



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Impacto de las Enfermedades Autoinmunes en el
Manejo y Pronóstico del Síndrome Coronario Agudo**

D^a. Nuria Lozano Rivas

2016



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Impacto de las Enfermedades Autoinmunes en el
Manejo y Pronóstico del Síndrome Coronario Agudo

Doctorando: Nuria Lozano Rivas

Directores: Dr. Luis Francisco Linares Ferrando

Dr. Sergio Manzano Fernández

Dr. Francisco J. Pastor Pérez

Agradecimientos y dedicatoria

A mi abuelo Fernando por contagiarme su entusiasmo por la medicina desde mi niñez.

A mis padres por enseñarme el valor del trabajo, el esfuerzo y la dedicación.

A todos los reumatólogos que me han transmitido sus conocimientos y han depositado su confianza en mí.

A mis directores de tesis por toda la ayuda que me han prestado en este trabajo.

A Fran y a mis hijos Nuria y Fran por hacerme tan feliz cada día.

ÍNDICES

Índice de contenidos

Portada.....	- 1 -
Agradecimientos y dedicatoria.....	- í -
Índices.....	- ï -
Índice de contenidos.....	- 9 -
Índice de tablas.....	- 12 -
Índice de ilustraciones.....	16 - 16 -
Abreviaturas.....	16 - 16 -
1. Introducción.....	- 23 -
1. 1. Introducción a la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.....	- 23 -
1. 2. Prevalencia enfermedad coronaria.....	- 24 -
1. 3. Incidencia de la enfermedad coronaria.....	- 25 -
1. 4. Incidencia y pronóstico del síndrome coronario agudo sin elevación ST.....	- 27 -
1. 5. Definiciones.....	- 28 -
1. 5. 1. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.....	- 28 -
1. 5. 2. Síndrome coronario agudo con elevación del ST.....	- 29 -
1. 6. Fisiopatología.....	- 30 -
1. 7. Tratamiento.....	- 35 -
1. 8. Enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular.....	- 38 -
1. 9. Factores de riesgo clásicos en las enfermedades autoinmunes.....	- 40 -
1. 10. Otros mecanismos implicados en la génesis de la aterosclerosis en las enfermedades autoinmunes.....	- 44 -
1. 11. Justificación del estudio.....	- 46 -
2. Hipótesis.....	- 49 -

2. 1. Hipótesis principal.....	- 49 -
2. 2. Hipótesis secundaria.....	- 49 -
3. Objetivos.....	- 50 -
3. 1. Objetivo principal.....	- 50 -
3. 2. Objetivos secundarios.....	- 50 -
4. Métodos.....	- 53 -
4. 1. Diseño.....	- 53 -
4. 2. Ámbito y tiempo del estudio.....	- 53 -
4. 3. Procedimiento y recogida de datos.....	- 55 -
4. 5. Análisis de datos.....	- 61 -
4. 6. Aspectos éticos.....	- 63 -
5. Resultados.....	- 67 -
5. 1. Caracterización de la población global del estudio.....	- 67 -
5. 2. Caracterización de la población con enfermedades autoinmunes.....	- 74 -
5. 3. Comparativa entre pacientes con y sin enfermedades autoinmunes.....	- 88 -
5. 4. Eventos intrahospitalarios.....	- 95 -
5. 5. Valor pronóstico intrahospitalario de las enfermedades autoinmunes.....	- 97 -
5. 6. Eventos en el seguimiento tras el alta hospitalaria.....	- 104 -
5. 7. Valor pronóstico de las enfermedades autoinmunes tras alta hospitalaria..	- 108 -
6. Discusión.....	- 123 -
6. 1. Mortalidad cardiovascular y EAI.....	- 123 -
6. 2. Riesgo de Síndrome Coronario Agudo.....	- 127-
6. 3. Manejo y forma de presentación del síndrome coronario agudo.....	- 129 -
6. 4. Pronóstico en Síndrome coronario agudo.....	- 131 -

6. 5. Limitaciones.....	- 135 -
7. Conclusiones.....	- 139 -
8. Bibliografía.....	- 143 -
9. Anexo.....	- 163 -

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de riesgo en el SCASEST.....	- 36 -
Tabla 2. Clasificación de las hemorragias según criterios BARC.....	- 61 -
Tabla 3. Características basales de la población global.....	- 68 -
Tabla 4. Signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en la población global....	- 69 -
Tabla 5. Hallazgos en las pruebas complementarias al ingreso en la población global.....	- 71 -
Tabla 6. Hallazgos y procedimientos de revascularización en la población total (pacientes sometidos a coronariografía).....	- 72 -
Tabla 7. Tratamiento médico al alta en la población total (vivos al alta).....	- 73 -
Tabla 8. Distribución de las enfermedades autoinmunes encontradas.....	- 75 -
Tabla 9. Tratamiento específico al ingreso.....	- 76 -
Tabla 10. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con Artritis Reumatoide.....	- 77 -
Tabla 11. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con espondilitis anquilosante.....	- 78 -
Tabla 12. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con artropatía psoriásica.....	- 79 -
Tabla 13. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.....	- 80 -

Tabla 14. Características basales de los pacientes con enfermedades autoinmunes.....	- 82 -
Tabla 15. Signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en pacientes con enfermedades autoinmunes.....	- 83 -
Tabla 16. Hallazgos en las pruebas complementarias al ingreso en pacientes con enfermedades autoinmunes.....	- 85 -
Tabla 17. Hallazgos y procedimientos de revascularización en pacientes con enfermedades autoinmunes (pacientes sometidos a coronariografía).....	- 86 -
Tabla 18. Tratamiento médico al alta en los pacientes con enfermedades autoinmunes (vivos al alta).....	- 87 -
Tabla 19. Diferencias en las características basales en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 89 -
Tabla 20. Diferencias en los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 91 -
Tabla 21. Diferencias en los hallazgos de las pruebas complementarias al ingreso en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 92 -
Tabla 22. Diferencias en los hallazgos y procedimientos de revascularización en función de la presencia de enfermedades autoinmunes (pacientes sometidos a coronariografía).....	- 93 -
Tabla 23. Diferencias en el tratamiento médico al alta en función de la presencia de enfermedades autoinmunes (vivos al alta).....	- 94 -
Tabla 24. Eventos intrahospitalarios en la población global.....	- 95 -

Tabla 25. Eventos intrahospitalarios en pacientes con enfermedades autoinmunes.....	- 96 -
Tabla 26. Eventos intrahospitalarios según la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 97 -
Tabla 27. Diferencias en las características basales en función del evento mortalidad total intrahospitalaria.....	- 98 -
Tabla 28. Diferencias en los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en función de la presencia del evento mortalidad total intrahospitalaria.....	- 99 -
Tabla 29. Diferencias en los hallazgos de las pruebas complementarias al ingreso en función de la presencia del evento muerte total intrahospitalaria.....	- 100 -
Tabla 30. Diferencias en los hallazgos y procedimientos de revascularización en función de la presencia del evento muerte total intrahospitalaria (en pacientes sometidos a coronariografía).....	- 101 -
Tabla 31. Regresión logística multivariable. Efecto de la presencia de enfermedad autoinmune sobre eventos intrahospitalaria	- 103 -
Tabla 32. Eventos en el seguimiento tras el alta en la población global.....	- 105 -
Tabla 33. Eventos en el seguimiento tras el alta en pacientes con enfermedades autoinmunes.....	- 106 -
Tabla 34. Eventos en el seguimiento tras el alta según la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 107 -
Tabla 35. Diferencias en las características basales en función del evento mortalidad total tras el alta.....	- 111 -

Tabla 36. Diferencias en los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en función de la presencia del evento mortalidad total tras el alta.....	- 112 -
Tabla 37. Diferencias en los hallazgos de las pruebas complementarias al ingreso en función de la presencia del evento muerte total tras el alta.....	- 113 -
Tabla 38. Diferencias en los hallazgos y procedimientos de revascularización en función de la presencia del evento muerte tras el alta (en pacientes sometidos a coronariografía).....	- 114 -
Tabla 39. Diferencias en el tratamiento médico al alta en función de la presencia de enfermedades autoinmunes (vivos al alta).....	- 115 -
Tabla 40. Regresión de Cox multivariable. Efecto de la presencia de enfermedad autoinmune sobre eventos tras el alta hospitalaria.....	- 117 -
Tabla 41. Variables predictoras del mejor modelo predictivo de mortalidad total tras el alta hospitalaria.....	- 118 -
Tabla 42. Tasa de incidencia de mortalidad en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 119 -

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Clasificación de los síndromes coronarios agudos.....	- 30 -
Ilustración 2. Evolución de la placa aterosclerótica.....	- 32 -
Ilustración 3. Determinantes de la trombosis coronaria.....	- 34 -
Ilustración 4. Interrelaciones entre las enfermedades autoinmunes y la enfermedad cardiovascular.....	- 45 -
Ilustración 5. Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.....	- 54 -
Ilustración 6. Población y subpoblación del estudio.....	- 60 -
Ilustración 7. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia en el seguimiento en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 108 -
Ilustración 8. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de ictus y reinfarto en el seguimiento en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 109 -
Ilustración 9. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de hemorragias mayores en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.....	- 109 -

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetil salicílico

ACPA: Anticuerpos anti-péptidos citrulinados

AFP: Síndrome antifosfolípido primario

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AR: Artritis reumatoide

ARA II: Inhibidores del receptor de la angiotensina II

APs: Artropatía psoriásica

CD: Coronaria derecha

CRM: Cirugía de revascularización miocárdica

CX: Circunfleja

DE: Desviación estándar

EA: Espondilitis anquilosante

EAI: Enfermedades autoinmunes

EC: Enfermedad coronaria

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HR: Hazard ratio

IC95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IAM: Infarto de miocardio

ICOX2: Inhibidores de la ciclooxigenasa 2

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

LES: Lupus eritematoso sistémico

LPM: Latidos por minuto

TCI: Tronco común izquierdo

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1. 1. Introducción a la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones trombóticas constituyen la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Se calcula que provocan más de 16 millones de muertes al año, siendo casi la mitad de ellas atribuidas a infarto agudo de miocardio. Los síndromes coronarios agudos (SCA) configuran la expresión más frecuente y constituyen un grupo de entidades clínicas con un denominador común: la obstrucción parcial o total de una arteria por un trombo, provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable (1).

Las encuestas nacionales y los estudios observacionales de cohortes proporcionan de forma habitual la información sobre la morbimortalidad coronaria. Sin embargo hay que tener en cuenta de que se trata de estudios no controlados en los que los sujetos declaran la información directamente pudiendo haber algún tipo de sesgo en cuanto a la veracidad de la información. Por otro lado algunos de ellos se realizan en momentos diferentes en el tiempo y con diferencias metodológicas que hay que tener en cuenta a la hora de compararlos. También hay que destacar una variabilidad importante entre estudios y estadísticas oficiales en cuanto a terminología, definición y condición seleccionada para valorar el impacto de la enfermedad coronaria (EC) en una población.

En algunas estadísticas se hace referencia de manera genérica a «cardiopatía isquémica», y otras de forma más específica abordan el síndrome coronario agudo con elevación (SCACEST) y sin elevación del segmento ST (SCASEST) (2).

1. 2. Prevalencia enfermedad coronaria

La estimación de la prevalencia real de la EC en la población se realiza a partir de encuestas poblacionales. Datos de la American Heart Association estiman que aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años en Estados Unidos padecen cardiopatía isquémica (3). Esto supone una prevalencia total de EC entre los mayores de 20 años del 6,4 % (el 7,9 % de los varones y el 5,1 % de las mujeres). Si consideramos de forma específico al infarto de miocardio, la prevalencia está en el 2,9 % (el 4,2 % de los varones y el 2,1 % de las mujeres). Bien es sabido que la prevalencia de EC se incrementa con la edad y que es más frecuente en varones pero un estudio americano basado en encuestas, mostró cierta variación en las últimas décadas en la relación de prevalencias en varones: mujeres de mediana edad (35-54 años). Así, aunque la prevalencia fue más alta en los varones tanto en el periodo 1994-1998 como en 1999-2004, en este último se observó una tendencia a una disminución de prevalencia entre los varones y un incremento entre las mujeres (2,5 frente a 0,7 en 1998-1994 y 2,2 frente a 1,0 en 1999-2004) (4).

Respecto a lo que ocurre en nuestro país no se tiene datos de la prevalencia real de EC. Sin embargo, se puede realizar alguna aproximación

indirecta a través de los datos de la encuesta de población del Instituto Nacional de Estadística. En ella se pregunta periódicamente sobre «enfermedades crónicas o de larga evolución padecidas en los últimos 12 meses». En las últimas dos encuestas, se hizo referencia explícita al infarto de miocardio (IAM), y se observaron unas estimaciones para cada grupo etario muy inferiores a las de la población americana (1 % en hombres y 0,5 % de forma global). Y además de observar un aumento con la edad, se observa que las respuestas positivas a la pregunta sobre el infarto de miocardio va descendiendo en todos los grupos etarios de 2006 a la de 2012 (2).

1. 3. Incidencia de la enfermedad coronaria

El estudio Framingham es el que más conocimiento ha aportado sobre la historia natural de la EC (5). Tras 44 años de seguimiento de la cohorte original de Framingham y 20 años de la descendencia de la cohorte original se puede concluir que la incidencia de eventos coronarios aumenta en relación con la edad y que las mujeres tienen un retardo medio de 10 años en las tasas de incidencia de la enfermedad. La incidencia general de EC a edades entre 65 y 94 años se duplica en los varones y se triplica en las mujeres respecto a edades entre 35 y 64 años. En mujeres premenopáusicas las manifestaciones más graves de la EC, como el infarto de miocardio y la muerte súbita, son relativamente raras. Sin embargo es de destacar que después de la menopausia, la incidencia y la gravedad de la EC aumentan rápidamente y alcanzan tasas 3 veces mayores respecto a mujeres premenopáusicas de la misma edad (6). Por debajo de los 65 años la tasa anual de incidencia de

eventos coronarios en varones supera la tasa de todos los otros eventos ateroscleróticos combinados, mientras que en las mujeres la tasa de eventos coronarios iguala la tasa de todos los otros eventos ateroscleróticos combinados. Más allá de los 65 años, la EC sigue siendo la más incidente de todos los eventos secundarios a la aterosclerosis. El predominio masculino en la incidencia de cardiopatía isquémica es menor en el caso de la angina de pecho. La forma de presentación inicial de la EC en mujeres menores de 75 años es la angina de pecho, con más frecuencia que el infarto de miocardio. Y suele ser angina no complicada en el 80 % de los casos, a diferencia de los varones, en los que la angina aparece tras un infarto de miocardio en el 66 %. El infarto de miocardio predomina entre los varones de todos los grupos de edad, y solo un 20 % se precede de angina de pecho (5).

En cuanto a la tendencia temporal, la incidencia de la EC en general ha disminuido en las últimas décadas en Estados Unidos entre 114 y 133 casos por cada 100000 personas-año de seguimiento. El descenso ha sido incluso mayor en la enfermedad cardiovascular en general (de 294 a 225 casos por cada 100000 personas-año) (7). Esta evolución temporal es aplicable en general a los demás países desarrollados, incluido España, según los datos del instituto nacional de estadística (8), pero no a los países en vías de desarrollo.

Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en general y por cardiopatía isquémica en particular, han caído en los países desarrollados entre un 24 y un 50 % desde los años 70 tanto en varones como en mujeres aunque con una mayor caída a partir de los años 90. Esta tendencia se ha observado no solo en la incidencia general de la enfermedad sino también en los eventos mortales asociadas a la misma. Aproximadamente un 50 % de la magnitud del

descenso se puede atribuir a las mejoras en el tratamiento, tanto en las medidas de prevención secundaria tras un evento coronario como en el manejo en la fase aguda de los SCA, el tratamiento para la insuficiencia cardiaca y la revascularización en la angina crónica. Se considera que la otra parte del éxito se debe a un mejor control de los factores de riesgo poblacional (7, 9).

1. 4. Incidencia y pronóstico del síndrome coronario agudo sin elevación ST

Se conoce por estudios poblacionales que la incidencia de IAM está entre 1 y 2 casos por cada 500 habitantes por año (3). Se estima que la incidencia de los SCASEST en Europa está en torno al doble o triple de los SCACEST, por lo que la incidencia estimada estaría entre un 1-2 por cada 170 habitantes/año. En nuestro país, el registro MASCARA (10), correspondiente a los años 2004-2005 muestra una relación SCASEST/SCACEST de 1,5. Si extrapolamos esta relación a nivel nacional, y partiendo de la cifra global de SCACEST (7) podemos deducir una incidencia anual de SCASEST de 1500/millón de habitantes. Sin embargo se debe reconocer que los datos puede no reflejar la verdadera incidencia ya que podría estar infraestimada al ser dicho registro anterior al uso generalizado de biomarcadores más sensibles en la detección de necrosis miocárdica.

El pronóstico global se puede extraer de los registros multicéntricos que han incluido cientos de miles de pacientes (11, 12). La mortalidad intrahospitalaria es mayor en el SCACEST que en el SCASEST (7 % frente al 5 % respectivamente), pero se igualan a los 6 meses de seguimiento (12 %

frente al 13 %) (13,14) y llega incluso a superar en el seguimiento a largo plazo la del SCASEST a la del SCACEST (15). Esta diferencia en mortalidad a largo plazo probablemente se deba a un perfil de paciente diferente, ya que los pacientes con SCASEST son más mayores, con más enfermedades asociadas (especialmente diabetes e insuficiencia renal) y en general con una enfermedad aterosclerótica más generalizada.

1. 5. Definiciones

Se clasifican los síndromes coronarios agudos en dos tipos, SCASEST y SCACEST (**ilustración 1**) basados en el hecho fisiopatológico de que la obstrucción coronaria sea parcial o total respectivamente. Para realizar el abordaje diagnóstico de estos procesos nos basamos en tres pilares fundamentales: la clínica, el electrocardiograma y la determinación de los marcadores de necrosis miocárdica.

