1 de enero de 2001, y que sobrevivieron a los 28 días. El registro IBERICA (registro poblacional en 8 provincias españolas de episodios de IAM entre 25 y 74 años) utiliza los criterios de clasificación de IAM del estudio MONICA¹⁷ con una metodología homogénea¹⁸, y ha mostrado una alta concordancia en la clasificación diagnóstica. En cada caso recoge los siguientes datos: las características demográficas y clínicas, los FRCV, la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y la aparición de complicaciones durante 28 días.

El seguimiento se realizó entre el 1 de enero de 2004 y el 1 de junio de 2005, mediante la revisión de las bases de datos de los centros sanitarios (hospitales y centros de especialidades) de la provincia o la historia clínica si era necesario, para recoger la aparición de eventos cardiacos —angina que requiriera ingreso o realización de cateterismo cardiaco, IAM, o ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular), bradiarritmias o taquiarritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular, fibrilación auricular o bloqueo auriculoventricular que requiriera marcapasos)— y vasculares —ictus (isquémico o hemorrágico) o arteriopatía periférica o de aorta. Todos los eventos estaban definidos con los códigos de la CIE-9: 410-414, 427.41 y 427.1, 428, 427.9, 433-438, 441, 442 y 444. Posteriormente, se realizó una entrevista semiestructurada a los pacientes, familiares allegados o médicos de cabecera, para confirmar el lugar de seguimiento de la cardiopatía, además de conocer la presencia y el grado de seguimiento y control de los FRCV: hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad y alcoholismo. Estos dos últimos no fueron registrados en el protocolo IBERICA; se consideró que había obesidad cuando el paciente se definía como obeso o con sobrepeso y le habían recomendado perder peso después del IAM y alcoholismo, cuando el paciente era consumidor de más de 80 g de alcohol/día en varones y de 40 g de alcohol/día en mujeres. El seguimiento se consideró adecuado si el paciente realizaba como mínimo las visitas previstas en los protocolos de los centros de atención primaria para cada FRCV, y el control se consideró adecuado si, tras haber realizado el seguimiento de forma correcta, el médico consideraba que los valores eran adecuados. En el caso de los fumadores y bebedores, se diferenció a los que habían abandonado o man-

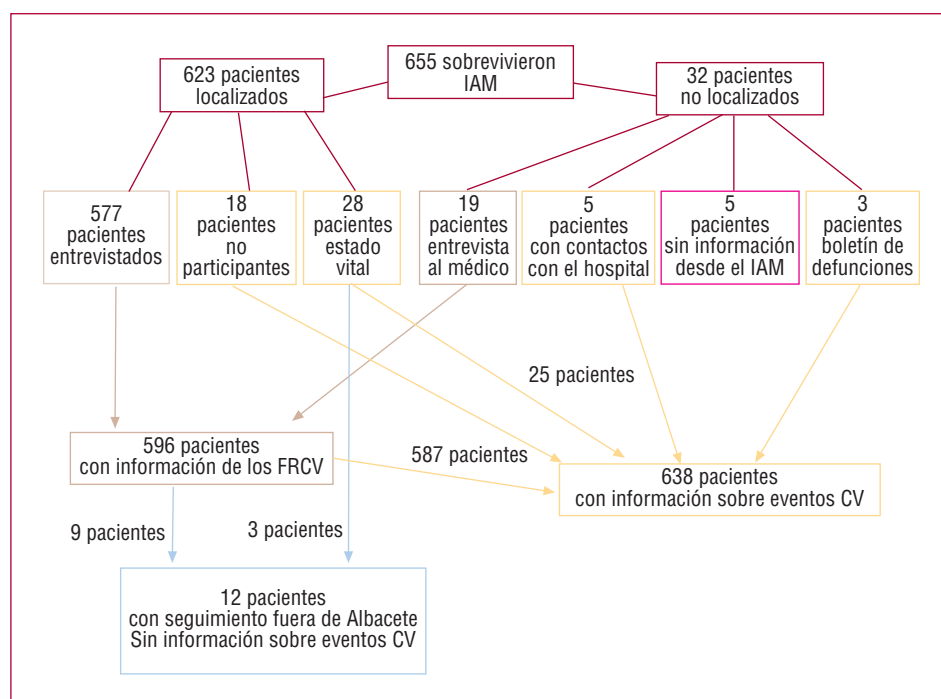


Fig. 1. Esquema del seguimiento de los pacientes.
CV: cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

tenían el hábito en el momento del seguimiento. Se consideraba un FRCV de nuevo diagnóstico si éste se había realizado por un médico o llevaba un tratamiento específico. El tiempo de seguimiento en caso de fallecimiento fue hasta la muerte, cuya causa se investigó según la metodología del estudio IBERICA para las muertes extrahospitalarias, o revisando el informe hospitalario. También se revisó el boletín regional de defunciones actualizado hasta diciembre de 2004.