1. 5. 1. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Dentro de este grupo se incluye tanto la angina inestable como el IAM sin elevación del ST. La definición de la angina inestable (AI) se basa en su presentación clínica pudiendo o no tener alteraciones electrocardiográficas asociadas. Además del carácter opresivo del dolor, habitualmente irradiado a mandíbula o brazo izquierdo, la AI se presenta en reposo o con mínimo esfuerzo y suele presentar una duración de al menos 20 minutos si no se interrumpe antes con nitroglicerina sublingual. Se puede presentar en reposo,

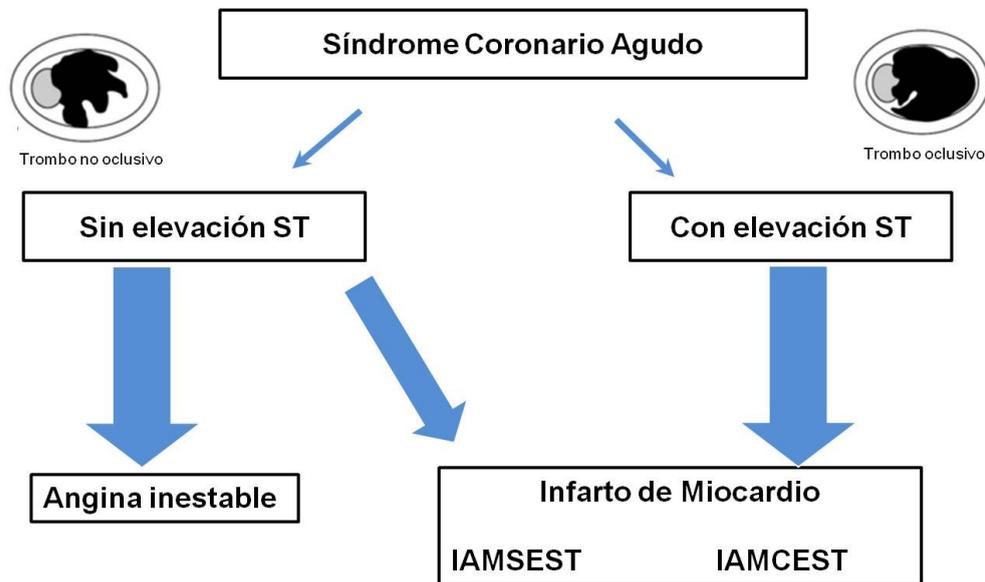
de manera brusca o bien el paciente experimenta dolor con esfuerzos pero con baja intensidad de ejercicio.

La principal diferencia entre el IAM sin elevación del ST y la AI es que en el primero la isquemia es lo suficientemente severa como para que se produzca daño miocárdico, por lo que precisamos tener marcadores de necrosis miocárdica positivos (troponina T o I) y además siempre que no existan criterios electrocardiográficos que diagnostiquen un SCACEST. En pacientes con AI, por definición, los marcadores de necrosis son negativos, y como se ha dicho anteriormente pueden tener asociados cambios en el electrocardiograma sugestivos de isquemia (ya sea descenso del segmento ST o inversión de la onda T). Por tanto, teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, la presentación clínica por sí misma no distingue entre AI e IAM sin elevación del ST diferenciándose en si ha habido o no necrosis miocárdica.

1. 5. 2. Síndrome coronario agudo con elevación del ST

Los pacientes se presentan clínicamente con dolor, habitualmente intenso y persistente más allá de 30 minutos e incluso varias horas. El electrocardiograma mostrará elevación del segmento ST con una serie de criterios diagnósticos definidos para su diagnóstico, junto a una presentación clínica compatible (con elevación del punto J al menos en dos derivaciones contiguas $\geq 0,2$ mV en hombres y $\geq 0,15$ mV en mujeres en derivaciones de V2 a V3 y de $\geq 0,1$ mV en el resto de derivaciones) (16).

Ilustración 1. Clasificación de los síndromes coronarios agudos.



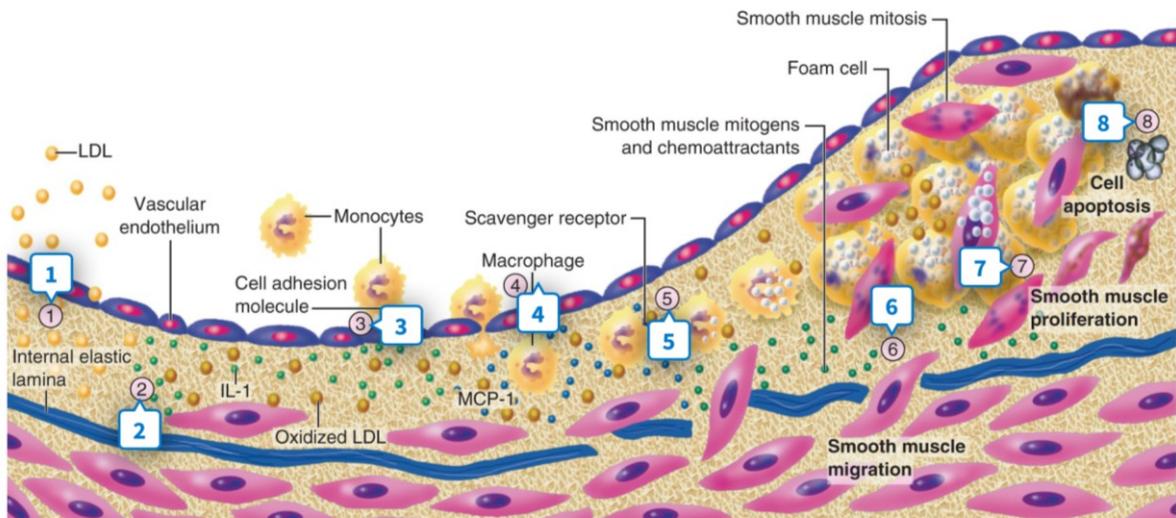
IAMSEST, infarto sin elevación del segmento ST; IAMCEST, infarto con elevación del segmento ST.

1. 6. Fisiopatología

El evento isquémico agudo suele producirse por la formación de material trombótico generado tras la rotura o erosión de una placa ateromatosa. Esto produce una oclusión parcial con una disminución brusca y crítica del flujo sanguíneo en el caso del SCASEST y una oclusión total del vaso en el caso del SCACEST. Este fenómeno es una de las manifestaciones del proceso llamado aterotrombosis. Este término representa la fisiopatología de la enfermedad, en la que intervienen tanto la progresión del ateroma (aterosclerosis y desarrollo de la placa de colesterol) como la rotura de la placa con trombosis sobreañadida.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica en la que intervienen mecanismos inmunológicos e inflamatorios, de distribución multifocal afectando a las arterias de mediano y gran calibre. Comienza a desarrollarse en épocas tempranas de la vida y progresa con el paso del tiempo, pero su velocidad de progresión es impredecible y varía considerablemente según los individuos. Para cada nivel de exposición a un factor de riesgo determinado existe una variabilidad sustancial en el grado de enfermedad desarrollada debido a la interacción entre susceptibilidad individual y el resto de factores de riesgo que intervienen en su génesis (17). Sobre este proceso aterosclerótico crónico, de larga evolución, que causa el estrechamiento gradual de la luz arterial de un proceso dinámico dando lugar a eventos agudos por trombosis arterial. Las placas ateroscleróticas fibrosas presentan una consistencia blanda, con un núcleo rico en lípidos y están sometidas a los efectos del flujo tanto en sentido horizontal por los latidos cardíacos como en sentido vertical, por las variaciones del volumen sanguíneo en sístole y diástole. Esto les hace sensibles a fisuras o roturas. Además de lo anterior los macrófagos producen determinadas metaloproteinasas que son capaces de dañar la matriz, disminuir su resistencia y fragmentar la placa. Ello favorece que el contenido del core se exponga a la circulación, desencadenando la trombosis (18). Estos aspectos se reflejan en la **ilustración 2.**

Ilustración 2. Evolución de la placa aterosclerótica.

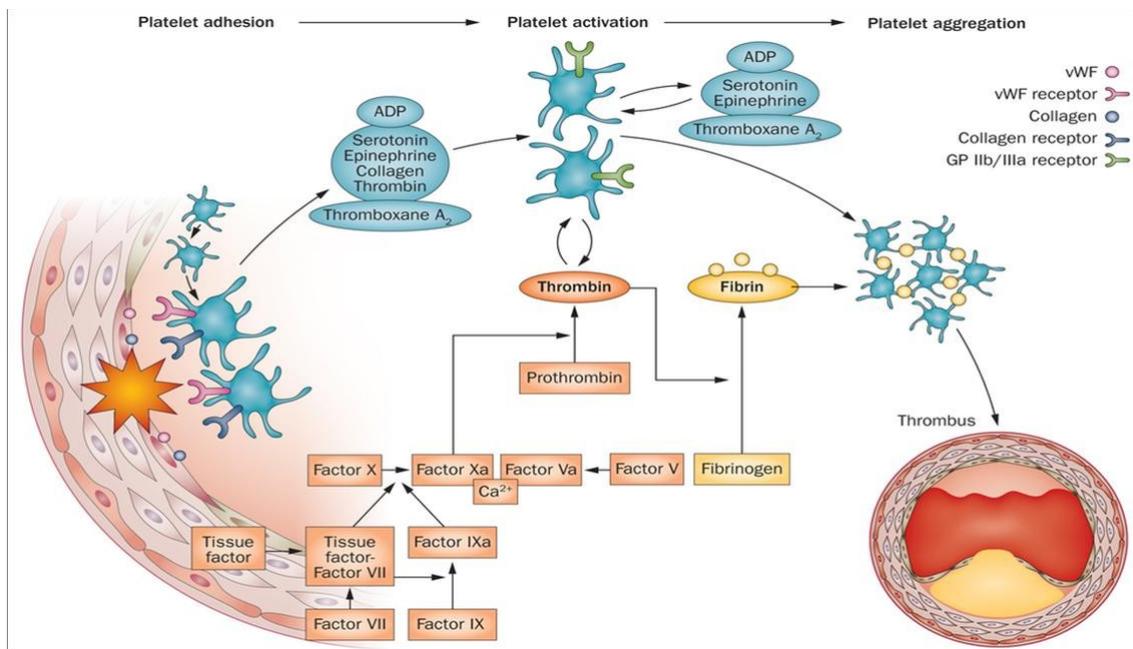


1. Acumulación de lipoproteínas en la íntima (esferas amarillas). 2. La oxidación de las mismas induce la producción local de citoquinas (esferas verdes). 3. Las citoquinas inducen la expresión de moléculas de adhesión para los leucocitos que los atraen y dirigen hacia la íntima. 4. Los monocitos se diferencian a macrófagos con aumento en la producción de receptores scavenger. 5. Se favorece la incorporación de lipoproteínas convirtiéndose en células espumosas, fuente de nuevas citoquinas, metaloproteinasas y estrés oxidativo. 6. Las células musculares lisas migran a la íntima desde la media atraídos por las sustancias generadas. 7. División de células musculares lisas y fabricación de matriz extracelular contribuyendo al crecimiento de la placa. 8. En estadios avanzados hay calcificación y muerte celular generando capa fibrosa que rodea núcleo lipídico. **Tomado de Braunwald's Heart disease. 10.ª edición.**

El proceso comienza con la agregación plaquetar mediante la adhesión de las mismas a través del receptor glucoproteico Ib plaquetar y su interacción con el factor de von Willebrand. Posteriormente tiene lugar la activación plaquetar a través de la cual se produce un cambio conformacional de la plaqueta pasando a ser espiculadas para aumentar la superficie de producción de trombina. A su vez se produce la degranulación, que libera tromboxano A2, serotonina y otros mediadores, que actúan atrayendo y reclutando más

plaquetas. El último proceso en la activación plaquetaria consiste en la expresión en su superficie de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa, para fijar fibrinógeno. Simultáneamente a la formación del trombo plaquetar se activa la cascada de la coagulación mediante la liberación del factor tisular que le da estabilidad al frágil trombo plaquetario inicial (18,19). En última instancia se activa el factor X, que da lugar a la generación de trombina que es el efector fundamental en la trombosis arterial. Además de transformar el fibrinógeno en fibrina (potente estímulo para la agregación plaquetar), activa el factor XIII induciendo el establecimiento de enlaces cruzados y por tanto consigue la estabilización del coágulo de fibrina. Finalmente, la vasoconstricción coronaria contribuye a la disminución del flujo sanguíneo. Este fenómeno está mediado tanto por vasoconstrictores locales liberados por las plaquetas, serotonina y tromboxano A₂, como por la disfunción endotelial que provoca disminución del óxido nítrico y aumento de la endotelina. Los estímulos adrenérgicos que se producen también contribuyen a la misma (20). Estos acontecimientos se reflejan en la **ilustración 3**.

Ilustración 3. Determinantes de la trombosis coronaria.



Cuando se fractura la capa fibrosa, los componentes subendoteliales se exponen al torrente sanguíneo. La adhesión plaquetaria está mediada por el factor von Willebrand y el colágeno de la superficie vascular con sus correspondientes receptores plaquetarios. Posteriormente se secretan factores activados plaquetarios que promueven la activación y agregación plaquetaria entrando en juego el receptor IIb/IIIa para formar el trombo plaquetario. Por otro lado la exposición en la superficie vascular del factor tisular inicia la cascada de la coagulación. **Tomado de Franchi F. y cols. Nature Reviews Cardiology 12, 30-46 (2015) (21).**

1. 7. Tratamiento

En los casos de SCACEST el objetivo prioritario se basa en repermeabilizar la arteria ocluida lo antes posible. Se considera terapia de reperfusión toda aquella maniobra dirigida a restablecer el flujo coronario. En la actualidad, se puede realizar mediante métodos farmacológicos (trombolisis farmacológica) o métodos intervencionistas (angioplastia primaria). Sea cual sea el método empleado es necesario que se realice en las primeras horas para alcanzar un beneficio. En cuanto a la decisión de cuál es la mejor opción, angioplastia primaria o fibrinolisis, va a depender de una serie de circunstancias:

-Angioplastia primaria: de elección si lo realiza un equipo experimentado y lo antes posible tras el primer contacto médico. El intervalo de tiempo desde que se contacta con el paciente hasta la dilatación con el balón debe ser menor de 2 h. Además, es la primera opción en pacientes en shock cardiogénico y en aquellos con contraindicaciones al tratamiento fibrinolítico o fracaso del mismo (en este caso se denomina angioplastia de rescate), independientemente de los tiempos de demora.

-Fibrinolisis: en ausencia de contraindicaciones y cuando no se pueda realizar angioplastia primaria dentro de los plazos recomendados, con el objetivo de administrar el tratamiento fibrinolítico, a ser posible un agente específico de la fibrina como tenecteplasa o alteplasa, antes de pasados los primeros 30 minutos desde el contacto con el paciente (16).

Con respecto a los pacientes con SCASEST una vez realizado el diagnóstico correcto debemos en primer lugar asegurar mantener el flujo

sanguíneo a través del vaso y evitar la oclusión completa del mismo. Debemos además realizar una estratificación de riesgo adecuada (**tabla 1**) para decidir el tipo de tratamiento más apropiado (22).

Tabla 1. Criterios de riesgo en el SCASEST.

Criterios de muy alto riesgo
• Inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico
• Dolor torácico recurrente o progresivo, refractario a tratamiento médico
• Arritmias amenazantes o parada cardiaca
• Complicaciones mecánicas del infarto
• Insuficiencia cardiaca aguda
• Cambios dinámicos recurrentes del segmento ST
Criterios de alto riesgo
• Ascenso y descenso de troponinas, compatible con infarto
• Cambios dinámicos del ST u onda T
• Score Grace >140
Criterios de riesgo intermedio
• Diabetes Mellitus
• Insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²)
• Fracción de eyección < 40 % o insuficiencia cardiaca
• Angina post infarto precoz
• Angioplastia o cirugía de revascularización previa
• Score Grace >109 y <140
Criterios de bajo riesgo
• Ninguna de las anteriormente mencionadas

Disponemos de una estrategia conservadora, con fármacos exclusivamente, y una estrategia intervencionista, invasiva que se emplea junto al tratamiento farmacológico. La primera se basa en el empleo de fármacos antiisquémicos y antitrombóticos. La segunda se basa también en el uso de fármacos pero además persigue tratar la lesión aterosclerótica y evitar su

nueva obstrucción bien con procedimientos percutáneos o con cirugía de revascularización coronaria. Los pacientes de muy alto riesgo deben someterse a coronariografía en las primeras 24 horas mientras que los de alto riesgo se puede diferir hasta las primeras 72 horas. En pacientes de bajo riesgo en los que no recurren los síntomas, se puede considerar la realización de tests de detección de isquemia, preferiblemente con imagen antes de decidir si se va a beneficiar de una estrategia invasiva (22).

Finalmente, las medidas preventivas y el tratamiento farmacológico deben ser iniciadas precozmente tras un SCA. El objetivo consiste en mejorar el pronóstico con la reducción de eventos en el seguimiento, evitando recurrencias sobre la lesión tratada o la aparición de nuevos eventos sobre otras lesiones a distancia. Incluyen tanto modificaciones en el estilo de vida como el empleo de fármacos como betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/bloqueantes del receptor de la angiotensina II, estatinas y antiagregantes plaquetarios (23).

1. 8. Enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular

Las enfermedades autoinmunes (EAI) son trastornos inflamatorios sistémicos que se producen cuando el sistema inmunitario ejerce una respuesta sobre un antígeno propio, desencadenando un proceso patológico. Puede afectar a múltiples órganos, entre ellos el sistema cardiovascular. Afortunadamente el pronóstico de las EAI ha mejorado de forma significativa en los últimos años, motivado por un conocimiento más exacto de los mecanismos inmunológicos implicados y a la incorporación de fármacos inmunosupresores más potentes y selectivos al arsenal terapéutico. No obstante, esta mayor supervivencia viene acompañada del desarrollo de enfermedad cardiovascular debido a un fenómeno de aterosclerosis acelerada (24). Este envejecimiento vascular prematuro se manifiesta en forma de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular.

La mayor evidencia de este escenario clínico se ha obtenido en enfermedades como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolipídico primario (AFP), la artropatía psoriásica (APs) y la espondilitis anquilosante (EA) y en menor grado en la esclerodermia y las vasculitis sistémicas (25).

La AR representa el prototipo de EAI en la que existe una aterosclerosis acelerada y un incremento de la mortalidad de causa cardiovascular. Existen numerosos trabajos que confirman el aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares comparado con pacientes de la misma edad y sexo, similar a lo que ocurre en los pacientes diabéticos (26, 27). Globalmente los pacientes con AR presentan un riesgo incrementado de infarto de miocardio, del orden de

entre 2 y 3 veces, incluso con la ausencia de factores de riesgo tradicionales (28).

De forma similar a lo observado en la AR, los pacientes con espondiloartritis también están expuestos a un exceso de mortalidad cardiovascular respecto a la población general. La enfermedad aterosclerosa es frecuente en la APs, muchas veces subclínica y de forma no totalmente explicada por los factores de riesgo clásicos lo que hace pensar en el papel de la propia enfermedad (29, 30). De hecho la presencia de psoriasis grave es también un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular más allá de la presencia de factores de riesgo clásicos (31). La EA también se ha asociado con un incremento de mortalidad entre 1,5 y 2 a la encontrada en la población general, siendo esta en su mayor parte debida a complicaciones cardiovasculares (32, 33).

Finalmente en el lupus eritematoso sistémico se ha observado una prevalencia de enfermedad cardiovascular del 20 %, con una mortalidad relacionada entre el 6 y el 40 % según las series. Las pacientes con lupus tienen una prevalencia de infarto agudo de miocardio entre el 6 % y el 10 %, lo que traduce un riesgo entre 4 y 8 veces mayor que la población general de padecer este evento coronario (34, 35). Es por ello que los expertos han reiterado en diversas ocasiones la necesidad de realizar una estratificación de riesgo adecuada siendo necesario que sea al menos anual y basado en las guías recomendadas en cada medio. En su ausencia, propugnan la valoración del riesgo cardiovascular teniendo en cuenta el sistema SCORE que estima la probabilidad a 10 años de un evento aterosclerótico fatal si bien hay que tener

en cuenta que con ello muchas veces se infraestima el riesgo real de nuestros pacientes con EAI (36, 37).

En nuestro medio recientemente se han publicado datos de un registro multicéntrico, proyecto CARMA (38), con 2234 pacientes entre AR, APs y EA. En él se demostró que a pesar de los avances que ha habido en el manejo de estas enfermedades y en un mejor entendimiento de sus riesgos asociados, la incidencia de complicaciones cardiovasculares era elevada, y asociada a la duración de la enfermedad y capacidad funcional, existiendo además una tendencia en el límite de significación a un mayor riesgo independiente, tras el ajuste, por la presencia de factores de riesgo clásicos. Por tanto también en nuestro medio, en población española, se reproducen los hallazgos comunicados en otras poblaciones.

Por último para terminar de corroborar el nexo de unión entre EAI y enfermedad cardiovascular, hay que tener presente los recientes trabajos que revelan que el estricto control de la actividad de la enfermedad se ha asociado a reducción de los eventos en el seguimiento. Esto es especialmente cierto en pacientes con AR en los cuales el tratamiento con metotrexato y especialmente con anti-TNF α se asocia a beneficios a nivel cardiovascular (39 - 41).

1. 9. Factores de riesgo clásicos en las enfermedades autoinmunes

El tabaquismo es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de la AR tanto seropositiva como con anticuerpos anti-pépticos citrulinados (ACPA). En un metaanálisis acerca de los factores de riesgo en AR en más de

1400 pacientes concluyó que la prevalencia de tabaquismo era superior a la de los controles y asociada a una peor evolución de la enfermedad en cuanto a títulos de factor reumatoide, daño radiológico y respuesta al tratamiento (42). Además era un factor de riesgo también, al igual que en la población general, de desarrollo de complicaciones cardiovasculares si bien su contribución relativa era menor (43). En cuanto al LES, en un estudio caso control de Toronto, el tabaquismo no era más frecuente que en la población general si bien seguía siendo un factor favorecedor del desarrollo de aterosclerosis (44). En relación a la APs y la EA algunos trabajos también establecen el papel del tabaquismo en el desarrollo, una peor evolución y respuesta al tratamiento lo que potencialmente puede afectar negativamente en el pronóstico cardiovascular (29, 45).

La Hipertensión es un factor de riesgo que se observa con mucha frecuencia en los pacientes con AR pero realmente no queda claro si es más prevalente que en la población general. Lo que sí se ha visto es que está infradiagnosticada en esta población. Otros factores que pueden contribuir al desarrollo de la misma son la inactividad física, la obesidad y fármacos que se pueden emplear para el control de la enfermedad como antiinflamatorios no esteroideos, corticoides o leflunomida (46). En el LES, un estudio caso control de Toronto demostró que las mujeres con LES tienen el doble de riesgo de presentar hipertensión respecto a la población general (44). En el contexto de la EA se ha analizado recientemente en un registro holandés que la hipertensión no solo es más frecuente que en la población general (en torno a un 40 %) sino que además está infratratada en al menos un tercio de los pacientes. Además su presencia se asocia a la presencia de uveítis (47). Los

pacientes con APs también tienen más hipertensión que la población general y parece además que la presencia de psoriasis grave también es un factor contribuyente a la existencia de la misma (45).

En cualquier proceso inflamatorio crónico la supresión de la formación de LDL colesterol y en mayor medida la de HDL colesterol es un fenómeno bien estudiado. Por tanto y aunque con la definición clásica de dislipemia, los pacientes con AR tienen menos prevalencia de la misma, hay que resaltar que hasta el 50 % de los pacientes presentan un patrón anormal en la composición lipídica. En este sentido se ha demostrado que hasta el 20 % de las mujeres con AR presentan un HDL no protector (como se ve en condiciones normales) denominado HDL proinflamatorio que no impide la oxidación del LDL colesterol y por tanto expone a un exceso de riesgo cardiovascular (46, 48). Aunque la hipercolesterolemia no es más prevalente en pacientes con LES (44), cuando existe, esta se asocia a un riesgo incrementado de eventos vasculares en cohortes prevalentes. Esto no se ha visto en cohortes incidentes incluidas en periodos más recientes lo cual podría reflejar una mejor concienciación con un manejo más agresivo de la misma (49, 50). Datos del Reino Unido nos demuestran que la combinación de LES e hipercolesterolemia aumenta el riesgo de infarto de miocardio 18 veces respecto a la población general (51). Como ocurre en los pacientes con AR también presentan HDL proinflamatorio, incluso en proporciones mayores, hasta un 45 %, comparado con solo un 4 % de los controles (52). El perfil lipídico de los pacientes con EA es similar al descrito con los procesos inflamatorios crónicos con descenso tanto del nivel de triglicéridos como del LDL colesterol o como del HDL colesterol, siendo el descenso de este último un factor que se considera relevante para el desarrollo

de patología vascular (33). Finalmente, en la APs los datos hasta la fecha son contradictorios y se han descrito numerosos patrones lipídicos probablemente influidos por diferentes tipos de pacientes incluidos en cada uno de ellos (45).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo modificable especialmente relevante en la patología CV. Un reciente metaanálisis en AR ha demostrado que estos presentan un riesgo de 1,74 en la aparición de la misma (43). Entre los factores que se postulan para su desarrollo nos encontramos la inactividad física, la obesidad, la actividad de la enfermedad y los tratamientos con corticoides (53). Es importante señalar que fármacos como la hidroxicloroquina han demostrado reducir el riesgo de diabetes cerca del 80 % (54). En el LES la prevalencia de diabetes es sustancialmente mayor que en la población general, del orden de 6 veces mayor y está estrechamente relacionado con la aterosclerosis acelerada que se observa. Aparte de los tratamientos, la actividad de la enfermedad juega un papel en su desarrollo, similar a lo que ocurre en otras enfermedades (35). Respecto a lo que sucede con la EA y otras espondiloartritis en cuanto al riesgo de diabetes, los resultados son contradictorios. Si bien Han y cols. (55) sugirieron que no había más riesgo de aparición de diabetes, recientemente Chen y cols. (56) analizaron el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en una cohorte de pacientes con EA y otras espondiloartritis y observaron un riesgo incrementado, sobre todo en aquellos pacientes sin comorbilidad lo que resalta el efecto independiente de la propia enfermedad en el desarrollo de la diabetes.

En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal los datos de los que disponemos son escasos. Curiosamente un estudio de seguimiento llevado a cabo por Yarur y cols. (57) en 356 pacientes con EII evidenció una menor

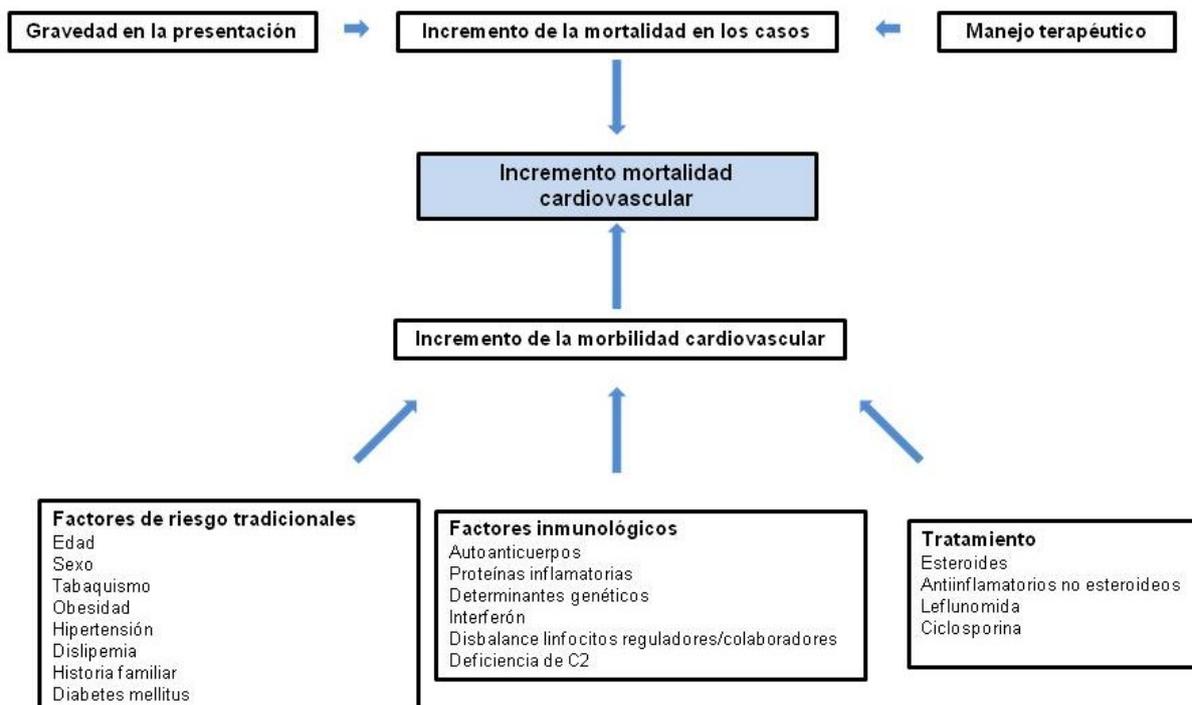
proporción de factores de riesgo clásicos como hipertensión, dislipemia y diabetes a pesar de que se encontró una mayor incidencia de patología cardiovascular en ellos.

1. 10. Otros mecanismos implicados en la génesis de la aterosclerosis en las enfermedades autoinmunes

El proceso que subyace es multifactorial, e intervienen mecanismos como los factores de riesgo para la arteriosclerosis (tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial), el uso de fármacos como los corticoesteroides, mecanismos inflamatorios y autoinmunes que están presentes en estas patologías (autoanticuerpos, actividad de la enfermedad, moléculas de la inflamación) y el tiempo de evolución de la enfermedad (**ilustración 4**). La asociación observada en diferentes trabajos entre la presencia de autoanticuerpos y reactantes de fase aguda con el desarrollo de arteriosclerosis acelerada, evidencia el papel de la autoinmunidad y la inflamación. De hecho la disfunción endotelial y la inflamación juegan un papel importante tanto en la iniciación como en el desarrollo del proceso aterosclerótico (25, 58). Como se ha comentado con anterioridad, el daño endotelial con la consiguiente pérdida de su integridad, induce vasoconstricción y aumenta la permeabilidad del vaso, activa al sistema inmune que libera citocinas y atrae células proinflamatorias. Las partículas LDL que han conseguido acceder a la pared vascular a través de un endotelio dañado, suponen un estímulo proinflamatorio sobre el endotelio, induciendo la expresión de moléculas que afectan al reclutamiento de las células

inflamatorias. La sobreexpresión endotelial de selectinas, citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12), moléculas de adhesión (ICAM- 1, VCAM- 1) y la inducción de proteínas quimiotácticas (MCP- 1), favorecen el reclutamiento de monocitos, su migración y posterior diferenciación a macrófagos. Los macrófagos captan los lípidos que han sufrido modificaciones oxidativas a través de receptores específicos y se convierten en células espumosas que constituyen el núcleo de la placa ateromatosa. A este daño endotelial iniciado por la actuación de los factores de riesgo clásicos se añade además una alteración de los mecanismos de reparación mediada por la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento (59, 60).

Ilustración 4. Interrelaciones entre las enfermedades autoinmunes y la enfermedad cardiovascular.



1. 11. Justificación del estudio

Esta aterosclerosis acelerada podría explicar parte del exceso de mortalidad cardiovascular asociada a EAI si bien hay otras cuestiones que podrían influir. Una de las posibilidades es que estos eventos sean más letales en este grupo de pacientes, debido a un fenotipo más agresivo en su forma de presentación influyendo por tanto en una peor supervivencia. Y otra es que el manejo realizado tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico sea diferente, pudiendo por tanto influir en un pronóstico desigual en pacientes con y sin EAI.

La cardiopatía isquémica aguda, por su importancia epidemiológica representa una excelente oportunidad para analizar estas cuestiones. Sin embargo los datos de los que disponemos hasta la fecha son escasos y limitados habitualmente a grupos muy concretos de enfermedades, y sobre todo con un seguimiento a corto plazo tras el evento índice. Los registros de pacientes ingresados por síndrome coronario agudo nos pueden ofrecer una visión más amplia del problema, estudiando varios aspectos de la enfermedad tanto a nivel hospitalario como a largo plazo durante el seguimiento, ayudando a clarificar las dudas existentes. Además tenemos la oportunidad de describir lo que ocurre en nuestro medio, estudiando la distribución de EAI encontradas en los pacientes ingresados tras un SCA, su manejo y el pronóstico de las mismas tanto a corto como a largo plazo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. Hipótesis

2. 1. Hipótesis principal

La presencia de EAI confiere por sí misma a los pacientes un peor pronóstico tras un SCA, tanto durante la hospitalización como durante el seguimiento tras el alta hospitalaria.

2. 2. Hipótesis secundaria

En nuestro medio, la forma de presentación, el manejo realizado del SCA durante el ingreso hospitalario y los tratamientos aplicados en el momento del alta no difieren según la presencia de EAI.

3. Objetivos

3. 1. Objetivos principales

3. 1. 1. Determinar si la presencia de EAI aporta información adicional e independiente en la predicción de mortalidad tanto intrahospitalaria como en el seguimiento tras el alta en pacientes ingresados tras un SCA.

3. 1. 2. Determinar si la presencia de EAI aporta información adicional e independiente en la predicción de otros eventos relevantes tales como la aparición de infarto de miocardio no fatal, ictus y hemorragias mayores

3. 2. Objetivos secundarios

3. 2. 1. Determinar la prevalencia, características clínicas y demográficas de los pacientes ingresados en nuestro medio por SCA afectados de EAI.

3. 2. 2. Determinar si existen diferencias en cuanto a la forma de presentación del SCA en función de la presencia de EAI.

3. 2. 3. Determinar si la presencia de EAI en pacientes con SCA lleva consigo una menor utilización de tratamiento farmacológico y de revascularización acorde a las guías de práctica clínica en comparación con aquellos que no presentan EAI.

MÉTODOS

4. Métodos

4. 1. Diseño

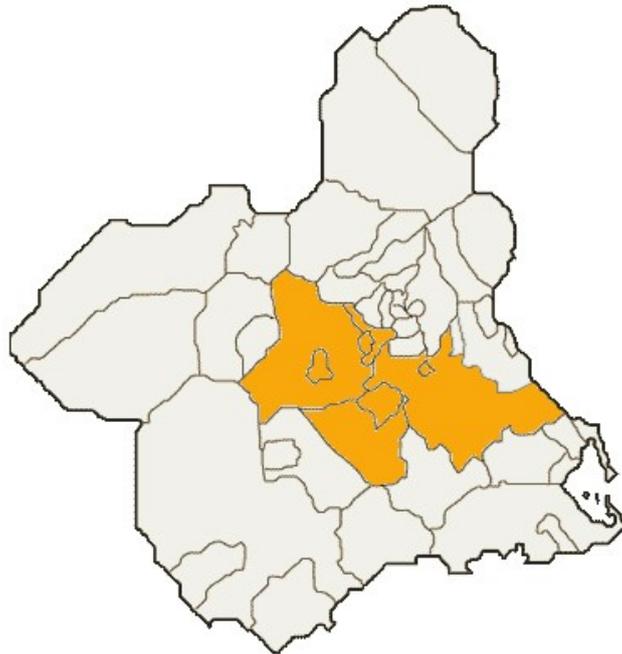
Para el objetivo principal se empleó un diseño de cohorte retrospectiva con seguimiento de todos los pacientes ingresados para determinar la ocurrencia de eventos intrahospitalarios y al año de seguimiento. También se empleó este diseño para la evaluación de otros eventos como el ictus, reinfarto y las hemorragias mayores durante el ingreso y tras el alta. Para los objetivos secundarios se empleó un diseño transversal descriptivo.

4. 2. Ámbito y tiempo del estudio

La población de estudio está constituida por pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por SCA procedentes de Urgencias, consultas externas y atención primaria pertenecientes a su área de referencia. El estudio se ha realizado con los pacientes ingresados en el servicio de Cardiología de dicho hospital desde enero de 2011 a diciembre de 2015. El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca fue inaugurado en el año 1975 y se encuentra ubicado en la pedanía de El Palmar, a unos 10 km de la ciudad de Murcia. Cuenta con 910 camas hospitalarias prestando servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Con una población asignada de aproximadamente 550000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla, Sangonera la Verde,

Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar (**ilustración 5**). Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita a su área y es referencia regional para las especialidades de: cirugía cardiovascular y torácica, cirugía cardíaca infantil, cirugía plástica y quemados, cirugía y pediatría neonatológica, neurocirugía y coordinación y actividad de trasplantes.

Ilustración 5. Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.



Crterios de inclusión

Tanto para la fase transversal como para la fase de cohortes la población de estudio consta de pacientes consecutivos ingresados en el

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia por SCA. El diagnóstico de SCA se realizó en base a los criterios establecidos en las guías de práctica clínica vigentes durante el periodo de reclutamiento (16, 22).

4. 3. Procedimiento y recogida de datos

De cada uno de los pacientes ingresados con SCA se recogieron los antecedentes personales mediante la revisión de su historia clínica previa informatizada (Programa Selene de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua (tomo/os de historia clínica antigua en papel, no informatizada). Esta recogida de datos fue realizado por personal médico de la institución entrenado para esta labor.

Las decisiones en cuanto a exploraciones complementarias y tratamiento durante el ingreso las tomó su cardiólogo responsable. Se registraron los eventos clínicos adversos tanto durante el ingreso como tras el alta hospitalaria mediante llamada telefónica o consulta de historia clínica informatizada. Este aspecto se llevó a cabo mediante la consulta del programa de atención hospitalaria Selene y el programa Ágora que es una plataforma que incluye datos relevantes del paciente, tanto en el ámbito de la atención primaria (prescripciones, episodios activos, cuidados y tomas de enfermería, analíticas y vacunaciones) como informes clínicos y pruebas complementarias digitalizadas realizadas por otros profesionales. Los eventos clínicos adversos fueron asignados por dos cardiólogos expertos y en caso de discrepancia se recurría a un tercero.