El análisis estadístico utilizado fue descriptivo y comparativo bivariable y multivariable (regresión logística y de riesgos proporcionales de Cox, según el método de introducción de variables paso a paso hacia atrás, con un valor de significación de $p < 0,10$); se utilizaron como variables dependientes los eventos CV (conjuntamente o por separado), la muerte, como variables independientes, los FRCV en 3 categorías (ausencia de FRCV, controlado y no controlado; para el tabaquismo se estableció la diferencia entre no fumador en el IAM, ex fumador desde el IAM y fumador activo), y como variables de confusión, el sexo, la edad (≤ 45 , 46-65 y > 65 años) y otras del episodio del IAM (dicotómicas): angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), cirugía, complicación (re-IAM, angina, shock cardiogénico, complicación mecánica, arritmias ventriculares malignas o ictus) y tratamiento en el momento del alta: bloqueadores beta, antiagregantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del calcio. Los fármacos hipolipemiantes no se recogieron en el registro IBERICA. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$ y la asociación se midió a

través de la *odds ratio* (OR) o la *hazard ratio* (HR); asimismo, la estimación poblacional se midió a través de los intervalos de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Se incluyó a 655 pacientes (un 21% mujer; IC del 95%, 18-24%) con una edad media en el IAM de 61 años (IC del 95%, 60-62 años). La mediana de seguimiento fue de 5,5 años (percentil $[P]_{25-75} = 5-6$ años; rango, 1 mes-8 años). De los 623 casos localizados, 18 no quisieron participar y en 28 sólo se conoció el estado vital. De los 32 casos no localizados, en 19 la información sobre los FRCV se obtuvo del médico de cabecera, en 3 se conoció la muerte por el boletín de defunciones, en 5 se registraron los contactos con el hospital de referencia y en 5 no obtuvimos ninguna información desde el IAM. Estos 10 últimos los consideramos como perdidos (fig. 1).

Características de pacientes con información incompleta

Entre los pacientes perdidos había más fumadores (el 80 frente al 38%; $p = 0,007$) y presentaban con más frecuencia la fracción de eyección de ventrículo izquierdo $< 35\%$ (el 40 frente al 5%; $p < 0,0001$). Los pacientes en los que sólo se conocía el estado vital eran de mayor edad (66 frente a 61 años; $p = 0,003$), recibieron menos fibrinolíticos (el 23 frente al 41%; $p = 0,04$) y realizaron con más frecuencia el seguimiento en el hospital comarcal o fuera de Albacete.

TABLA 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular al final del seguimiento

| FRCV | N | Válidos* | Prevalencia | IC del 95% |
|-----------------------|-----|----------|-------------|------------|
| Hipertensión arterial | 452 | 613 | 73,7 | 70,2-77,3 |
| Hipercolesterolemia | 418 | 566 | 73,8 | 70,1-77,6 |
| Diabetes mellitus | 244 | 615 | 39,7 | 35,7-43,6 |
| Tabaquismo | 76 | 590 | 12,9 | 10,3-15,9 |
| Obesidad | 212 | 590 | 35,9 | 32,1-40,0 |
| Alcoholismo | 6 | 588 | 1,0 | 0,3-1,6 |

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IC: intervalo de confianza.

*Casos válidos para el análisis.

Además, presentaron más episodios de insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica y muerte súbita como primer evento (18, 14 y 7% frente a 5, 2 y 1%; $p < 0,0001$), así como más fallecimientos (el 68 frente al 15%; $p < 0,0001$). Entre los 18 pacientes que no quisieron participar había más diabéticos (el 56 frente al 32%; $p = 0,03$), presentaban con más frecuencia disnea con anterioridad al IAM (el 33 frente al 9%; $p = 0,003$), recibieron con menos frecuencia bloqueadores beta en el momento del alta (el 22 frente al 52%; $p = 0,01$) y durante el seguimiento presentaron como primer evento con más frecuencia re-IAM, arritmias malignas, ictus isquémico o muerte súbita (16,7; 5,6; 11,1 y 5,6% frente a 4, 0,7; 2,1 y 1,4%; $p = 0,02$), experimentaron más complicaciones (re-IAM, el 22 frente al 7%; $p = 0,01$; arritmias malignas, el 6 frente al 1%; $p = 0,04$) y más fallecimientos (el 61 frente al 16%; $p < 0,0001$).

Análisis descriptivo

Los FRCV al final del seguimiento se presentan en la tabla 1; se observa que la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia son los más prevalentes.

De los 638 pacientes en los que se obtuvo información sobre eventos CV, apareció alguno en 309 pacientes (el 48,4%; IC del 95%, 44,5-52,4%): 283 experimentaron algún evento cardiaco (el 44%; IC del 95%, 40,5-48,3%) y 54 algún evento vascular (el 8,5%; IC del 95%, 6,5-11,0%). El evento más incidente fue la angina, seguido de la insuficiencia cardiaca y el IAM (fig. 2). El momento de aparición del primer evento fue significativamente diferente según el tipo de evento (Kruskal-Wallis; $p = 0,03$), apareciendo antes la insuficiencia cardiaca y las arritmias ventriculares malignas (fig. 3).

Fallecieron 115 pacientes (el 17,6%; IC del 95%, 14,6-20,5%): 11 por causa desconocida (el 1,7%; IC del 95%, 0,6-2,7%), 39 por causa no cardiovascular (el 5,9%; IC del 95%, 4,1-7,8%), 17 por causa vascular (el 2,6%; IC del 95%, 1,6-3,9%), y 48 por causa cardiaca (el 7,3%; IC del 95%, 5,2-9,4%), de los cuales 16 presentaron muerte súbita (el 2,4%; IC del 95%, 1,5-3,9%). En el 62,5% de los fallecimientos con etiología conocida, ésta fue CV (IC del 95%, 52,7-72,3%), pudiendo variar entre el 56 y el 66% si se conociera la etiología de todas las defunciones. La mediana hasta el fallecimiento fue de 32,6 meses (P_{25-75} : 13,2-32,6 meses; rango, 1-91 meses) y no se encontraron diferencias significativas en el momento de aparición según la etiología (fig. 4).

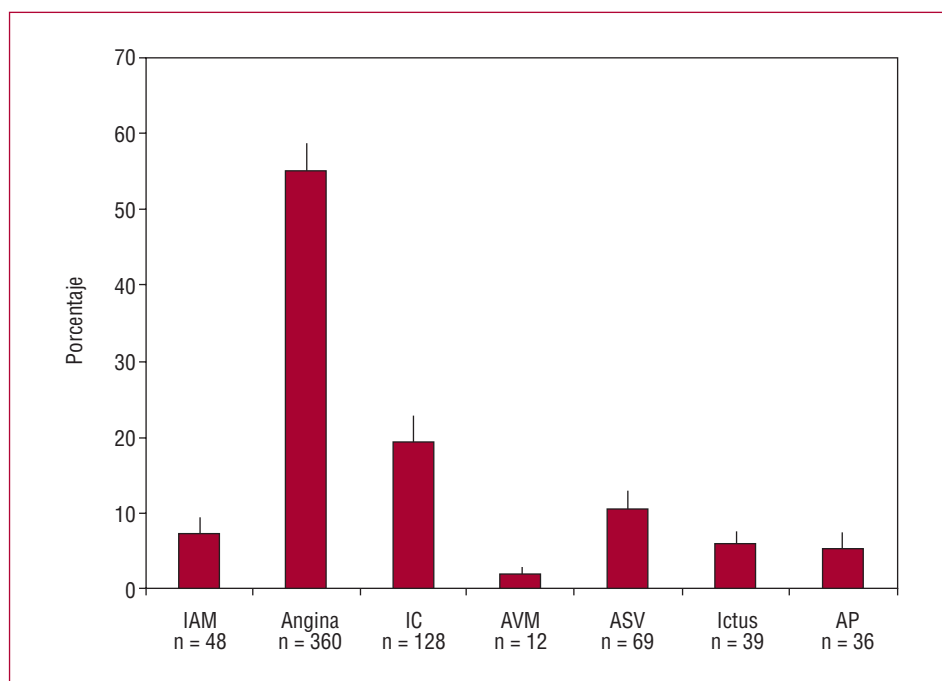


Fig. 2. Incidencia de eventos cardiovasculares al final del seguimiento.

AP: arteriopatía periférica o de aorta; ASV: braditaquiarritmia supraventricular; AVM: arritmia ventricular maligna; IC: insuficiencia cardiaca.

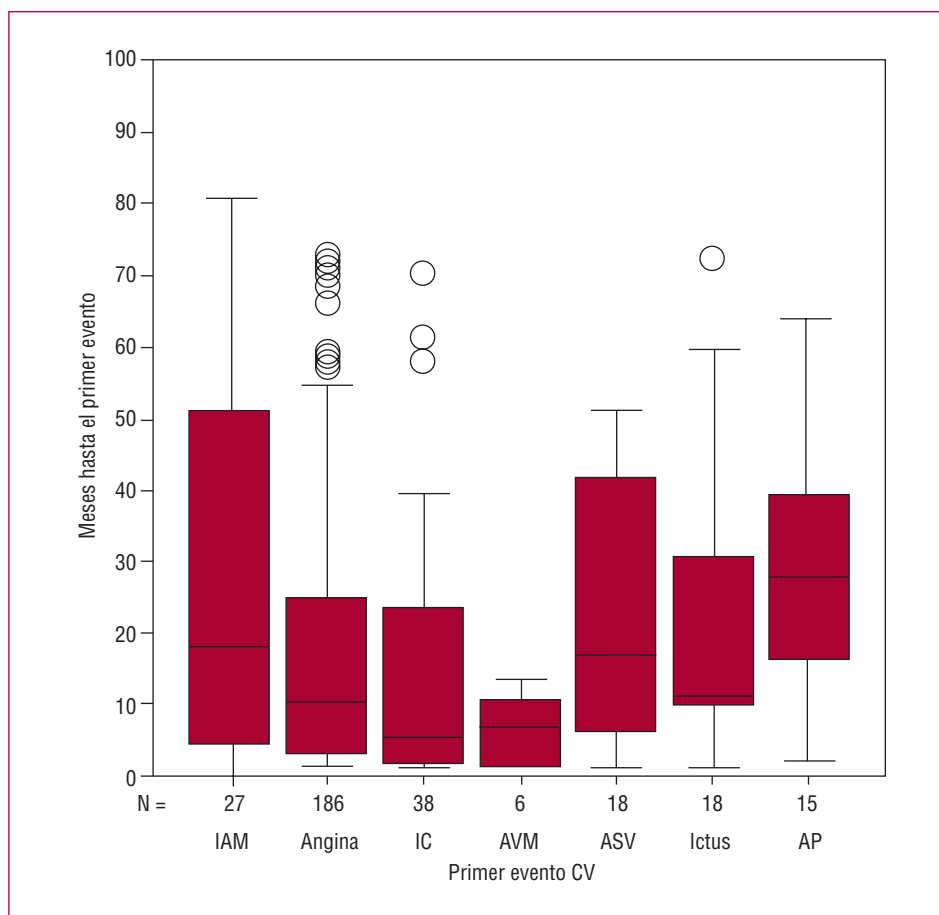


Fig. 3. Diagrama de cajas de los meses hasta la aparición del primer evento según el tipo de evento cardiovascular (CV).

AP: arteriopatía periférica o de aorta; ASV: braditaquiarritmia supraventricular; AVM: arritmia ventricular maligna; IC: insuficiencia cardíaca.

*En 9 casos, la ASV coincidió con otro evento.