Datos clínicos y demográficos

Se recogió el sexo y la edad en años decimales de los pacientes. Se realizó una recogida de los factores de riesgo cardiovascular presentes, codificados como variables cualitativas dicotómicas, según las siguientes definiciones: diabetes (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina. No se distinguió en función del tipo de diabetes I o II), tabaquismo (tener o haber tenido previamente intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco), dislipemia (colesterol total elevado > 200 mg/dl o LDL > 130 mg/dl en presencia de FR cardiovascular o LDL colesterol > 160 mg/dl en ausencia de FR cardiovascular o enfermedad cardiovascular o colesterol-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento hipolipemiante), hipertensión arterial (presión arterial sistólica superior a 140 mm de Hg o diastólica superior a 90 mm de Hg, o tratamiento hipotensor).

Así mismo se recogió la presencia de comorbilidades tales como antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, procedimientos anteriores de revascularización percutánea o quirúrgica, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal previa, arritmias como fibrilación auricular o flutter o antecedentes de neoplasia maligna. Todas ellas como variables cualitativas dicotómicas. Se consideraron el antecedente de estas patologías en cualquiera de sus presentaciones, recogidas en la anamnesis actual o en la historia clínica previa del paciente.

Respecto a las EAI se obtuvo información sobre el tiempo de evolución de la enfermedad en años decimales, caracterización clínica e inmunológica según los datos disponibles en historia clínica en papel y/o informatizada y tipos de tratamiento que estaban recibiendo al ingreso por SCA, como variables cualitativas.

Datos sobre las características del síndrome coronario agudo al ingreso

Los SCA se han definido bien como SCACEST, caracterizado por dolor torácico agudo típico y elevación persistente (mayor de 20 minutos de duración) del segmento ST, o SCASEST, definido por dolor torácico agudo típico pero sin elevación persistente del segmento ST, y SCA indeterminado como aquel que ocurre en presencia de bloqueo de rama izquierda o ritmo de marcapasos (16, 22). Los cambios en el electrocardiograma en pacientes con SCASEST incluyen una depresión del segmento ST, una elevación transitoria del segmento ST, una inversión o aplanamiento de las ondas T o ausencia de cambios en el electrocardiograma. Todas estas variables electrocardiográficas han sido recogidas, junto a la presencia de bloqueo de rama izquierda, ondas Q de necrosis y presencia de fibrilación auricular o flutter auricular, todas ellas como variables cualitativas dicotómicas. Al ingreso se registraron las constantes vitales, tensión arterial en mmHg y frecuencia cardiaca en latidos por minuto (lpm), como variables cuantitativas continuas, y como variables cualitativas los síntomas de presentación (dolor torácico, disnea, parada cardiorrespiratoria), los signos exploratorios (tercer tono, crepitantes en la auscultación pulmonar y edemas) o los datos radiológicos sobre la presencia

de cardiomegalia o congestión pulmonar. Se recogió así mismo si existía insuficiencia cardiaca al ingreso mediante la clasificación Killip-Kimball (61) según los siguientes valores (1, ausencia de insuficiencia cardiaca; 2, insuficiencia cardiaca moderada con crepitantes en bases o tercer tono; 3, edema agudo de pulmón; 4, shock cardiogénico). Los datos analíticos que consideramos para su recogida fueron la hemoglobina (en mg/dl), las cifras de leucocitos (10×10^3 células/ml), la creatinina (en mg/dl), el aclaramiento de creatinina mediante la ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (62) y las cifras de troponina T ultrasensible (en $\mu\text{g/ml}$) codificadas como variables cuantitativas continuas.

Datos sobre los procedimientos realizados

Codificadas todas estas variables siguientes como cualitativas, se documentó en los pacientes si se emplearon procedimientos terapéuticos de reperfusión o revascularización coronaria (ya sea quirúrgica o percutánea) así como la extensión de la enfermedad coronaria significativa en caso de estudio coronariográfico disponible (estenosis ≥ 70 % en vasos principales que no fueran el tronco común o estenosis ≥ 50 % en el tronco común o aquella que recibía tratamiento percutáneo por estar complicada independientemente del grado de estenosis). En los casos de revascularización percutánea se recogió el tipo de stents empleados para ello (convencionales o farmacoactivos).

Con respecto al estudio ecocardiográfico, la presencia de valvulopatías moderadas o graves y el derrame pericárdico fueron consideradas variables cualitativas dicotómicas relevantes que fueron también estudiadas. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se estudió como variable cuantitativa continua.

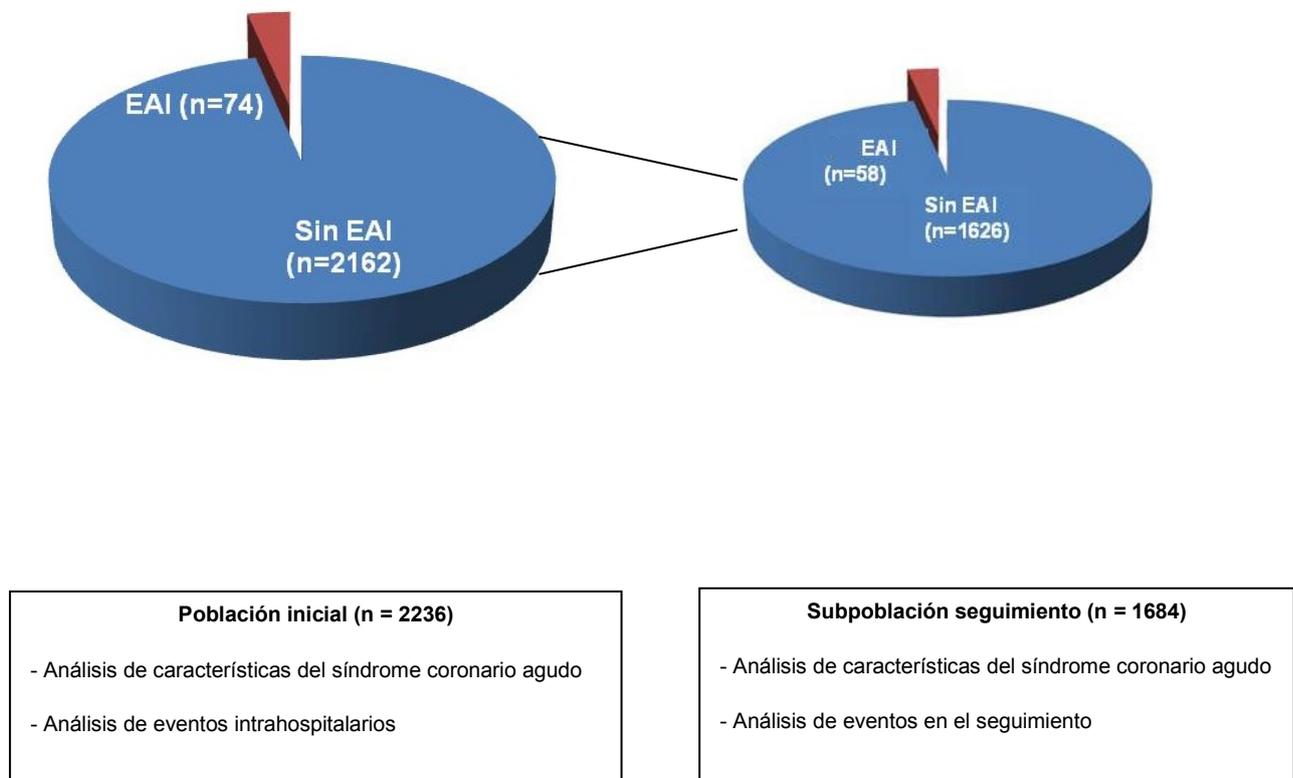
Tratamiento médico administrado

Incluimos aquí la información acerca de la prescripción al alta de los fármacos recomendados en las guías de práctica clínica tras un SCA (16, 22), como son el ácido acetil salicílico, otros antiagregantes (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor), bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de la angiotensina II, estatinas. Todas ellas codificadas como variables cualitativas.

Complicaciones

La existencia de complicaciones se analizó durante la hospitalización y el seguimiento a largo plazo, al año, empleando variables cualitativas dicotómicas. Para su estudio se consideró la presencia de muerte total, infarto de miocardio no fatal, ictus y sangrado mayor. Para el estudio de las complicaciones intrahospitalarias se analizó la población global (n = 2236). Para el estudio de las complicaciones tras el alta hospitalaria se seleccionaron los pacientes vivos al alta y que tuvieran al menos 1 año de seguimiento tras la misma (n = 1684) como se muestra en la **ilustración 6**.

Ilustración 6. Población y subpoblación del estudio.



La información sobre la muerte se obtuvo a través de la historia clínica electrónica o con contacto telefónico con los familiares. El infarto de miocardio se definió como un aumento en los niveles de marcadores de necrosis miocárdica por encima del percentil 99 junto a la evidencia de isquemia miocárdica junto a la presencia de uno de los siguientes: cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (nuevos cambios en el segmento ST u onda T, o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición), aparición de ondas Q patológicas en al menos dos derivaciones contiguas o evidencia a través de pruebas de imagen de nuevas alteraciones de la contractilidad (63 – 65). El ictus se definió como cualquier manifestación de isquemia cerebral

aguda o hemorragia detectada por métodos diagnósticos o de imagen objetivos (66). El sangrado mayor se definió según criterios BARC (Bleeding Academic Research Consortium Definition criteria) (67) en los tipos del 3 al 5 según la siguiente **tabla 2**.

Tabla 2. Clasificación de las hemorragias según criterios BARC

Tipo 0	Sin sangrado.
Tipo 1	Sangrado no demostrado, que no requiere realizar estudios adicionales así como hospitalización o ser manejado por algún profesional de la salud. Ejemplos: equimosis o sangrado hemorroidal pequeño.
Tipo 2	Cualquier sangrado demostrado que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5 y que cumpla con al menos uno de los siguientes criterios: (1) intervención no quirúrgica por profesional de la salud (2) hospitalización (3) pronta valoración.
Tipo 3a	Sangrado que condicione descenso de 3 a < 5 g/dL de hemoglobina.
Tipo 3b	Sangrado que condicione descenso > 5 g/dL de hemoglobina. Sangrado que condicione taponamiento cardiaco. Sangrado que condicione intervención quirúrgica para su control (excepto dental/hemorroidal/en piel). Sangrado que requiera agentes vasoactivos intravenosos.
Tipo 3c	Hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica). Sangrado intraocular con compromiso de la visión.
Tipo 4 (sangrado relacionado con cirugía de revascularización coronaria)	Hemorragia intracraneal perioperatoria (dentro de las 48 horas de la intervención). Reoperación para controlar el sangrado. Transfusión de ≥ 5 concentrados de hematies en un periodo de 48 horas. Sangrado por drenaje torácico de ≥ 2 litros en 24 horas.
Tipo 5a	Sospecha de sangrado fatal (no evidente): no confirmado por autopsia o imagen pero clínicamente sospechado.
Tipo 5b	Sangrado fatal definitivo: confirmado por autopsia o imagen.

4. 5. Análisis de datos

Para determinar si tenían una distribución normal se evaluaron las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con

distribución normal se presentaron en forma de media y desviación estándar (DE) y los de distribución anormal se presentaron en forma de mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables discretas se expresaron en porcentajes. Se agrupó a los pacientes según la presencia de EAI. Se compararon las diferencias en las características basales sociodemográficas, en las variables de presentación del SCA, en las recogidas en los procedimientos de revascularización y en el tratamiento médico al alta, mediante análisis de la t de student o prueba de U de Mann Whitney para las variables continuas y prueba de la χ^2 para las discretas. Para el estudio de los objetivos primarios del estudio se calcularon las hazard ratio (HR) y los intervalos de confianza del 95 % (IC95 %) obtenidos del análisis de regresión de Cox para identificar los factores predictivos de muerte durante el seguimiento. Se calculó el efecto independiente de la EAI en la mortalidad por cualquier causa así como la ocurrencia de reinfarto, ictus y hemorragias mayores, empleando un análisis de regresión multivariable de Cox en el que se incluyeron las covariables con $p < 0,20$ en el análisis univariable. Se estimó la incidencia acumulativa de muerte según el método de Kaplan-Meier y se usó el log rank test para las comparaciones. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. Finalmente se empleó el comando allsets (todas las ecuaciones) del programa estadístico STATA versión 13.0 para Windows (Stata Corp LP.; Texas, Estados Unidos) para obtener el mejor modelo predictivo del objetivo mortalidad total tras el alta hospitalaria con el método de todas las ecuaciones. El resto del análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

4. 6. Aspectos éticos

El estudio se desarrolló sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los pacientes, según criterio del médico responsable en cada caso. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para la obtención de datos procedentes de su historia clínica mediante la firma de un Documento de Consentimiento Informado. La obtención, archivo y uso de la información personal de los pacientes se hizo de acuerdo con la legislación vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). El protocolo de estudio fue evaluado por el Servicio de Docencia y Formación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que emitió un dictamen favorable (anexo).

RESULTADOS

5. Resultados

5. 1. Caracterización de la población global del estudio

Se incluyeron para el análisis a un total de 2236 pacientes con diagnóstico final de SCA. De ellos, 1385 fueron SCASEST (61,9 %), 733 (32,8 %) fueron SCACEST y 118 (5,3 %) fueron de origen indeterminado. La edad media de la población total fue de 68 ± 13 años, y hubo un 74 % de varones. Entre los FRCV, los más prevalentes fueron la dislipemia (74 %) y la hipertensión (73 %), seguidos del tabaquismo (58 %) y la diabetes mellitus (48 %). Respecto a los antecedentes de enfermedad coronaria, es de destacar que hasta un 40 % de ellos tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, habiendo sido ya revascularizados casi un tercio de ellos, fundamentalmente de forma percutánea. En relación a las otras formas de presentación de la aterosclerosis, un 12 % tenían un diagnóstico previo de enfermedad cerebrovascular, y un 8 % de vasculopatía periférica. Estos hallazgos, junto con otros antecedentes de interés, se reflejan en la **tabla 3**.

Tabla 3. Características basales de la población global

Variables	Población global n = 2236
Edad (años)	68 ± 13
Sexo (masculino)	1655 (74)
Diabetes mellitus	1073 (48)
Hipertensión	1626 (73)
Dislipemia	1651 (74)
Tabaquismo	1296 (58)
Cardiopatía isquémica previa	893 (40)
SCASEST previo	527 (24)
SCACEST previo	367 (16)
ICP previa	661 (30)
CRM previa	116 (5)
Insuficiencia cardíaca crónica	120 (5)
Enfermedad cerebrovascular	261 (12)
Enfermedad arterial periférica	183 (8)
Fibrilación auricular/flutter	331 (15)
Malignidad	102 (5)
EPOC	244 (11)

Los datos se expresan como media ± SD y número (%). SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La **tabla 4** muestra los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso. El síntoma de presentación más común en la población total fue el dolor torácico, que ocurrió en más del 84 % de los casos. El siguiente en frecuencia, aunque a mucha distancia fue la disnea que apenas representaba un 6 % del total. Otros síntomas de presentación fueron también muy infrecuentes, como el dolor abdominal en forma de epigastralgia que ocurrió en un 4 % y el síncope en un 1 %. La parada cardíaca al ingreso en el seno del SCA fue un evento que

ocurrió en el 2 % de los casos. Respecto a los signos clínicos, los pacientes presentaron una tensión arterial media conservada con sistólicas de $134,1 \pm 28,0$ mmHg y diastólicas de $72,5 \pm 15,2$ mmHg. La FC media fue de $76,8 \pm 18,8$ lpm. La mayor parte de los pacientes no presentaba crepitantes en la auscultación pulmonar y por tanto un grado Killip ≥ 2 solo fue observado en el 23 % de los pacientes al ingreso.

Tabla 4. Signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en la población global.

Variables	Población global n = 2236
<i>Signos y síntomas</i>	
Dolor torácico	1879 (84)
Disnea	124 (6)
Parada cardiaca	53 (2)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	$134,1 \pm 28,0$
Tensión arterial diastólica (mmHg)	$72,6 \pm 15,2$
Frecuencia cardiaca (lpm)	$76,7 \pm 18,8$
Crepitantes pulmonares	422 (19)
Tercer ruido	78 (4)
Edemas	109 (5)
<i>Clasificación Killip</i>	
I	1715 (77)
II	319 (14)
III	127 (6)
IV	62 (3)
Killip ≥ 2	508 (23)

Los datos se expresan como media \pm SD y número (%).

El electrocardiograma fue patológico en el 60 % de los casos y en ellos el hallazgo más habitual fue el de elevación del segmento ST en el 31 %, seguidos del descenso del segmento ST (21 %) o la existencia de ondas T negativas simétricas (14 %). La presencia de fibrilación auricular o flutter al ingreso solo se documentó en un 7 % de los trazados. En cuanto a los parámetros de laboratorio, destacamos que tanto las cifras de hemoglobina al ingreso ($13,8 \pm 1,9$ g/dl) como el filtrado glomerular estaban relativamente preservados ($77,4 \pm 27,2$ ml/min/1,73²). Finalmente y en lo que respecta a los hallazgos ecocardiográficos, la FEVI media fue de 53 ± 12 % y encontramos un bajo porcentaje tanto de valvulopatías moderadas o graves como de derrame pericárdico. Las **tabla 5** refleja las características señaladas con anterioridad.

Tabla 5. Hallazgos en las pruebas complementarias al ingreso en la población global.

Variables	Población global n = 2236
<i>Radiografía de tórax</i>	
Cardiomegalia	406 (19)
Congestión pulmonar	354 (17)
<i>Electrocardiograma</i>	
Fibrilación auricular/flutter	135 (6)
Bloqueo rama izquierda	90 (4)
Ondas Q	491 (23)
Elevación del segmento ST	669 (31)
Elevación transitoria del segmento ST	65 (3)
Descenso del segmento ST	447 (21)
Ondas T negativas simétricas	305 (14)
<i>Parámetros de laboratorio</i>	
Glucosa (mg/dl)	162,2 ± 80,2
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,6
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 ²)	77,4 ± 27,2
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,9
Leucocitos (10 ³ /μl)	10,2 ± 4,2
Troponina T ultrasensible (ng/l)	31 [8-162]
<i>Ecocardiografía</i>	
FEVI	53,4 ± 12,3
Valvulopatía moderada/grave	327 (16)
Derrame pericárdico	72 (4)

Los datos se expresan como media ± SD, mediana [rango intercuartílico] y número (%). FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La mayor parte de los pacientes ingresados por SCA fueron sometidos a coronariografía (**tabla 6**), en concreto 1951 pacientes, lo que representa un 86 % de la población. En su mayoría (84 %) fueron revascularizados, preferentemente mediante abordaje percutáneo y cerca del 60 % de forma completa. En dos terceras partes de dichos procedimientos se emplearon stents farmacoactivos. Respecto a la anatomía coronaria, el vaso más frecuentemente afectado fue la descendente anterior (59 %), seguido de la coronaria derecha (51 %). Y hasta una quinta parte (21 %) presentaba enfermedad extensa con afectación del tronco común y/o afectación de los 3 vasos coronarios.