Análisis de la relación de los factores de riesgo cardiovascular y los eventos cardiovasculares

Los pacientes con DM presentaron más eventos vasculares que los pacientes sin DM (el 10,3 frente al 4,0%; $p = 0,0001$), al igual que los hipertensos frente a los no hipertensos (el 15,1 frente al 5,5%; $p = 0,01$) y los que tenían antecedentes de HTA en el IAM frente a los diagnosticados durante el seguimiento (el 12,9 frente al 5,0%; $p = 0,01$), manteniéndose este efecto para la HTA si considerábamos la aparición de cualquier evento CV. No obstante, en los pacientes que presentaban algún FRCV no se encontró ninguna relación significativa entre el grado de seguimiento y control de éstos y la aparición de los eventos CV, pero sí cuando se analizó éste frente a los pacientes sin FRCV, y cada evento por separado (tablas 2 y 3). La hipercolesterolemia sería el FRCV implicado de forma independiente en la aparición de angina y arteriopatía periférica, y la DM, en la aparición de IAM e ictus. No se encontró ninguna relación significativa e independiente de ningún evento con el grado de control de la HTA o la obesidad, el tabaquismo o el alcoholismo, incluso

añadiendo las variables dicotómicas: con y sin el FRCV (resultados no presentados).

En cuanto al momento de aparición, se comprobó que si no distinguíamos el tipo de evento CV, eran los pacientes diabéticos no controlados frente a los no diabéticos los que antes los presentaban (HR = 1,8; IC del 95%, 1,3-2,5), pero al diferenciar el tipo de evento, nuevamente la hipercolesterolemia no controlada se relacionaba con la aparición más temprana de angina (HR = 1,8; IC del 95%, 1,1-3,1) y la DM con la del IAM (no controlada HR = 3,1; IC del 95%, 1,5-6,4) y del ictus (controlada HR = 4,5; IC del 95%, 1,6-12,6 y no controlada HR = 8; IC del 95%, 2,9-22).

Análisis de la relación de los factores de riesgo cardiovascular y la mortalidad

En el análisis bivariable, la presencia y el grado de seguimiento y control de los FRCV se relacionaron con la mortalidad CV y por cualquier causa (tabla 4), pero no con la muerte súbita. En el análisis multivariable, la HTA no controlada aparecía como factor de riesgo para esta última y para la muerte CV; la DM no controlada, para la mortalidad global y CV, mientras que la hiperco-

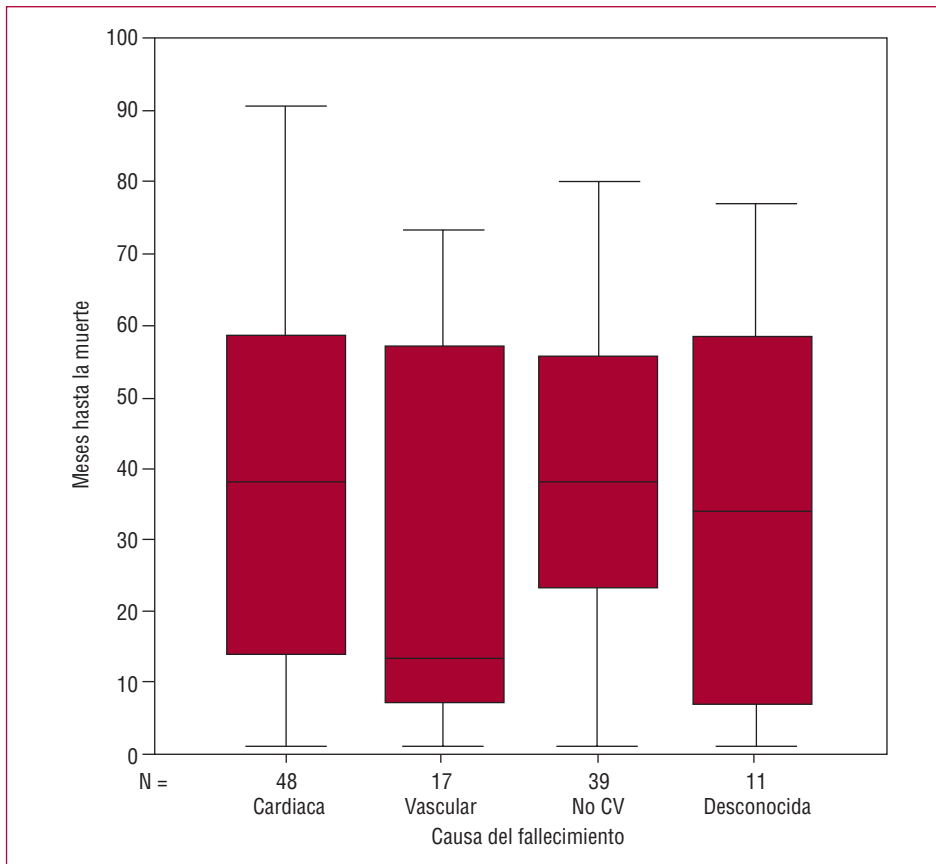


Fig. 4. Diagrama de cajas de los meses hasta al fallecimiento según la etiología. CV: cardiovascular.

TABLA 2. Relación del grado de control de los factores de riesgo cardiovascular con la aparición de los eventos cardiovasculares. Análisis bivariable