Tabla 6. Hallazgos y procedimientos de revascularización en la población total (pacientes sometidos a coronariografía).

Variables	Población global n = 1951
<i>Procedimientos de revascularización</i>	
Coronariografía	1951 (86)*
Revascularización	1610 (84)
Revascularización completa	1099 (57)
ICP	1522 (78)
Empleo stents recubiertos	1180 (61)
Cirugía de revascularización miocárdica	81 (4)
<i>Anatomía coronaria</i>	
Sin lesiones	171 (9)
Enfermedad de TCI	156 (8)
Enfermedad de TCI y/o 3 vasos	403 (21)
Enfermedad de DA	1160 (59)
Enfermedad CD	992 (51)
Enfermedad de Cx	837 (41)

Los datos se expresan como número (%). ICP, intervencionismo coronario percutáneo; TCI, tronco común izquierdo; DA, descendente anterior; CD, coronaria derecha; Cx, circunfleja. *Referido al total de la población.

En los paciente dados de alta (**tabla 7**) se objetivó un alto índice de prescripción de fármacos como ácido acetil salicílico (98 %), estatinas (98 %), betabloqueantes (92 %) e IECAS o ARA II (84 %). Un elevado porcentaje también fue dado de alta con un segundo antiagregante, fundamentalmente clopidogrel (71 % de los casos). Como reflejo de la población incluida, un 35 % de ellos también recibió diuréticos al alta. Es de destacar también el elevado porcentaje de uso de inhibidores de la bomba de protones al alta.

Tabla 7. Tratamiento médico al alta en la población total (vivos al alta).

Variables	Población global n = 2139
Betabloqueantes	1925 (92)
IECAs/ARA II	1880 (84)
Antagonistas de la aldosterona	358 (16)
Diuréticos	742 (35)
Estatinas	2055 (98)
AAS	2053 (98)
Clopidogrel	1494 (71)
Prasugrel	259 (12)
Ticagrelor	227 (11)
Anticoagulantes orales	304 (13)
IBPs	1898 (90)

Los datos se expresan como número (%). IECAS, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II, bloqueantes del receptor de la angiotensina II; AAS, ácido acetil salicílico; IBPs, inhibidores de la bomba de protones.

5. 2. Caracterización de la población con enfermedades autoinmunes

Entre el total de pacientes con SCA hubo 74 afectados de EAI, lo que representa una prevalencia del 3,3 % durante el periodo de estudio. La enfermedad más prevalente fue la AR con 24 casos, seguida de las espondiloartritis con 14 casos (7 EA, 6 APs y 1 Síndrome de Reiter) y la EII con 10 (6 Colitis Ulcerosas y 4 Enfermedad de Crohn). En la **tabla 8** se muestra con más detalle la distribución de las EAI encontradas. La edad media de los pacientes fue de 67 ± 13 años con un claro predominio masculino (69 %). El tiempo de evolución de las mismas desde el primer diagnóstico hasta el ingreso por SCA fue de 10 [4-14] años. En cuanto a los tratamientos que estaban recibiendo en el momento del evento coronario (**tabla 9**) destacamos que muchos de ellos, un 70 %, estaba recibiendo tratamiento corticoideo y la mitad recibían tratamiento con FAME o inmunosupresores. Una quinta parte tomaban crónicamente AINEs y existía un bajo porcentaje de tratamiento biológico.

Tabla 8. Distribución de las enfermedades autoinmunes encontradas.

Tipo de enfermedad autoinmune	n
Artritis Reumatoide	24 (32)
Espondiloartritis	14 (19)
Espondilitis Anquilosante	7 (9)
Artropatía Psoriásica	6 (8)
Síndrome de Reiter	1 (1)
Enfermedad inflamatoria intestinal	10 (14)
Colitis Ulcerosa	6 (8)
Enfermedad de Crohn	4 (5)
Polimialgia Reumática	5 (7)
Enfermedades dermatológicas	4 (5)
Psoriasis	3 (4)
Penfigoide ampolloso	1 (1)
Hepatitis Autoinmune	3 (4)
Lupus Cutáneo	3 (4)
Lupus Eritematoso Sistémico	2 (3)
Esclerodermia	2 (3)
Miastenia Gravis	1 (1)
Dermatomiositis	1 (1)
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	1 (1)
Arteritis de células gigantes	1 (1)
Síndrome de Sjögren primario	1 (1)
Miopatía inflamatoria	1 (1)
Enfermedad de Takayasu	1 (1)
Total	74 (100)

Los datos se expresan como número (%).

Tabla 9. Tratamiento específico al ingreso.

Tratamientos	n = 74
Corticoides	52 (70)
FAME/Inmunosupresores	37 (50)
Tratamientos biológicos	6 (8)
AINEs	16 (22)

Los datos se expresan como número (%).

A continuación detallamos las características clínicas e inmunológicas más relevantes de los 3 grupos más prevalentes, la AR, las espondiloartritis y la EII que en conjunto representaban casi dos tercios de la población total. Como puede observarse en la **tabla 10**, los pacientes con AR eran pacientes con una edad de 68 ± 10 años, un 60% varones y una mediana de evolución de la enfermedad de 8 [4-16] años. La forma de presentación fue en la mayoría de los casos poliarticular y en más de la mitad de los casos presentaban factor reumatoide o ACPA positivos. La mayor parte de los pacientes recibía tratamiento esteroideo en el momento del SCA, y un 70 % de ellos FAMEs. Destacaba además que la mitad tomaban crónicamente antiinflamatorios no esteroideos y el bajo porcentaje de utilización de terapia biológica (2 pacientes, 13 %).

Tabla 10. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con Artritis Reumatoide.

Características	Artritis Reumatoide n = 24
Edad (años)	68 ± 10
Tiempo de evolución (años)	8 [4,0-16,0]
Presentación	
<i>Poliarticular</i>	19 (79)
<i>Oligoarticular</i>	5 (21)
<i>Monoarticular</i>	0 (0)
Factor reumatoide +	16 (67)
ACPA +	13 (62)*
Tratamiento	506 (23)
<i>Corticoides</i>	23 (96)
<i>AINEs</i>	12 (50)
<i>ICOX2</i>	3 (13)
<i>FAMEs</i>	17 (71)
<i>Biológico</i>	2 (13)

Los datos se expresan como media ± DE, mediana [RIQ] y número (%). ACPA, anticuerpos anti péptidos citrulinados; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ICOX2, inhibidores de la ciclooxygenasa 2; FAMEs, fármacos modificadores de la enfermedad. * Referido al número de pacientes con valores disponibles (n=21).

La **tablas 11 y 12** muestra las características relativas a las espondiloartritis. Respecto a la EA la edad media de los pacientes fue de 60 ± 14 años, todos ellos varones, con una mediana de evolución de la enfermedad de 12 [4-25] años. La afectación articular periférica ocurrió en 6 de los 7 pacientes (86 %) siendo la forma de presentación habitual la oligoarticular. La mayoría de ellos presentaba sacroileitis grado IV bilateral y cerca de la mitad

uveítis. En cuanto a los tratamientos que recibían, los fármacos más frecuentemente empleados fueron también los FAME (en algo más de un 50 % de los casos). En este subgrupo de EAI encontramos algo más de utilización de terapia biológica ya que la recibían la tercera parte de los pacientes.

Tabla 11. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con espondilitis anquilosante.

Características	Espondilitis anquilosante n = 7
Edad (años)	60 ± 14
Tiempo de evolución (años)	12 [4-25]
Afectación periférica	6 (86)
<i>Poliarticular</i>	2 (29)
<i>Oligoarticular</i>	5 (71)
<i>Monoarticular</i>	0 (0)
Afectación Axial	7 (100)
Sacroileitis grado IV bilateral	5 (71)
Uveitis	3 (43)
Dactilitis	2 (29)
Entesitis	5 (71)
HLA B27 +	6 (86)
Tratamiento	
<i>Corticoides</i>	3 (43)
<i>AINEs</i>	3 (43)
<i>ICOX2</i>	3 (43)
<i>FAMEs</i>	4 (57)
<i>Biológico</i>	2 (29)

Los datos se expresan como media ± DE, mediana [RIQ] y número (%). AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ICOX2, inhibidores de la ciclooxigenasa 2; FAMEs, fármacos modificadores de la enfermedad.

En cuanto a la APs la edad media de los pacientes fue de 60 ± 14 años, un 84% eran varones, con una mediana de evolución de la enfermedad de 13 [9-27] años. La afectación articular periférica ocurrió en 6 de los 7 pacientes (86 %) siendo la forma de presentación habitual la oligoarticular. En cuanto a los tratamientos que recibían, los fármacos más frecuentemente empleados fueron también los FAME (en algo más de un 50 % de los casos). En este subgrupo de EAI algo menos de la quinta parte de los pacientes recibían terapia biológica.

Tabla12. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con artropatía psoriásica.

Características	Artropatía psoriásica n = 6
Edad (años)	62 \pm 13
Tiempo de evolución (años)	13 [9-17]
Afectación periférica	6 (100)
<i>Poliarticular</i>	5 (83)
<i>Oligoarticular</i>	1 (17)
<i>Monoarticular</i>	0 (0)
Afectación Axial	1 (17)
Dactilitis	1 (17)
Entesitis	2 (33)
Tratamiento	
<i>Corticoides</i>	4 (67)
<i>AINEs</i>	1 (17)
<i>ICOX2</i>	0 (0)
<i>FAMEs</i>	5 (83)
<i>Biológico</i>	1 (17)

Los datos se expresan como media \pm DE, mediana [RIQ] y número (%); AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ICOX2, inhibidores de la ciclooxigenasa 2; FAMEs, fármacos modificadores de la enfermedad.

Finalmente nos referiremos al grupo de pacientes con EII (**tabla 13**) en los que hubo 6 Colitis ulcerosas y 4 Enfermedad de Crohn. La edad media de los mismos fue similar a la de los pacientes con AR, 68 ± 9 años con una mediana de evolución de la enfermedad de 7 [5-13] años. El 90% eran varones. La mayor parte de los pacientes estaban en tratamiento fundamentalmente con mesalacina y en menor proporción (un 40 %) en tratamiento con corticoides. El porcentaje de utilización de otros fármacos inmunosupresores o terapia biológica fue comparativamente menor.

Tabla 13. Características clínicas y tratamientos específicos al ingreso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Características	Enfermedad inflamatoria intestinal n = 10
Edad (años)	68 \pm 9
Tiempo de evolución (años)	7 [5-13] años
Presentación	
<i>Colitis Ulcerosa</i>	6 (60)
<i>Enfermedad Crohn</i>	4 (40)
Tratamiento	
<i>Corticoides</i>	4 (40)
<i>Mesalacina</i>	8 (80)
<i>Azatioprina</i>	2 (20)
<i>Biológico</i>	1 (10)

Los datos se expresan como media \pm DE, mediana [RIQ] y número (%).

A continuación analizamos las características más relevantes para definir el perfil de los pacientes con EAI en relación al SCA. En el 55 % de los pacientes con EAI la causa del SCA fue un SCASEST, en un 35 % un SCACEST y un 10 % de origen indeterminado. Respecto a las características basales de esta población de pacientes con EAI, la edad media fue de 67 ± 13 años y también había predominio masculino (69 %). Entre los FR cardiovascular, los más prevalentes fueron al igual que observamos en la población general, la dislipemia (74 %) y la hipertensión (70 %), seguidos del tabaquismo (64 %) y la diabetes mellitus (39 %). Respecto a los antecedentes de enfermedad coronaria, cerca de un 40 % de ellos tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, habiendo sido ya revascularizados un tercio de ellos, mayoritariamente de forma percutánea. Sin embargo hubo menos prevalencia de enfermedad cerebrovascular o de vasculopatía periférica, similar a la que encontramos en la población general. Estas y otras características clínicas se reflejan en la **tabla 14**.

Tabla 14 Características basales de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Variables	EAI n = 74
Edad (años)	67 ± 13
Sexo (masculino)	51 (69)
Diabetes mellitus	29 (39)
Hipertensión	52 (70)
Dislipemia	55 (74)
Tabaquismo	47 (64)
Cardiopatía isquémica previa	30 (41)
SCASEST previo	21 (28)
SCACEST previo	9 (12)
ICP previa	22 (30)
CRM previa	2 (3)
Insuficiencia cardíaca crónica	5 (7)
Enfermedad cerebrovascular	6 (8)
Enfermedad arterial periférica	9 (12)
Fibrilación auricular/flutter	19 (26)
Malignidad	2 (3)
EPOC	18 (24)

Los datos se expresan como media ± SD y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El síntoma de presentación más común en la población con EAI fue el dolor torácico, que ocurrió en más del 81 % de los casos. El siguiente en frecuencia, aunque a gran distancia fue la disnea que representaba un 8 % del total. Otros síntomas de presentación fueron también muy infrecuentes, como el dolor abdominal en forma de epigastralgia que ocurrió en un 4 % y el síncope en un 1 %. La parada cardíaca al ingreso en el seno del SCA fue un evento que ocurrió en el 3 % de los casos. Respecto a los signos clínicos, los pacientes presentaron una tensión arterial media conservada con sistólicas de 127,6 ±

28,1 mmHg y diastólicas de $70,8 \pm 15,2$ mmHg. La FC media fue de $82 \pm 20,1$ lpm. La mayor parte de los pacientes no presentaba crepitantes en la auscultación pulmonar y por tanto un grado Killip ≥ 2 solo fue observado en el 30% de los pacientes al ingreso (tabla 15).

Tabla 15. Signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Variables	EAI n = 74
<i>Signos y síntomas</i>	
Dolor torácico	60 (81)
Disnea	6 (8)
Parada cardiaca	2 (3)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	$127,6 \pm 28,1$
Tensión arterial diastólica (mmHg)	$70,8 \pm 15,2$
Frecuencia cardiaca (lpm)	$82 \pm 20,1$
Crepitantes pulmonares	22 (30)
Tercer ruido	3 (4)
Edemas	3 (4)
<i>Clasificación Killip</i>	
I	52 (70)
II	12 (16)
III	5 (7)
IV	5 (7)
Killip ≥ 2	22 (30)

Los datos se expresan como media \pm SD y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes.

El ECG fue patológico en torno a un 70 % de los casos. El hallazgo más habitual fue el de elevación del segmento ST en el 38 %, seguido de la existencia de ondas T negativas simétricas (19%) y del descenso del segmento ST (16 %). La presencia de fibrilación auricular o flutter al ingreso solo se documentó en un 5 % de los trazados. En cuanto a los parámetros de laboratorio, destacamos que tanto las cifras de hemoglobina al ingreso ($13,1 \pm 2,2$ g/dl) como el filtrado glomerular estaban relativamente preservados ($71,7 \pm 26,1$ ml/min/1,73²). Finalmente y en lo que respecta a los hallazgos ecocardiográficos, la FEVI media fue de $50,2 \pm 15,6$ % y encontramos un bajo porcentaje tanto de valvulopatías moderadas o graves. Sin embargo es de destacar que cerca de una cuarta parte de los pacientes con EAI presentaron derrame pericárdico en el ecocardiograma. La **tabla 16** refleja las características señaladas con anterioridad.

Tabla 16. Hallazgos en las pruebas complementarias al ingreso en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Variables	EAI n = 74
<i>Radiografía de tórax</i>	
Cardiomegalia	15 (22)
Congestión pulmonar	13 (19)
<i>Electrocardiograma</i>	
Fibrilación auricular/flutter	4 (5)
Bloqueo rama izquierda	3 (4)
Ondas Q	16 (24)
Elevación del segmento ST	28 (38)
Elevación transitoria del segmento ST	1 (1)
Descenso del segmento ST	12 (16)
Ondas T negativas simétricas	13 (19)
<i>Parámetros de laboratorio</i>	
Glucosa (mg/dl)	165,7 ± 82,5
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,6
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 ²)	71,7 ± 26,1
Hemoglobina (g/dl)	13,1 ± 2,2
Leucocitos (10 ³ /μl)	10,2 ± 3,7
Troponina T ultrasensible (ng/l)	31 [3-254]
<i>Ecocardiografía</i>	
FEVI	50,2 ± 15,6
Valvulopatía moderada/grave	17 (23)
Derrame pericárdico	5 (7)

Los datos se expresan como media ± SD, mediana [rango intercuartílico] y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Hasta un 88 % de los pacientes con EAI ingresados por SCA fue sometido a coronariografía y la mayor parte de ellos fueron revascularizados (84 %), siendo completa en algo más de la mitad de los casos. El modo de

revascularización más empleado fue también el percutáneo y a cerca de la mitad de los pacientes sometidos a coronariografía se les implantó un stent farmacoactivo. En cuanto a la anatomía coronaria, el vaso más frecuentemente afectado fue la descendente anterior (55 %), seguido de la coronaria derecha (48 %). Solo una décima parte de los pacientes presentaba enfermedad extensa con afectación del tronco común y/o afectación de los 3 vasos coronarios (**tabla 17**).

Tabla 17. Hallazgos y procedimientos de revascularización en pacientes con enfermedades autoinmunes (pacientes sometidos a coronariografía).

Variables	EAI n = 65
<i>Procedimientos de revascularización</i>	
Coronariografía	65 (88)*
Revascularización	54 (84)
Revascularización completa	35 (55)
ICP	53 (82)
Empleo stents recubiertos	35 (54)
Cirugía de revascularización miocárdica	1 (2)
<i>Anatomía coronaria</i>	
Sin lesiones	6 (9)
Enfermedad de TCI	1 (2)
Enfermedad de TCI y/o 3 vasos	7 (11)
Enfermedad de DA	36 (55)
Enfermedad CD	31 (48)
Enfermedad de Cx	26 (41)

Los datos se expresan como número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; TCI, tronco común izquierdo; DA, descendente anterior; CD, coronaria derecha; Cx, circunfleja. *Referido al total de la población.

Los pacientes con EAI también fueron dados de alta (**tabla 18**), al igual que ocurría con la población global, con un elevado porcentaje de ácido acetil salicílico (97 %), estatinas (94 %), betabloqueantes (90 %) y IECAS o ARA II (78 %). En la mayor parte de los casos se optó por un segundo antiagregante, siendo el clopidogrel el elegido de forma más frecuente (81 %). También, más de un tercio de ellos recibió tratamiento diurético al alta y la mayoría (88 %) un inhibidor de la bomba de protones.

Tabla 18. Tratamiento médico al alta en los pacientes con enfermedades autoinmunes (vivos al alta).

Variables	EAI n = 68
Betabloqueantes	60 (90)
IECAs/ARA II	53 (78)
Antagonistas de la aldosterona	12 (18)
Diuréticos	24 (36)
Estatinas	63 (94)
AAS	65 (97)
Clopidogrel	54 (81)
Prasugrel	5 (8)
Ticagrelor	4 (6)
Anticoagulantes orales	13 (19)
IBPs	59 (88)

Los datos se expresan como número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; IECAS, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II, bloqueantes del receptor de la angiotensina II; AAS, ácido acetil salicílico; IBPs, inhibidores de la bomba de protones.