| FRCV | Angina | | IAM | | IC | | ASV | | Ictus | | AP | |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | % | p | % | p | % | p | % | p | % | p | % | p |
| | χ^2 | Pearson | χ^2 | Pearson | χ^2 | Pearson | χ^2 | Pearson | χ^2 | Pearson | χ^2 | Pearson |
| | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia | tendencia |
| Hipertensión arterial | | NS | | NS | | NS | | NS | | 0,1 | | NS |
| No Controlada | | | | | | | | | 1,9 | 0,04 | | |
| Controlada | | | | | | | | | 5,8 | | | |
| No controlada | | | | | | | | | 7,3 | | | |
| Hipercolesterolemia | | 0,03 | | NS | | NS | | NS | | NS | | 0,03 |
| No Controlada | 26,1 | 0,007 | | | 13,7 | 0,05 | | | | | 5,9 | NS |
| Controlada | 35,6 | | | | 8,1 | | | | | | 1,9 | |
| No controlada | 45,5 | | | | 6,8 | | | | | | 6,8 | |
| Diabetes | | NS | | 0,003 | | 0,01 | | NS | | < 0,0001 | | NS |
| No Controlada | | | 5,5 | 0,01 | 7,3 | 0,004 | | | 1,6 | < 0,0001 | 2,4 | 0,09 |
| Controlada | | | 4,2 | | 11,3 | | | | 7,7 | | 4,2 | |
| No controlada | | | 14,6 | | 18,1 | | | | 15,3 | | 6,9 | |
| Obesidad | | NS | | NS | | NS | | NS | | NS | | NS |
| No Controlada | 31,3 | 0,04 | | | | | | | | | | |
| Controlada | 38,5 | | | | | | | | | | | |
| No controlada | 40 | | | | | | | | | | | |
| Tabaquismo | | 0,04 | | NS | | 0,1 | | 0,001 | | NS | | NS |
| No Controlada | 33,5 | NS | | | 12 | 0,08 | 8,7 | 0,002 | | | 2,6 | 0,09 |
| Ex fumador desde el IAM | 39,8 | | | | 6,2 | | 1,2 | | | | 3,7 | |
| Fumador activo | 23,4 | | | | 7,8 | | 2,6 | | | | 6,5 | |

AP: arteriopatía periférica o de aorta; ASV: braditaquiarritmia supraventricular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; NS: no significativo. Se muestran los resultados para valores de p < 0,10.

TABLA 3. Relación del grado de control de los factores de riesgo cardiovascular con la aparición de los eventos cardiovasculares*

| FRCV | IAM | | | Angina | | | Ictus | | | AP | | |
|---------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|-----------------------------|--------------------------------|------|-----------------------------|--------------------------------|----|-----------------------------|--------------------------------|------|
| | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) | p | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) | p | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustado (IC del 95%) | p | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada (IC del 95%) | p |
| HCHO | | | NS | | | 0,04 | | | NS | | | 0,04 |
| No | | 1 | | 1 | 1 | | | | | 1 | 1 | |
| Controlada | | 1,6 (1,1-2,3) | | 1,6 (1,0-2,4) | | 0,05 | | | | 0,4 (0,1-1,0) | 0,4 (0,1-1,0) | 0,04 |
| No controlada | | 2,1 (1,1-4,0) | | 2,4 (1,1-5,1) | | 0,02 | | | | 1,4 (0,4-4,7) | 1,5 (0,4-5,1) | 0,5 |
| Diabetes | | | 0,002 | | | NS | | | | | | NS |
| No | | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | |
| Controlada | | 0,8 (0,3-1,9) | | | | | 5,3 (1,9-14,5) | 4,9 (1,7-13,8) | | | | |
| No controlada | | 2,9 (1,4-6,1) | | | | | 10,7 (3,9-29,0) | 10,6 (3,6-31,2) | | | | |

AP: arteriopatía periférica o de aorta; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HCHO: hipercolesterolemia; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; OR: *odds ratio*.
 *Análisis multivariable de regresión logística (modelos ajustados por número de FRCV, sexo, edad estratificada, complicaciones graves en el IAM, tratamiento en el IAM con angioplastia coronaria o cirugía, y al alta hospitalaria con bloqueadores beta, antiagregantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del calcio).

lesterolemia controlada aparecía como protector para la mortalidad no CV y global (tabla 5). Se obtienen resultados similares si tenemos en cuenta el momento del fallecimiento (tabla 6). El modelo de regresión de Cox no convergió para la muerte súbita o no CV.

DISCUSIÓN

Pacientes con información incompleta

La mediana de seguimiento fue de casi 6 años y sólo en 59 (9%) pacientes la información fue incompleta, siendo menor al 1% el porcentaje de casos sin ninguna información desde el IAM (5 pacientes). Estos porcentajes son inferiores a los de otros estudios similares, como el de De Velasco et al¹³, con un 7% de pérdidas en 6 meses de seguimiento, o como el de Serrano et al¹⁹, con un 2% de pérdidas en una muestra menor y sin detallar los criterios y el tiempo de seguimiento.

Los pacientes que no quisieron participar eran más diabéticos y presentaron más complicaciones en el seguimiento. Creemos que, aunque recibieron con menos frecuencia bloqueadores beta, el hecho de no incluirlos podría infravalorar el riesgo de la DM, ya de por sí muy alto.

Los pacientes perdidos eran más fumadores y presentaban peor fracción de eyección, lo que supondría un peor pronóstico, aunque ninguno apareció en el boletín regional de defunciones. La pérdida de éstos podría influir en el efecto del tabaquismo.

Aquellos en los que sólo se conoció el estado vital no presentaban diferentes prevalencias de los FRCV en el IAM y residían con más frecuencia fuera de Albacete capital, lo que probablemente hizo más difícil la obtención de la información y, aunque no podemos descartar que hubiera diferencias en el control de sus FRCV, el hecho de recibir significativamente menos tratamiento trombolítico y de ser más ancianos podría explicar las diferencias encontradas.

Eventos cardiovasculares y su relación con los factores de riesgo cardiovascular

Casi el 50% de los pacientes en los que se pudo conocer la incidencia de eventos CV presentó alguno. Estos resultados son discretamente superiores a los del estudio de Zaliunas et al²⁰ (29%), hecho que atribuimos a que el seguimiento fue más corto y se registraban menos eventos (re-IAM, revascularización cardíaca y muerte cardiovascular). El evento cardíaco más frecuentes fue la angina, y el vascular, el ictus isquémico, como también encontraron De Velasco et al¹² y Rothwell et al²¹, respectivamente.