5. 3. Comparativa entre pacientes con y sin enfermedades autoinmunes

En la **tabla 19** se comparan las características basales entre ambas poblaciones con y sin EAI. Observamos que de forma estadísticamente significativa existe una mayor prevalencia de fibrilación auricular o flutter en los pacientes con EAI (26 % vs 15 %, $p = 0,008$). También encontramos diferencias en los antecedentes de EPOC, más frecuentemente encontrado también en los pacientes con EAI respecto a los que no la presentan (24 % vs 11 %, $p < 0,001$). Aunque de manera no estadísticamente significativa, hubo una mayor tendencia a la presencia de diabetes en los pacientes sin EAI (48 % vs 40 %, $p = 0,122$). En el resto de características basales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 19. Diferencias en las características basales en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

Variables	Sin EAI n = 2162	EAI n = 74	p
Edad (años)	68 ± 13	67 ± 13	0,863
Sexo (masculino)	1603 (74)	51 (69)	0,310
Diabetes mellitus	1044 (48)	29 (39)	0,122
Hipertensión	1573 (73)	52 (70)	0,632
Dislipemia	1595 (74)	55 (74)	0,921
Tabaquismo	1248 (58)	47(64)	0,323
Cardiopatía isquémica previa	863 (40)	30 (41)	0,917
SCASEST previo	506 (23)	21 (28)	0,326
SCACEST previo	358 (17)	9 (12)	0,312
ICP previa	639 (30)	22 (30)	0,980
CRM previa	114 (5)	2 (3)	0,327
Insuficiencia cardíaca crónica	115 (5)	5 (7)	0,590
Enfermedad cerebrovascular	255 (12)	6 (8)	0,331
Enfermedad arterial periférica	174 (8)	9 (12)	0,205
Fibrilación auricular/flutter	312 (15)	19 (26)	0,008
Malignidad	100 (5)	2 (3)	0,435
EPOC	226 (11)	18 (24)	<0,001

Los datos se expresan como media ± SD y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes ; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuando analizamos las diferencias existentes en la forma de presentación al ingreso entre los pacientes con o sin EAI encontramos que los pacientes con EAI se presentan con una tensión arterial sistólica menor ($127,6 \pm 28,1$ mmHg vs. $134,4 \pm 28,0$ mmHg, $p = 0,038$) y una mayor frecuencia cardiaca ($82 \pm 20,1$ lpm vs. $76,6 \pm 18,8$ lpm, $p = 0,014$). Además los pacientes con EAI presentan con una significativa mayor frecuencia crepitantes en la auscultación pulmonar (30 % vs. 19 %, $p = 0,017$) y una tendencia a un mayor grado Killip al ingreso, siendo el porcentaje de grado Killip ≥ 2 en pacientes con EAI del 30 % frente al 23 % en pacientes sin EAI, $p = 0,152$). Otras diferencias entre ambos grupos de pacientes los encontramos en las cifras de hemoglobina, significativamente menores en los pacientes con EAI ($13,1 \pm 2,2$ g/dl vs. $13,8 \pm 1,9$ g/dl en pacientes sin EAI, $p < 0,001$) y en una menor FEVI, también menor en los pacientes con EAI (50 ± 15 % vs. 54 ± 12 % en pacientes con EAI, $p = 0,016$). Finalmente encontramos una mayor proporción de valvulopatías moderadas o graves en pacientes con EAI (23 % vs 14 %, $p=0,038$), **tablas 20 y 21**.

Tabla 20. Diferencias en los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

Variabes	Sin EAI n = 2162	EAI n = 74	p
<i>Signos y síntomas</i>			
Dolor torácico	1819 (85)	60 (81)	0,885
Disnea	118 (6)	6 (8)	0,833
Parada cardíaca	51 (2)	2 (3)	0,939
Tensión arterial sistólica (mmHg)	134,4 ± 28,0	127,6 ± 28,1	0,038
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72,6 ± 15,2	70,8 ± 15,2	0,309
Frecuencia cardíaca (lpm)	76,6 ± 18,8	82 ± 20,1	0,014
Crepitantes pulmonares	400 (19)	22 (30)	0,017
Tercer ruido	75 (4)	3 (4)	0,796
Edemas	106 (5)	3 (4)	0,731
<i>Clasificación Killip</i>			
I	1662 (77)	52 (70)	0,164
II	307 (14)	12 (16)	
III	122 (6)	5 (7)	
IV	57 (3)	5 (7)	
Killip ≥ 2	486 (23)	22 (30)	0,152

Los datos se expresan como media ± SD y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes.

Tabla 21. Diferencias en los hallazgos de las pruebas complementarias al ingreso en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

Variables	Sin EAI n = 2162	EAI n = 74	p
<i>Radiografía de tórax</i>			
Cardiomegalia	391 (19)	15 (22)	0,578
Congestión pulmonar	341 (17)	13 (19)	0,613
<i>Electrocardiograma</i>			
Fibrilación auricular/flutter	138 (6)	4 (5)	0,921
Bloqueo rama izquierda	87 (4)	3 (4)	0,934
Ondas Q	475 (23)	16 (24)	0,971
Elevación del segmento ST	641 (30)	28 (38)	0,131
Elevación transitoria del segmento ST	64 (3)	1 (1)	0,720
Descenso del segmento ST	435 (20)	12 (16)	0,408
Ondas T negativas simétricas	292 (14)	13 (19)	0,824
<i>Parámetros de laboratorio</i>			
Glucosa (mg/dl)	162,1 ± 80,2	165,7 ± 82,5	0,702
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,6	0,243
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 ²)	77,6 ± 27,2	71,7 ± 26,1	0,066
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,9	13,1 ± 2,2	0,001
Leucocitos (10 ³ /μl)	10,0 ± 4,2	10,2 ± 3,7	0,751
Troponina T ultrasensible (ng/l)	31 [8-159]	31 [3-254]	0,883
<i>Ecocardiografía</i>			
FEVI	53,8 ± 12,2	50,2 ± 15,6	0,016
Valvulopatía moderada/grave	310 (14)	17 (23)	0,038
Derrame pericárdico	67 (3)	5 (7)	0,103

Los datos se expresan como media ± SD, mediana [rango intercuartílico] y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes ; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La **tabla 22** muestra la comparación en cuanto a los procedimientos de revascularización y hallazgos encontrados en la coronariografía. Como puede observarse no hubo diferencias en ninguna de las características analizadas salvo por una mayor afectación de tronco común y/o 3 vasos en pacientes sin EAI respecto a los pacientes con EAI (21 % vs. 11 %, $p = 0,043$, respectivamente).

Tabla 22. Diferencias en los hallazgos y procedimientos de revascularización en función de la presencia de enfermedades autoinmunes (pacientes sometidos a coronariografía).

Variables*	Sin EAI n = 1886	EAI n = 65	p
<i>Procedimientos de revascularización</i>			
Coronariografía	1886 (89)	65 (88)	0,862*
Revascularización	1556 (84)	54 (84)	0,901
Revascularización completa	1064 (57)	35 (55)	0,853
ICP	1469 (78)	53 (82)	0,516
Empleo stents recubiertos	1145 (61)	35 (54)	0,280
Cirugía de revascularización miocárdica	80 (4)	1 (2)	0,283
<i>Anatomía coronaria</i>			
Sin lesiones	162 (9)	6 (9)	0,837
Enfermedad de TCI	155 (8)	1 (2)	0,162
Enfermedad de TCI y/o 3 vasos	396 (21)	7 (11)	0,043
Enfermedad de DA	1114 (59)	36 (55)	0,609
Enfermedad CD	961 (51)	31 (48)	0,831
Enfermedad de Cx	811 (43)	26 (41)	0,893

Los datos se expresan como número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; TCI, tronco común izquierdo; DA, descendente anterior; CD, coronaria derecha; Cx, circunfleja. *Referido al total de la población.

Las diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto al tratamiento al alta (**tabla 23**) las encontramos en una mayor prescripción de IECAS o ARA II en los pacientes sin EAI respecto a los que si la presentan (90 % vs 78 %, $p = 0,045$, respectivamente). Y además una tendencia a una mayor prescripción de clopidogrel como segundo antiagregante en pacientes con EAI en detrimento de otros como el prasugrel o ticagrelor (81 % vs 71 %, $p = 0,079$). En el porcentaje de empleo del resto de fármacos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin EAI.

Tabla 23. Diferencias en el tratamiento médico al alta en función de la presencia de enfermedades autoinmunes (vivos al alta).

Variables	Sin EAI n = 2139	EAI n = 68	p
Betabloqueantes	1865 (92)	60 (90)	0,563
IECAs/ARA II	1829 (90)	53 (78)	0,045
Antagonistas de la aldosterona	345 (17)	12 (18)	0,750
Diuréticos	718 (35)	24 (36)	0,923
Estatinas	1992 (97)	63 (94)	0,430
AAS	1988 (98)	65 (97)	0,761
Clopidogrel	1440 (71)	54 (81)	0,079
Prasugrel	254 (13)	5 (8)	0,220
Ticagrelor	223 (11)	4 (6)	0,196
Anticoagulantes orales	246 (12)	13 (19)	0,120
IBPs	1839 (91)	59 (88)	0,504

Los datos se expresan como número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; IECAS, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II, bloqueantes del receptor de la angiotensina II; AAS, ácido acetil salicílico; IBPs, inhibidores de la bomba de protones.

5. 4. Eventos intrahospitalarios

En total y considerando la población global hubo 255 eventos intrahospitalarios (muerte, reinfarto, ictus y hemorragias mayores según criterios BARC) que ocurrieron en 223 pacientes. En concreto, hubo 97 muertes, 72 reinfartos y 30 ictus (de los cuales 7 fueron hemorrágicos). Las hemorragias clasificadas como tipos de 3a a 5 ocurrieron en 56 pacientes. Estos hallazgos se resumen en la **tabla 24**.

Tabla 24. Eventos intrahospitalarios en la población global.

Variables	Población global n = 2236
<i>Muerte</i>	
Causa cardiovascular	91
Otras	6
Total	97
<i>Ictus</i>	
Isquémico	23
Hemorrágico	7
Total	30
<i>Reinfarto no fatal</i>	
Con elevación ST	46
Sin elevación ST	26
Total	72
<i>Hemorragias</i>	
3a	26
3b	18
3c	1
4	8
5a	0
5b	3
Total	56

Los datos se expresan en números absolutos

En pacientes con EAI hubo 9 eventos intrahospitalarios. En concreto, 6 muertes, 1 reinfarto y 2 hemorragias mayores, que se resumen en la **tabla 25**.

Tabla 25. Eventos intrahospitalarios en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Variables	EAI
<i>Muerte</i>	
Causa cardiovascular	6
Otras	0
Total	6
<i>Ictus</i>	
Isquémico	0
Hemorrágico	0
Total	0
<i>Reinfarto no fatal</i>	
Con elevación ST	1
Sin elevación ST	0
Total	1
<i>Hemorragias</i>	
3a	0
3b	1
3c	0
4	0
5a	0
5b	1
Total	2

Los datos se expresan en números absolutos .EAI, enfermedades autoinmunes.

De forma global, en pacientes sin EAI, hubo un 9,9 % de complicaciones intrahospitalarias frente a un 9,5 % en pacientes con EAI, diferencias que no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,920$), reflejados en detalle en la **tabla 26** junto con el resto de eventos de interés.

Tabla 26. Eventos intrahospitalarios según la presencia de enfermedades autoinmunes.

Variables	Sin EAI	EAI	p
Muerte	91 (4)	6 (8)	0,106
Ictus	30 (1)	0 (0)	0,343
Reinfarto no fatal	71 (3)	1 (1)	0,543
Hemorragias mayores	54 (3)	2 (3)	0,912
Pacientes con cualquier evento	216 (10)	7 (10)	0,920

Los datos se expresan como número (%).

5. 5. Valor pronóstico intrahospitalario de la presencia de enfermedades autoinmunes

En primer lugar analizamos las variables asociadas a la **mortalidad total intrahospitalaria**, uno de los objetivos primarios del estudio. Este es el procedimiento previo para la selección de variables que serán incluidas en el modelo predictivo de regresión logística. Entre las características basales sociodemográficas destacamos que los pacientes fallecidos eran de mayor edad, con más frecuencia diabéticos, con mayor prevalencia de enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular o flutter. El

tabaquismo y la dislipemia sin embargo eran menos frecuentes entre los pacientes fallecidos. Respecto a las características clínicas al ingreso destacamos que una menor tensión arterial tanto sistólica como diastólica, una mayor frecuencia cardíaca y la presencia de datos de fallo cardíaco al ingreso se asociaron a una mayor mortalidad (**tabla 27 y 28**).

Tabla 27. Diferencias en las características basales en función del evento mortalidad total intrahospitalaria.

Variables	Vivos n = 2139	Exitus n = 97	p
Edad (años)	67 ± 13	75 ± 12	<0,001
Sexo (masculino)	1595 (75)	60 (62)	0,055
Diabetes mellitus	1015 (48)	58 (60)	0,017
Hipertensión	1554 (73)	72 (74)	0,733
Dislipemia	1596 (75)	55 (57)	<0,001
Tabaquismo	1256 (59)	40 (41)	0,001
Cardiopatía isquémica previa	862 (40)	31 (32)	0,101
SCASEST previo	507 (24)	20 (21)	0,514
SCACEST previo	353 (17)	14 (15)	0,617
ICP previa	637 (30)	24 (25)	0,285
CRM previa	115 (5)	1 (1)	0,059
Insuficiencia cardíaca crónica	110 (5)	10 (10)	0,027
Enfermedad cerebrovascular	246 (12)	15 (16)	0,234
Enfermedad arterial periférica	170 (8)	13 (13)	0,055
Fibrilación auricular/flutter	297 (13)	34 (35)	<0,001
Malignidad	100 (5)	2 (2)	0,228
EPOC	232 (11)	12 (12)	0,638
EAI	68 (3)	6 (6)	0,106

Los datos se expresan como media ± SD y número (%). EAI, enfermedades autoinmunes; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 28. Diferencias en los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en función de la presencia del evento mortalidad total intrahospitalaria.

Variables	Vivos n = 2139	Exitus n = 97	p
<i>Signos y síntomas</i>			
Dolor torácico	1813 (85)	66 (68)	<0,001
Disnea	115 (5)	9 (9)	0,074
Parada cardiaca	40 (2)	13 (3)	0,425
TAS (mmHg)	134,9 ± 27,4	117,5 ± 33,8	<0,001
TAD (mmHg)	72,8 ± 15,1	66,4,8 ± 17,2	<0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	76,2 ± 18,4	89,0 ± 23,6	<0,001
Crepitantes pulmonares	364 (17)	58 (60)	<0,001
Tercer ruido	71 (3)	7 (7)	0,039
Edemas	102 (5)	7 (7)	0,280
<i>Clasificación Killip</i>			<0,001
I	1685 (79)	30 (31)	
II	299 (14)	20 (20)	
III	113 (5)	14 (14)	
IV	29 (1)	33 (34)	
Killip ≥ 2	441 (21)	67 (69)	<0,001

Los datos se expresan como media ± SD y número (%).

Entre las pruebas complementarias realizadas, los datos de congestión pulmonar radiológica y la elevación del segmento ST del electrocardiograma se asociaron a una mayor mortalidad. En cuanto a los datos analíticos, los pacientes fallecidos presentaban mayores cifras de glucemia, peor función renal, menores niveles de hemoglobina y mayores niveles de marcadores de necrosis miocárdica. Finalmente, respecto al estudio ecocardiográfico, los pacientes que fueron exitus presentaban una fracción de eyección más

deprimida, y una mayor presencia de valvulopatías significativas o derrame pericárdico (**tabla 29**).

Tabla 29. Diferencias en los hallazgos de las pruebas complementarias al ingreso en función de la presencia del evento muerte total intrahospitalaria.

Variables	Vivos n = 2139	Exitus n = 97	p
<i>Radiografía de tórax</i>			
Cardiomegalia	380 (19)	26 (32)	0,003
Congestión pulmonar	313 (15)	41 (51)	<0,001
<i>Electrocardiograma</i>			
Fibrilación auricular/flutter	138 (6)	4 (5)	0,921
Bloqueo rama izquierda	84 (4)	6 (6)	0,220
Ondas Q	451 (22)	40 (45)	<0,001
Elevación del segmento ST	616 (30)	53 (56)	<0,001
Elevación transitoria del segmento ST	65 (3)	1 (1)	0,320
Descenso del segmento ST	433 (21)	14 (15)	0,120
Ondas T negativas simétricas	292 (15)	13 (15)	0,824
<i>Parámetros de laboratorio</i>			
Glucosa (mg/dl)	159,2 ± 77,1	229,0 ± 115,1	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,6	1,3 ± 0,7	0,002
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 ²)	78,1 ± 27,1	63,0 ± 25,7	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,8 ± 1,9	12,9 ± 2,0	<0,001
Leucocitos (10 ³ /μl)	9,9 ± 4,1	12,8 ± 5,8	<0,001
Troponina T ultrasensible (ng/l)	28 [7-143]	557 [37-1742]	<0,001
<i>Ecocardiografía</i>			
FEVI	54,2 ± 11,8	38,3 ± 16,2	<0,001
Valvulopatía moderada/grave	374 (17)	34 (35)	<0,001
Derrame pericárdico	64 (3)	8 (8)	0,001

Los datos se expresan como media ± SD, mediana [rango intercuartílico] y número (%). FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En referencia a la realización de coronariografía y en consecuencia, los hallazgos de la misma, encontramos que los pacientes fallecidos se sometían con menos frecuencia a coronariografía. La enfermedad coronaria encontrada en los fallecidos era además más grave, con mayor afectación de tronco común, 3 vasos o descendente anterior (**tabla 30**).

Tabla 30. Diferencias en los hallazgos y procedimientos de revascularización en función de la presencia del evento muerte total intrahospitalaria (en pacientes sometidos a coronariografía).

Variables	Vivos n = 1891	Exitus n = 60	p
<i>Procedimientos de revascularización</i>			
Coronariografía	1891 (90)	60 (62)	<0,001*
Revascularización	1563 (84)	47 (78)	0,255
Revascularización complete	1083 (58)	16 (27)	<0,001
ICP	1479 (78)	43 (72)	0,225
Empleo stents recubiertos	1156 (61)	24 (40)	0,002
Cirugía de revascularización miocárdica	76 (4)	5 (8)	0,120
<i>Anatomía coronaria</i>			
Enfermedad de TCI	143 (8)	13 (22)	<0,001
Enfermedad de TCI y/o 3 vasos	377 (20)	26 (43)	<0,001
Enfermedad de DA	1101 (58)	50 (82)	<0,001
Enfermedad CD	957 (51)	35 (58)	0,001
Enfermedad de Cx	806 (43)	31 (52)	0,008

Los datos se expresan como número (%). ICP, intervencionismo coronario percutáneo; TCI, tronco común izquierdo; DA, descendente anterior; CD, coronaria derecha; Cx, circunfleja. *Referido al total de la población.