Uno de los resultados más importantes es que, según el tipo de evento CV, el FRCV implicado es diferente, de tal manera que la DM supone un alto riesgo

TABLA 4. Relación de la presencia, el grado de seguimiento y el control de los factores de riesgo cardiovascular con la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa

| FRCV | N | Mortalidad CV | p* | Mortalidad por cualquier causa | p* |
|----------------------------------|---------|---------------|----------|--------------------------------|----------|
| Hipertensión arterial | | | | | |
| Hipertensión: sí/no | 452/161 | 11,8/5,4 | 0,03 | 17,9/13,7 | — |
| Seguimiento: sí/no | 375/36 | 9,5/2,9 | — | 13,3/8,3 | — |
| Controlada: sí/no | 330/42 | 7,0/23,8 | < 0,0001 | 11,2/25,6 | 0,008 |
| Hipercolesterolemia | | | | | |
| Hipercolesterolemia: sí/no | 418/149 | 7,7/10,5 | — | 11,8/20,1 | 0,01 |
| Seguimiento: sí/no | 381/21 | 6,0/15,0 | — | 8,9/19,0 | — |
| Controlada: sí/no | 344/30 | 6,0/6,7 | — | 8,9/16,7 | — |
| Diabetes: | | | | | |
| Diabetes: sí/no | 224/348 | 16,1/5,5 | < 0,0001 | 23,0/11,3 | < 0,0001 |
| Seguimiento: sí/no | 194/17 | 12,1/0 | — | 17,1/0 | 0,08 |
| Controlada: sí/no | 129/64 | 7,4/21,7 | 0,005 | 12,4/26,6 | 0,01 |
| Tabaquismo | | | | | |
| Fumador en el IAM: sí/no | 253/401 | 5,5/14,1 | 0,001 | 11,9/21,2 | 0,002 |
| Fumador en el seguimiento: sí/no | 77/543 | 12,7/9,5 | — | 19,5/15,8 | — |

* χ^2 de Pearson.

CV: cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

de aparición de ictus isquémico y re-IAM: los pacientes diabéticos no controlados tendrían un riesgo 10 veces mayor de experimentar un ictus isquémico y 3,5 veces de presentar otro IAM, que los no diabéticos. Este riesgo se mantiene no sólo en relación con el momento de aparición de estas complicaciones, sino también con el momento de aparición del primer evento, presentándose más tempranamente. Incluso, los pacientes diabéticos controlados también presentan un riesgo hasta 5 veces más elevado de presentar un ictus. Los resultados son concordantes con los de Casella et al²² y Levantesi et al²³, que muestran que la DM aparece como uno de los factores de mayor riesgo de presentar nuevos eventos CV después del IAM. Por otra parte, Kamper et al²⁴ observaron una incidencia de ictus en pacientes diabéticos con IAM mayor que la nuestra (el 31 frente al 10,5%; IC del 95%, 6,4-14,5%), lo que en parte atribuimos a que en el presente estudio no se incluyó la fase aguda del IAM.

La hipercolesterolemia sería el FRCV implicado no sólo en la aparición de angina (los pacientes no controlados tienen doble riesgo de presentar angina), sino también en que aparezca antes. Estos resultados estarían en la misma dirección que los observados por Ong²⁵, en los que las estatinas eran tan beneficiosas como la angioplastia para reducir acontecimientos isquémicos en pacientes con angina estable. No obstante, llama la atención que, en el caso de la arteriopatía periférica, los pacientes con hipercolesterolemia controlada tengan menos probabilidad de experimentar este evento que aquellos sin este FRCV, y los no controlados no tengan más riesgo. Este último resultado podría explicarse por el tamaño muestral, pero el pri-

mero debería tener otra explicación y podría ser atribuida al tratamiento recibido.

Con respecto al tabaco, creemos que el hecho de que no se comporte como un factor de riesgo de aparición de eventos CV, y el cese como factor protector, podría explicarse, por un lado, por el escaso número de pacientes fumadores y la necesidad de un seguimiento más prolongado para encontrar el efecto beneficioso y, por otro, porque las comparaciones se realizan entre pacientes que han presentado un IAM y no frente a personas sanas. Además, los pacientes perdidos fumaban significativamente más.

Relación de los factores de riesgo cardiovascular con la mortalidad

El grado de seguimiento y control de los FRCV está relacionado significativamente con la muerte, tanto CV como por cualquier causa. Además, los pacientes con hipercolesterolemia o DM presentaron diferente supervivencia frente a aquellos sin estos FRCV, mientras que no pudimos demostrar una distinta mortalidad entre pacientes hipertensos y no hipertensos. Una posible explicación es que una tercera parte de los pacientes hipertensos fue diagnosticada durante el seguimiento, y podría ser necesario más tiempo de evolución de la HTA para influir en la supervivencia. No obstante, la HTA no controlada sí es un factor de riesgo de muerte súbita o CV en general, ya que los pacientes hipertensos no controlados tienen un menor tiempo de supervivencia.

Los pacientes diabéticos tienen menor supervivencia: el inadecuado control conllevaría mayor riesgo de

TABLA 5. Relación del grado de control de los factores de riesgo cardiovascular con la mortalidad^a

| FRCV | Mortalidad total | | | Muerte súbita | | | Muerte CV | | | Muerte no CV | | |
|---------------|-----------------------|---------------------------------------|--------|-----------------------|---------------------------------------|------|-----------------------|---------------------------------------|-------|-----------------------|---------------------------------------|-------|
| | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada ^b (IC del 95%) | P | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada ^c (IC del 95%) | P | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada ^d (IC del 95%) | P | OR bruta (IC del 95%) | OR ajustada ^e (IC del 95%) | P |
| HTA | | | NS | 1 | 1 | 0,05 | 1 | 1 | 0,02 | 1 | 1 | NS |
| No | | | | 1,3 (0,3-6,6) | 0,9 (0,2-3,4) | | 1,7 (0,8-3,8) | 0,9 (0,4-2,3) | | 0,3 (0,2-0,7) | 0,3 (0,1-0,7) | |
| Controlada | | | | 12,8 (2,9-57) | 4,1 (0,95-19,2) | 0,03 | 4,0 (1,6-10,1) | 3,4 (1,1-10,7) | 0,04 | 0,2 (0,03-1,7) | 0,3 (0,04-2,3) | NS |
| No controlada | | | 0,03 | | | NS | | | NS | | | 0,02 |
| HCHO | | | | | | | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | |
| Controlada | 0,5 (0,3-0,8) | 0,4 (0,3-0,8) | 0,0008 | | | | | | | 0,3 (0,2-0,7) | 0,3 (0,1-0,7) | 0,005 |
| No controlada | 0,6 (0,2-1,4) | 0,6 (0,2-1,9) | NS | | | NS | | | | 0,2 (0,03-1,7) | 0,3 (0,04-2,3) | NS |
| DM | | | 0,05 | | | | | | 0,02 | | | NS |
| No | 1 | 1 | | | | | 1 | 1 | | | | |
| Controlada | 1,3 (0,8-2,1) | 1,3 (0,6-2,4) | NS | | | | 1,6 (0,8-3,3) | 1,7 (0,7-3,9) | NS | | | |
| No controlada | 2,0 (1,2-3,3) | 2,6 (1,2-5,4) | 0,01 | | | | 3,2 (1,6-6,3) | 3,6 (1,4-8,9) | 0,006 | | | |

CV: cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; HTA: hipertensión arterial; NS: no significativo; OR: *odds ratio*.

^aAnálisis multivariable de regresión logística (modelos ajustados por: número de FRCV, sexo, edad estratificada, complicaciones graves en el IAM, tratamiento en el IAM con angioplastia coronaria o cirugía, y al alta hospitalaria con bloqueadores beta, antiagregantes, IECA y antagonistas del calcio).

^bVariabes en el modelo: edad, complicaciones en el IAM, cirugía y bloqueadores beta.

^cVariabes en el modelo: angioplastia coronaria.

^dVariabes en el modelo: edad, bloqueadores beta, IECA, angioplastia coronaria y cirugía.

^eVariabes en el modelo: edad y complicaciones en el IAM.

fallecer y de hacerlo más tempranamente, y este riesgo sería aún mayor para la etiología CV.

Los enfermos con hipercolesterolemia presentan mayor supervivencia que aquellos sin este FRCV, efecto que se mantiene para los enfermos controlados: tendrían un menor riesgo de muerte, tanto por cualquier causa como por etiología no CV, e incluso, de que ésta aparezca más tardíamente. Además, este efecto se mantiene para los pacientes en tratamiento farmacológico controlados o no (resultados no presentados), lo que atribuimos a un posible efecto beneficioso relacionado con el tratamiento, probablemente con estatinas, aunque no recogieramos esta información. Ya ha sido descrito el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la aparición de eventos CV o la muerte²⁶⁻²⁹, aunque el efecto observado en este estudio además estaría relacionado con la mortalidad global y no CV, sin que se pueda atribuir tales beneficios exclusivamente a una menor incidencia de eventos CV.

Los pacientes que eran fumadores en el momento del IAM presentaban mayor supervivencia a largo plazo, efecto que desaparece al realizar el análisis multivariable. Tampoco encontramos una relación significativa de la obesidad o alcoholismo y la muerte.

Limitaciones del estudio

Las características de los pacientes son similares a las descritas en otros trabajos³⁰⁻³³ a pesar de que los criterios de edad del estudio MONICA^{17,18} (< 75 años), condiciona una menor representación de las mujeres.

La incidencia de IAM y angina podría estar, respectivamente, infraestimada y supraestimada al haber cambiado el diagnóstico de IAM³⁴ durante el seguimiento.

La evaluación del diagnóstico y el grado de seguimiento y control de los FRCV durante el seguimiento está condicionada al diseño utilizado (entrevista al final del seguimiento), y depende de la honestidad de los pacientes, sin que se pueda descartar una posible influencia del diferente pronóstico de los pacientes en la estimación de su grado de seguimiento y control. No obstante, creemos que, aunque no podamos contrastar de forma objetiva la veracidad de las respuestas, sí comprobamos que el porcentaje de pacientes que continuaban fumando después del IAM era similar al descrito por otros autores^{2,3,9,14}, lo que hace presuponer una adecuada concordancia en el control de otros FRCV. Además, consideramos que, aunque la evalua-

TABLA 6. Relación del grado de control de los factores de riesgo cardiovascular con el momento del fallecimiento^a

| FRCV | Mortalidad CV | | | Mortalidad total | | |
|-----------------------|--------------------------|--|----------|--------------------------|--|----------|
| | HR bruta (IC del 95%) | HR ajustada ^b (IC del 95%) | P | HR bruta (IC del 95%) | HR ajustada ^b (IC del 95%) | P |
| Hipertensión arterial | | | 0,006 | | | 0,005 |
| No | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Controlada | 1,2 (0,6-2,4) | 0,8 (0,4-1,7) | NS | 0,7 (0,5-1,2) | 0,8 (0,4-1,3) | NS |
| No controlada | 4,5 (2,1-9,5) | 2,4(1,1-5,4) | 0,003 | 2,8 (1,7-4,8) | 2,0 (1,1-3,7) | 0,03 |
| Hipercolesterolemia | | — | NS | | | 0,001 |
| No | | | | 1 | 1 | |
| Controlada | | | | 0,3 (0,2-0,5) | 0,4 (0,2-0,6) | < 0,0001 |
| No controlada | | | | 0,8 (0,4-1,5) | 0,6 (0,3-1,3) | NS |
| Diabetes | | | < 0,0001 | | | 0,001 |
| No | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Controlada | 1,4 (0,7-2,9) | 1,1 (0,4-2,6) | NS | 1,0 (0,6-1,7) | 0,9 (0,5-1,8) | NS |
| No controlada | 4,5 (2,4-8,2) | 4,0 (2,0-7,7) | 0,01 | 2,8 (1,8-4,5) | 2,6 (1,5-4,4) | < 0,0001 |

CV: cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; NS: no significativo.