Para analizar el efecto específico de la presencia de EAI sobre la **mortalidad hospitalaria** se construyó un modelo multivariante de regresión logística ajustado por las siguientes variables: edad, antecedentes de diabetes mellitus, fibrilación auricular, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica Killip al ingreso ≥ 2 , frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, hemoglobina, troponina T, filtrado glomerular (MDRD) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Observamos que la tendencia que presentaba la EAI de ser un factor de riesgo de mortalidad intrahospitalaria, con una OR cruda 2,01, IC 95 % 0,85-4,74, $p = 0,113$, se pierde tras ajuste multivariante, con una OR ajustada de 0,94, IC 95 % 0,29-3,03, $p = 0,910$. La **tabla 31** muestra además de lo anterior, la asociación entre la presencia de EAI y otros eventos intrahospitalarios considerados, ninguno de los cuales alcanza la significación estadística ni como efecto crudo ni como efecto ajustado.

Tabla 31. Regresión logística multivariable. Efecto de la presencia de enfermedad autoinmune sobre eventos intrahospitalarios.

Eventos	OR	IC 95 %	p
Muerte total			
<i>OR no ajustada</i>	2,01	0,85-4,74	0,113
<i>OR ajustada*</i>	0,94	0,29-3,03	0,910
Reinfarto e ictus			
<i>OR no ajustada</i>	0,30	0,04-2,16	0,232
<i>OR ajustada*</i>	0,27	0,04-1,98	0,196
Sangrado mayor			
<i>OR no ajustada</i>	1,01	0,26-4,53	0,912
<i>OR ajustada*</i>	0,88	0,20-3,86	0,868

*Modelo ajustado por edad, antecedentes de diabetes mellitus, fibrilación auricular, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica Killip al ingreso ≥ 2 , frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, hemoglobina, troponina T, filtrado glomerular (MDRD) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

5. 6. Eventos en el seguimiento tras el alta hospitalaria

Para este análisis se seleccionó a los pacientes vivos en el momento del alta hospitalaria y que al menos tuvieran un año de seguimiento desde la misma. Así, de los 2236 pacientes que formaron parte de la población global, se seleccionaron 1684 pacientes. Del total de los 74 pacientes con EAI, 58 cumplieron con estas condiciones y se incluyeron por tanto para este análisis. En la población total tras una mediana de seguimiento desde el alta de 397 [375-559] días, hubo 424 eventos (muerte, reinfarto, ictus y hemorragias mayores según criterios BARC) que ocurrieron en 486 pacientes. En concreto, hubo 185 muertes, 122 reinfartos y 45 ictus (de los cuales 2 fueron hemorrágicos). Las hemorragias clasificadas como tipos de 3a a 5 ocurrieron en 72 pacientes. En pacientes con EAI hubo 33 eventos que ocurrieron en 25 pacientes. Hubo 15 muertes, 11 de ellas de causa CV (4 por IAM y 7 por MS), 7 IAM no fatal y 6 hemorragias mayores. Estos hallazgos, tanto en la población global como en aquellos pacientes con EAI se resumen en las **tablas 32 y 33**.

Tabla 32. Eventos en el seguimiento tras el alta en la población global.

Variables	Población total n = 1684
<i>Muerte</i>	
Causa cardiovascular	110
Causa no cardiovascular	63
Desconocida	12
Total	185
<i>Ictus</i>	
Isquémico	43
Hemorrágico	2
Total	45
<i>Reinfarto no fatal</i>	
Con elevación ST	27
Sin elevación ST	95
Total	122
<i>Hemorragias</i>	
3a	30
3b	27
3c	7
4	1
5a	0
5b	7
Total	72

Los datos se expresan en números absolutos.

Tabla 33. Eventos en el seguimiento tras el alta en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Variables	EAI n = 58
<i>Muerte</i>	
Causa cardiovascular	11
Causa no cardiovascular	4
Desconocida	0
Total	15
<i>Ictus</i>	
Isquémico	0
Hemorrágico	0
Total	0
<i>Reinfarto no fatal</i>	
Con elevación ST	5
Sin elevación ST	2
Total	7
<i>Hemorragias</i>	
3a	5
3b	1
3c	0
4	0
5a	0
5b	0
Total	6

Los datos se expresan en números absolutos.

De forma global, en pacientes sin EAI, hubo un 27,6 % de complicaciones en el seguimiento tras el alta frente a un 43,7 % en pacientes con EAI, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Destacamos que los pacientes con EAI presentaban mayor mortalidad total y hemorragias mayores en el seguimiento y una tendencia a una mayor incidencia de IAM no fatal, sin diferencias en la aparición de ictus. Estos hallazgos están reflejados en detalle en la **tabla 34**.

Tabla 34. Eventos en el seguimiento tras el alta según la presencia de enfermedades autoinmunes.

Variables	Sin EAI n = 1684	EAI n = 58	p
Muerte	185 (11)	15 (26)	<0,001
Ictus	45 (2)	0 (0)	0,219
Reinfarto no fatal	122 (7)	7 (12)	0,086
Hemorragias mayores	72 (4)	6 (10)	0,050
Pacientes con cualquier evento	477 (28)	25 (44)	<0,001

Los datos se expresan como número (%).EAI, enfermedades autoinmunes.

5. 7. Valor pronóstico de la presencia de enfermedades autoinmunes tras el alta hospitalaria

El análisis mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier demuestra que los pacientes con EAI presentan mayor tasa de mortalidad tras el alta (un 25,8 %, frente a un 10,9 % en pacientes sin EAI, *log rank test*, $p = 0,001$). Las hemorragias mayores también presentaron una tendencia a ser más frecuentes en los pacientes con EAI frente a los pacientes que no la presentan (10,3 % frente a 4,2 %, *log rank test*, $p = 0,089$). El evento combinado ictus y reinfarto sin embargo no ocurrió con más frecuencia en el grupo con EAI frente a los pacientes sin EAI (14,3 % vs 9,0 %, *log rank test*, $p = 0,319$).

Ilustración 7. Curvas de Kaplan-Meier. Mortalidad total en el seguimiento en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

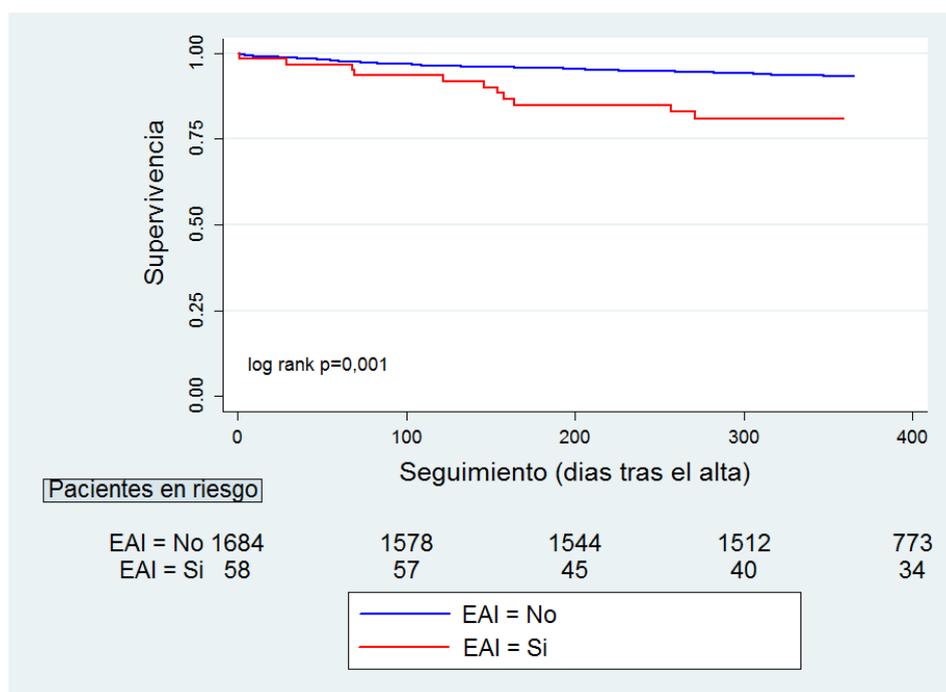


Ilustración 8. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de ictus y reinfarto en el seguimiento en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

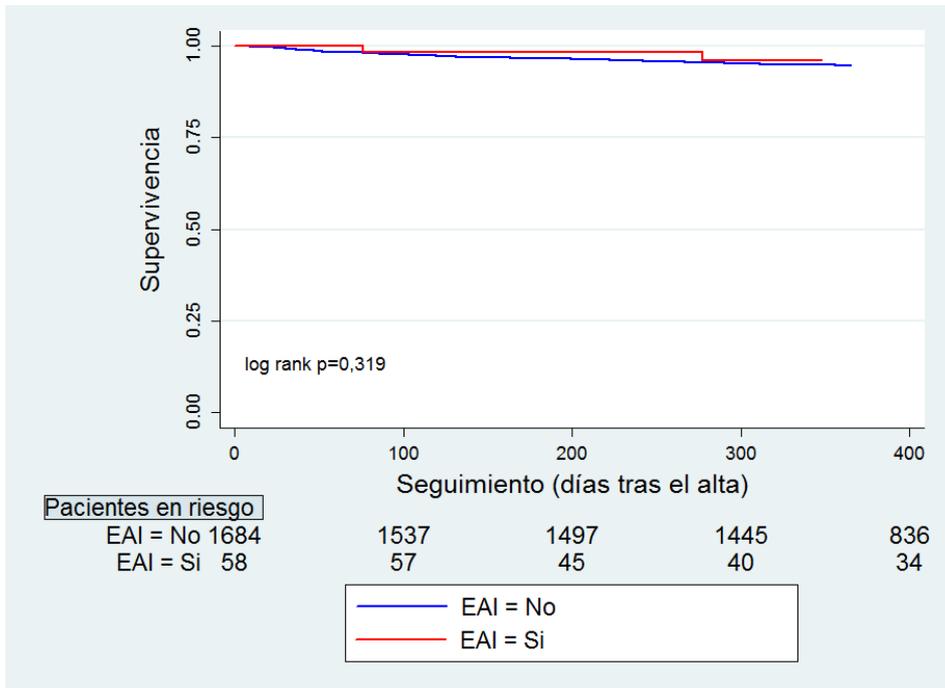
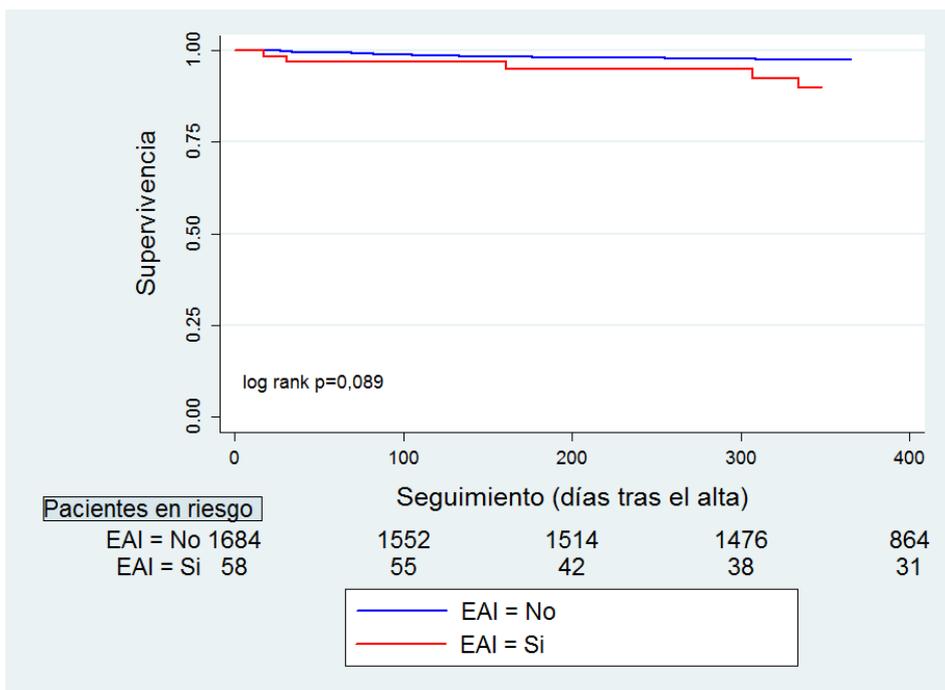


Ilustración 9. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de hemorragias mayores en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.



Cuando analizamos específicamente la **mortalidad total tras el alta hospitalaria**, otro de los objetivos primarios del estudio, tal y como hicimos con la mortalidad intrahospitalaria, existen una serie de variables asociadas a la misma. Estas deben ser analizadas como paso previo a establecer las variables predictoras que van a ser incluidas en los **análisis de regresión de Cox**. Entre las características basales socio-demográficas destacamos que los pacientes fallecidos eran de mayor edad, con más frecuencia diabéticos e hipertensos, con mayor prevalencia de aterosclerosis en sus diferentes formas, tanto cardiopatía isquémica como enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular previas. Así mismo con más frecuencia tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o flutter, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malignidad y presencia de EAI. El tabaquismo sin embargo era menos frecuente entre los pacientes fallecidos. Respecto a las características clínicas al ingreso destacamos que una menor tensión arterial diastólica, una mayor frecuencia cardíaca y la presencia de datos de fallo cardíaco al ingreso se asociaron a una mayor mortalidad tras el alta hospitalaria (**tablas 35 y 36**).

Tabla 35. Diferencias en las características basales en función del evento mortalidad total tras el alta.

Variables	Vivos n = 1499	Exitus n = 185	p
Edad (años)	66 ± 13	76 ± 11	0,083
Sexo (masculino)	1135 (76)	130 (70)	0,002
Diabetes mellitus	678 (45)	121 (65)	<0,001
Hipertensión	1080 (72)	164 (88)	<0,001
Dislipemia	1141 (76)	139 (75)	0,616
Tabaquismo	886 (59)	83 (44)	<0,001
Cardiopatía isquémica previa	585 (39)	95 (51)	0,002
SCASEST previo	338 (23)	61 (33)	0,002
SCACEST previo	227 (15)	39 (21)	0,040
ICP previa	429 (29)	86 (31)	0,505
CRM previa	86 (6)	9 (5)	0,616
Insuficiencia cardíaca crónica	60 (4)	33 (18)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	159 (11)	42 (23)	<0,001
Enfermedad arterial periférica	109 (7)	23 (12)	0,015
Fibrilación auricular/flutter	175 (12)	47 (25)	<0,001
Malignidad	68 (5)	17 (9)	0,007
EPOC	127 (9)	44 (24)	<0,001
EAI	43 (3)	15 (8)	<0,001

Los datos se expresan como media ± SD y número (%). SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; CRM, cirugía de revascularización miocárdica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 36. Diferencias en los signos, síntomas y variables clínicas al ingreso en función de la presencia del evento mortalidad total tras el alta.

Variables	Vivos n = 1499	Exitus n = 185	p
<i>Signos y síntomas</i>			
Dolor torácico	1301 (87)	133 (71)	<0,001
Disnea	61 (4)	27 (15)	<0,001
Parada cardiaca	25 (2)	2 (1)	0,543
TAS (mmHg)	135,6 ± 29,5	134,6 ± 26,8	0,643
TAD (mmHg)	73,0 ± 14,8	70,1 ± 15,2	0,049
Frecuencia cardiaca (lpm)	75 ± 18	83 ± 21	<0,001
Crepitantes pulmonares	210 (14)	84 (45)	<0,001
Tercer ruido	38 (3)	7 (4)	0,329
Edemas	58 (4)	27 (15)	<0,001
<i>Clasificación Killip</i>			<0,001
I	1249 (84)	94 (51)	
II	167 (11)	55 (30)	
III	61 (4)	33 (18)	
IV	18 (1)	4 (2)	
Killip ≥ 2	246 (17)	92 (50)	<0,001

Los datos se expresan como media ± SD y número (%).

Entre las pruebas complementarias realizadas, los datos de congestión pulmonar radiológica y la elevación del segmento ST del electrocardiograma se asociaron a una mayor mortalidad. En cuanto a los datos analíticos, los pacientes fallecidos, y al igual que ocurría al analizar la mortalidad intrahospitalaria, presentaban mayores cifras de glucemia, peor función renal, menores niveles de hemoglobina y mayores niveles de marcadores de necrosis miocárdica. Finalmente, respecto al estudio ecocardiográfico, los pacientes que fueron exitus presentaban una fracción de eyección más deprimida, y una mayor presencia de valvulopatías significativas (**tabla 37**).

Tabla 37. Diferencias en los hallazgos de las pruebas complementarias al ingreso en función de la presencia del evento muerte total tras el alta.

Variables	Vivos n = 1499	Exitus n = 185	p
<i>Radiografía de tórax</i>			
Cardiomegalia	228 (16)	69 (39)	<0,001
Congestión pulmonary	169 (12)	64 (36)	<0,001
<i>Electrocardiograma</i>			
Fibrilación auricular/flutter	138 (6)	34 (18)	<0,001
Bloqueo rama izquierda	52 (4)	18 (10)	<0,001
Ondas Q	309 (22)	38 (23)	0,686
Elevación del segmento ST	433 (30)	37 (21)	<0,001
Elevación transitoria del segmento ST	41 (3)	5 (3)	0,720
Descenso del segmento ST	282 (19)	62 (36)	<0,001
Ondas T negativas simétricas	204 (14)	19 (12)	0,524
<i>Parámetros de laboratorio</i>			
Glucosa (mg/dl)	157 ± 75	190 ± 96	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,5	1,5 ± 1,1	0,002
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 ²)	79, ± 25,6	61,2 ± 29,8	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,9 ± 1,9	12,7 ± 1,9	<0,001
Leucocitos (10 ³ /μl)	9,7 ± 4,0	10,0 ± 5,5	0,150
Troponina T ultrasensible (ng/l)	27 [7-121]	63 [5-580]	<0,001
<i>Ecocardiografía</i>			
FEVI	55,3 ± 11,2	48,2 ± 14,2	<0,001
Valvulopatía moderada/grave	199 (13)	88 (48)	<0,001
Derrame pericárdico	40 (3)	8 (4)	0,211

Los datos se expresan como media ± SD, mediana [rango intercuartílico] y número (%). FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En referencia a la realización de coronariografía, de los 1684 pacientes analizados, 1484 se habían sometido a coronariografía durante el ingreso (un 88%). Encontramos que los pacientes fallecidos se sometían con menos frecuencia a coronariografía (71 % vs 91 %, $p < 0,001$). La enfermedad coronaria encontrada en los fallecidos era además más grave, con mayor afectación de tronco común y/o 3 vasos y afectación de la arteria descendente anterior. Todo ello se refleja en la **tabla 38**.