^aAnálisis multivariante de regresión de Cox (modelos ajustados por: número de factores de riesgo cardiovascular, sexo, edad estratificada, complicaciones graves en el IAM, tratamiento en el IAM con angioplastia coronaria o cirugía, y al alta hospitalaria con bloqueadores beta, antiagregantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del calcio).

^bVariables en el modelo: edad, cirugía y bloqueadores beta.

ción de la exposición a los FRCV mediante una entrevista pueda ser inexacta es, por otra parte, el modus operandi del clínico en la anamnesis del paciente y, en nuestra opinión, una mejor aproximación a la efectividad de la prevención secundaria que la realizada a través de citaciones programadas para un estudio.

Aplicabilidad

Este trabajo aporta información muy valiosa para avanzar en la efectividad del tratamiento a largo plazo en el paciente con IAM, no sólo para el clínico, sino también para las instituciones sanitarias, y con ello disminuir la alta morbilidad que presentan estos pacientes.

CONCLUSIONES

La prevalencia de los FRCV en los pacientes que han experimentado un IAM es alta y en casi el 50% aparece algún evento CV, cuya presencia a largo plazo se relaciona con el inadecuado control de los FRCV. Asimismo, la letalidad a largo plazo también es alta y está relacionada con el inadecuado control de la DM y la HTA. Los pacientes con hipercolesterolemia tratados farmacológicamente, controlados o no, presentarían mayor supervivencia que aquellos sin este FRCV.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJL, López AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, in-

- juries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health; 1996.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F; et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Ineffective secondary prevention in survivors of cardiovascular events in the US population: report from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2001;161:1621-8.
- Mattioni TA. Long-term prognosis after myocardial infarction. Who is at risk for sudden death? *Postgrad Med*. 1992;92:107-8.
- Trevi G, D'Annunzio E, Di Giovanni P, Gallina S, Di Fonzo G, Manuppelli V, et al. Prevention of reinfarction: a global strategy. *Cardiologia*. 1993;38 Suppl 1:349-57.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- Siegel D, Grady D, Browner WS, Hulley SB. Risk factor modification after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1988;109:213-8.
- EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. *Eur Heart J*. 1997;18:1569-82.
- ASPIRE Steering Group. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart*. 1996;75:334-42.
- EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
- De Velasco JA, Llargues E, Fito R, Sala J, Del Río A, De los Arcos E, et al. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:159-68.

13. De Velasco JA, Cosin J, López Sendon JL, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JL, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:406-15.
14. De Velasco JA, Cosin J, López-Sendon JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.
15. Muñiz J, Gómez JJ, Santiago MI, De Teresa E, Cruz JM, Castro A, en representación del Grupo de Trabajo del Proyecto CAM. Efecto de un programa sencillo de educación de los profesionales en el cumplimiento de medidas de prevención secundaria en el momento del alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo. Proyecto CAM. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1017-28.
16. De Velasco JA, Rodríguez JA, Ridocci F, Aznar J. Action to improve secondary prevention in coronary heart disease patients: one-year follow-up of a share care programme. *Eur Heart J.* 2004;6 Suppl J:27-32.
17. World Health Organization: MONICA Manual version 1.1. Geneva: WHO; 1986.
18. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:831-9.
19. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julián B, Amezcua C, Pérez JA, et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:445-51.
20. Zaliunas R, Babarskiene MR, Luksiene D, Vencloviene J, Slapieniene B, Milvidaitė I. Cardiac events and 5-year survival after acute coronary syndromes. *Medicina (Kaunas).* 2005;41:668-74.
21. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology.* 2005;64:817-20.
22. Casella G, Savonitto S, Chiarella F, Gonzini L, Di Chiara A, Bolognese L, et al. Clinical characteristics and outcome of diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the BLITZ-1 study. *Ital Heart J.* 2005;6:374-83.
23. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:277-83.
24. Kamper AM, Stott DJ, Hyland M, Murray HM, Ford I; The PROSPER Study Group. Predictors of functional decline in elderly people with vascular risk factors or disease. *Age Ageing.* 2005;34:450-5.
25. Ong HT. The statin studies: from targeting hypercholesterolemia to targeting the high-risk patient. *QJM.* 2005;98:599-614.
26. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.
27. Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RISK-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA.* 2001;285:430-6.
28. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
29. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol.* 2005;96:54-60.
30. Mayer O Jr, Simon J, Heidrich J, Cokkinos DV, De Bécquer D, EUROASPIRE II Study Group. Education level and risk profile of cardiac patients in the EUROASPIRE II Substudy. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:47-52.
31. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez J, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73.
32. Álvarez M, Vera A, Rodríguez JJ, Ferriz JA, García T, García A, et al. Proyecto ARIAM. Concepto, desarrollo y objetivos. *Med Intens.* 1999;23:273-9.
33. Cabadés A, Echanove I, Cebrían J, Cardonba J, Valls F, Parra V, et al, en representación de los investigadores del PRIMVAC. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:123-33.
34. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.