Tabla 38. Diferencias en los hallazgos y procedimientos de revascularización en función de la presencia del evento muerte tras el alta (en pacientes sometidos a coronariografía).

Variables	Vivos n = 1351	Exitus n = 133	p
<i>Procedimientos de revascularización</i>			
Coronariografía	1351 (91)	133 (71)	<0,001*
Revascularización	1147 (85)	99 (74)	0,001
Revascularización complete	805 (60)	51 (38)	<0,001
ICP	1085 (80)	96 (71)	0,021
Empleo stents recubiertos	851 (62)	59 (44)	<0,001
Cirugía de revascularización miocárdica	57 (4)	2 (2)	0,124
<i>Anatomía coronaria</i>			
Enfermedad de TCI	103 (8)	14 (10)	0,236
Enfermedad de TCI y/o 3 vasos	267 (20)	40 (30)	0,006
Enfermedad de DA	794 (58)	94 (70)	0,008
Enfermedad CD	683 (50)	77 (57)	0,100
Enfermedad de Cx	573 (42)	77 (57)	0,002

Los datos se expresan como número (%). ICP, intervencionismo coronario percutáneo; TCI, tronco común izquierdo; DA, descendente anterior; CD, coronaria derecha; Cx, circunfleja. *Referido al total de la población.

Finalmente, en relación al tratamiento del alta, en la **tabla 39** se destaca que los pacientes que fallecen, con mucha más frecuencia habían sido dados de alta con diuréticos, antagonistas de la aldosterona y con menor uso de nuevos antiagregantes como ticagrelor o prasugrel, estando por el contrario más frecuentemente anticoagulados al alta. En cuanto al resto de fármacos, no hay diferencias estadísticamente significativas o las diferencias existentes son escasas en términos absolutos como se refleja en la tabla.

Tabla 39. Diferencias en el tratamiento médico al alta en función de la presencia de enfermedades autoinmunes (vivos al alta).

Variables	Vivos n = 1499	Exitus n = 185	p
Betabloqueantes	1354 (92)	163 (88)	0,042
IECAs/ARA II	1323 (88)	159 (86)	0,186
Antagonistas de la aldosterona	229 (15)	52 (28)	<0,001
Diuréticos	483 (33)	116 (62)	<0,001
Estatinas	1473 (98)	175 (95)	0,002
AAS	1441 (98)	177 (95)	0,018
Clopidogrel	1086 (74)	164 (88)	<0,001
Prasugrel	190 (13)	3 (2)	<0,001
Ticagrelor	116 (8)	0 (0)	<0,001
Anticoagulantes orales	191 (11)	43 (24)	<0,001
IBPs	1339 (91)	168 (90)	0,753

Los datos se expresan como número (%). IECAS, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II, bloqueantes del receptor de la angiotensina II; AAS, ácido acetil salicílico; IBPs, inhibidores de la bomba de protones.

Para analizar el efecto específico de la presencia de EAI sobre la **mortalidad total tras el alta hospitalaria** se construyó un modelo multivariante de regresión de Cox ajustado por las siguientes variables: edad, antecedentes de diabetes mellitus, fibrilación auricular, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica Killip al ingreso ≥ 2 , frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, hemoglobina, troponina T, filtrado glomerular (MDRD) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Observamos que la EAI representa un factor de riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria, con un *Hazard Ratio* crudo 2,35, IC95 % 1,38-3,99, $p = 0,002$. Tras el ajuste multivariante, la EAI sigue constituyéndose como un factor de riesgo independiente con un *Hazard Ratio* ajustado de 2,10, IC95 % 1,21-3,64, $p = 0,008$. La **tabla 40** muestra además de lo anterior, la asociación entre la presencia de EAI y otros eventos intrahospitalarios considerados, destacando la tendencia, en el límite de la significación hacia un mayor riesgo de hemorragias mayores BARC en el seguimiento, *Hazard Ratio* ajustada de 2,23, IC 95 % 0,96-5,4, $p = 0,065$).

Tabla 40. Regresión de Cox multivariable. Efecto de la presencia de enfermedad autoinmune sobre eventos tras el alta hospitalaria.

Eventos	HR	IC 95 %	p
Muerte total			
<i>HR no ajustada</i>	2,35	1,38-3,99	0,002
<i>HR ajustada</i>	2,10	1,21-3,64	0,008
Reinfarto + ictus			
<i>HR no ajustada</i>	1,47	0,69-3,14	0,323
<i>HR ajustada</i>	1,66	0,77-3,61	0,200
Sangrado mayor			
<i>HR no ajustada</i>	2,18	0,94-5,03	0,069
<i>HR ajustada</i>	2,23	0,96-5,4	0,065

*Modelo ajustado por edad, antecedentes de diabetes mellitus, fibrilación auricular, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica Killip al ingreso ≥ 2 , frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, hemoglobina, troponina T, filtrado glomerular (MDRD) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Se utilizó el comando *allsets* del paquete estadístico de STATA para establecer el mejor modelo predictivo de mortalidad total tras el alta. Las variables que incluyó el mejor modelo fueron: edad, antecedente de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o flutter, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, malignidad, EAI, clase Killip >2 al ingreso, frecuencia cardíaca, filtrado glomerular, hemoglobina y troponina T al ingreso. La **tabla 41** muestra los predictores anteriores junto con la magnitud de la asociación, destacando que la EAI es un predictor independiente en dicho modelo con una *Hazard Ratio* de 1,98 (IC 95 % 1,15-3,43, $p = 0,014$).

Tabla 41. Variables predictoras del mejor modelo predictivo de mortalidad total tras el alta hospitalaria.

Variables predictoras	HR	IC 95 %	p
Edad (por año)	1,04	1,03-1,06	<0,001
Insuficiencia cardiaca (si vs. no)	1,75	1,17-2,63	0,006
Fibrilación auricular o flutter (si vs. no)	1,23	0,98-1,55	0,078
Enfermedad cerebrovascular (si vs. no)	1,60	1,13-2,29	0,009
Enfermedad arterial periférica (si vs. no)	1,41	0,89-2,22	0,141
Malignidad (si vs. no)	2,48	1,47-4,19	0,001
Enfermedad autoinmune (si vs. no)	1,98	1,15-3,43	0,014
Killip >2 al ingreso (si vs. no)	2,01	1,51-2,86	<0,001
Frecuencia cardiaca al ingreso (cada 10 lpm)	1,10	1,03-1,18	0,003
Filtrado glomerular (por 10 ml/min/m ²)	0,89	0,83-0,95	<0,001
Hemoglobina (por g/dl)	0,89	0,82-0,96	0,003
Troponina T ultrasensible (por 100 ng/ml)	1,00	0,99-1,01	0,941
Fracción de eyección (cada 5 %)	0,92	0,88-0,96	<0,001

Finalmente, el examen de la función de incidencia de mortalidad en el seguimiento revela que los pacientes con EAI presentan una tasa de mortalidad mayor en todos los intervalos de tiempo considerados siendo especialmente de mayor riesgo el periodo de los primeros 6 meses tras el alta con una tasa de incidencia de 2,78 por cada 100 pacientes-mes. Estos datos se exponen en mayor detalle en la **tabla 42**.

Tabla 42. Tasa de incidencia de mortalidad en función de la presencia de enfermedades autoinmunes.

	Con enfermedades autoinmunes	Sin enfermedades autoinmunes
Intervalo (meses)	Tasa de riesgo (100 paciente-mes)	Tasa de riesgo (100 paciente-mes)
0-6	2,78	0,73
6-12	0,79	0,47
12-18	0,53	0,26
18-24	0	0,47
24-30	0,88	0,45
30-36	1,01	0,28
36-42	1,33	0,45
42-48	0	0,42
48-54	0	0,39

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Se conoce desde hace décadas que las EAI están asociadas a un incremento del riesgo cardiovascular. El conocimiento, ya en la época de los 90 de la existencia de mecanismos inmunológicos en la etiopatogenia de la aterosclerosis ha motivado un interés creciente en el análisis del riesgo cardiovascular de las EAI en un intento de mejorar el conocimiento de sus causas y los determinantes del peor pronóstico asociado a estas enfermedades (68). La mayoría de la evidencia de la que disponemos en la actualidad proviene de estudios sobre dos enfermedades principalmente, como son la AR y el LES. Sin embargo cada vez son más frecuentes las publicaciones sobre enfermedad cardiovascular en otras EAI cuyos resultados van en la línea de estas dos grandes enfermedades. Parece por tanto razonable, teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico subyacente a todas ellas, asumir cierto paralelismo y agruparlas para su estudio teniendo en cuenta que son enfermedades poco frecuentes. Este ha sido el motivo por el cual nosotros hemos estudiado estas enfermedades como conjunto, asumiendo que es la exposición continua a la inflamación y sus consecuencias, los mayores determinantes de nuestra hipótesis de estudio.

6. 1. Mortalidad cardiovascular y EAI

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con AR presentan un exceso de mortalidad cardiovascular y se ha visto que alrededor del 40 % de todas las muertes son atribuidas a origen cardiovascular.

Curiosamente esta proporción es similar a la que encontramos en la población general lo cual confirma la impresión de Bywaters de que los pacientes con AR mueren de las mismas causas que la población general pero la diferencia es que esto ocurre a una edad más temprana (69). Avina-Zubieta y cols. (70) publicaron en 2005 un metaanálisis de 24 estudios de mortalidad en AR y encontraron un exceso de riesgo en torno a 1,5 tanto por cardiopatía isquémica como por ictus. Sin embargo algunos estudios han perfilado estos datos anteriores al comunicar que el riesgo está confinado fundamentalmente a aquellos pacientes con factor reumatoide o ACPA positivos (71, 72). En nuestra serie en torno a dos terceras partes de los pacientes son positivos para uno u otro reflejando por tanto un perfil de alto riesgo cardiovascular desde la perspectiva expuesta anteriormente.

Otro aspecto importante que ha sido abordado en algunos trabajos es cuándo aparece el riesgo en estos pacientes. Así en el Norfolk Arthritis Register (72), este exceso de mortalidad cardiovascular se observó a partir de los 7 años de evolución de la enfermedad y en un registro holandés fue aparente a partir de los 10 años. La mediana de la evolución de la enfermedad de nuestros pacientes con AR fue de 8 años, lo que junto a la edad avanzada de los mismos, próximos a los 70 años, confiere un riesgo cardiovascular significativo.

En los pacientes con LES hay menos datos sobre la epidemiología de la enfermedad cardiovascular clínica debido a que es una enfermedad menos frecuente que la AR. Sin embargo se ha demostrado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad de los pacientes, en

una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes en las que tradicionalmente no se piensa que presenten aterosclerosis significativa (73). Sin embargo la enfermedad coronaria es la responsable del incremento de morbimortalidad observado en los pacientes con LES, calculado entre 2 y 3 veces. Además el infarto de miocardio ha sido involucrado en la causa de la muerte entre un 3 % y un 25 % según diferentes series remarcando la importancia del problema. Aunque se ha visto que la aterosclerosis es además precoz en este grupo de pacientes, es importante destacar que una edad de diagnóstico del LES más tardía es el predictor más potente de aterosclerosis (74, 75). Por otro lado se ha observado que el número de factores de riesgo clásicos modificables es mayor en los pacientes con LES respecto a pacientes de la población general de la misma edad y sexo (76). En los estudios más importantes de Toronto (77), Baltimore (44) y Pittsburgh (49), los factores más asociados al desarrollo de aterosclerosis fueron una mayor edad al diagnóstico, la hipercolesterolemia y la hipertensión. Sin embargo el desarrollo de la misma no puede explicarse solo por la presencia de estos factores de riesgo y por tanto intervienen otros mecanismos tales como la duración de la enfermedad y las dosis de tratamiento esteroideo. Finalmente la mortalidad en la enfermedad se ha demostrado que tiene un doble pico de tal manera que existe un pico precoz relacionado con la actividad de la enfermedad, y otro más tardío a partir de los 5 años de evolución y que se relaciona con el desarrollo de la aterosclerosis como demostró Urowitz y cols. en la década de los 70 (74).

En los pacientes con síndrome antifosfolípido primario, al igual que ocurre en los pacientes con LES, el desarrollo de aterosclerosis ocurre de

forma independiente a la existencia de factores de riesgo cardiovascular. De hecho los anticuerpos antifosfolípidos inducen cambios funcionales y estructurales a nivel endotelial, favorecen la agregación plaquetaria, activan la vía tanto intrínseca como extrínseca de la coagulación y disminuyen la acción fibrinolítica. Son capaces también de favorecer la oxidación de partículas de LDL colesterol que se incorporan a la pared del vaso para inducir los cambios propios de la enfermedad aterosclerosa contribuyendo por tanto a la aterogénesis acelerada con tasas de mortalidad cardiovascular a 5 años elevada, entre el 15 y el 20 % (78).

Varios estudios han puesto de manifiesto que la principal causa de mortalidad en EA es la de origen cardiovascular. Han y cols. (55) en un estudio de pacientes procedentes de una base de datos americana con más de 1800 pacientes con EA demostró que estos presentaban una mayor frecuencia de manifestaciones aterosclerosas en sus diferentes formas (arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica) comparado con una población control, presentando además mayor frecuencia de hipertensión y dislipemia. Un metaanálisis reciente vió que además los pacientes con EA constituían un grupo con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares aproximadamente entre 1,5 y 2 veces respecto a la población general (79).

Estimar el riesgo específico en la APs es una tarea algo más difícil porque hay que intentar separar este riesgo del inherente a la propia psoriasis. De hecho se ha visto que la psoriasis severa es un factor de riesgo no solo de

mortalidad total sino también cardiovascular e incluso del desarrollo de IAM (74, 75). De todas maneras hay estudios que intentan aclarar esta cuestión. En el anteriormente mencionado de Han y cols (55), al igual que ocurría en el grupo de EA, el grupo de pacientes analizados con APs presentaba una mayor prevalencia de arteriopatía y de factores de riesgo tales como hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus. Varios estudios como el de Wong (80), y un estudio danés posterior demostraron que además presentaban un riesgo de mortalidad cardiovascular aumentado y comparable al de la psoriasis grave y a la presencia de diabetes mellitus (81).

Un reciente metaanálisis publicado por Fumery y cols. en 2014 (82) no encontró que la EII se asocie a una mayor mortalidad cardiovascular pese a haber incluido en él más de 69000 pacientes procedentes de diferentes estudios. Como se comentó anteriormente el papel de los factores de riesgo clásicos en el desarrollo de aterosclerosis en este grupo de pacientes no es bien conocido y quizá otro factor influyente que explique estos hallazgos sea la inclusión de una población joven y con escaso tiempo de seguimiento.

6. 2. Riesgo de Síndrome Coronario Agudo

En los pacientes con LES, como se ha comentado anteriormente, la aterosclerosis acelerada es una complicación bien establecida y de hecho se ha visto que la proporción de eventos ateroscleróticos varía de forma considerable en función de la evolución de la enfermedad (desde un 1,8 % en las etapas precoces hasta un 27 % en las más tardías). La mayoría de los

trabajos demuestran un riesgo incrementado de IAM que varía entre 2 y 10 veces. Este riesgo es particularmente aparente en adultos jóvenes (83–86). De hecho el ejemplo más clarificador viene de la cohorte de la Universidad de Pittsburgh (83) en las que el riesgo de IAM en las mujeres entre los 35 y los 44 años de edad se multiplicaba del orden de 50 veces respecto a las mujeres de la misma edad sin LES. Además la mayoría de las mujeres, en torno a un 70 %, eran menores de 55 años en el momento del primer evento cardiaco. Aunque no se trataba de un estudio específico post IAM, documentó un peor pronóstico cardiovascular a 1 año, con necesidad de nuevos procedimientos en aquellos pacientes con LES sometidos a angioplastia percutánea a pesar de que la extensión de la afectación anatómica coronaria era similar en los grupos con o sin la enfermedad. Y esto ocurría pese a ajustar con importantes variables pronósticas conocidas en el seno de la cardiopatía isquémica.

En cuanto a la APs y EA, parece existir un riesgo aumentado de IAM si bien no hay datos acerca del manejo específico y el pronóstico tras un infarto de miocardio (55).

En la EII la primera evidencia comunicada sobre la existencia de un exceso de riesgo de cardiopatía isquémica fue reportada por Bernstein (87) y posteriormente por Yarur y cols. (57) en un estudio de seguimiento a 50 meses encontrando una razón de riesgos cercana a 3. Un registro finés de más de 2000 pacientes y posteriormente uno danés también encontró datos similares, con riesgo incrementado ya desde el primer año tras el diagnóstico. Además este riesgo se ve tanto en la Enfermedad de Crohn como en la Colitis Ulcerosa

y parece tener una interacción clara con el sexo siendo más evidente en mujeres (88, 89).

Existe evidencia en la literatura de que los pacientes con AR están expuestos a un riesgo incrementado de cardiopatía isquémica. Así lo objetivó el Rochester Epidemiology Project en el cual en el periodo de 2 años que precedían al diagnóstico de la enfermedad, los pacientes tenían una odds ratio de hospitalización por IAM de 3,2 respecto a pacientes controles de la misma edad y sexo. Sin embargo Holmqvist y cols. (90) no consiguieron demostrar que ese riesgo existiera desde antes del comienzo de los datos clínicos inherentes a la enfermedad.

6. 3. Manejo y forma de presentación del síndrome coronario agudo

En cuanto al manejo de los pacientes ingresados por un IAM, la mejor evidencia la encontramos en pacientes hospitalizados con AR. Los datos iniciales sugerían que recibían un manejo hospitalario similar pero que experimentaban mayores complicaciones incluyendo mayor mortalidad (88, 92). Otros sin embargo mostraron que los pacientes con AR recibían un tratamiento médico subóptimo comparado con el resto de pacientes y menos terapia de reperfusión (91). Estos aspectos han sido aclarados recientemente en un gran registro sueco de más de 1100 pacientes con AR (92). En él se demuestra el IAM en los pacientes con AR tiene una forma de presentación más grave y una mayor mortalidad tanto a corto como a medio plazo. Y esta

asociación parece ser dependiente de la propia enfermedad y por tanto solo parcialmente explicada por la propia presentación adversa del SCA. En este sentido nuestro trabajo aporta datos importantes de lo que ocurre en nuestro medio y los hallazgos obtenidos guardan cierto paralelismo con los estudios previos realizados en otras poblaciones, con las limitaciones de no tener información pormenorizada de cada grupo de EAI y haber sido agrupadas como conjunto. Comparando con el mayor estudio publicado hasta la fecha en este contexto del paciente hospitalizado tras un SCA, en pacientes con AR, nuestra población es más joven aunque, con claro predominio masculino, con una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, especialmente diabetes mellitus (un 40 % frente a un 25 %) y una significativa mayor presencia de fibrilación auricular (26 % frente a un 10 %). En cuanto a la presentación del SCA, el dolor torácico fue el síntoma de presentación más frecuente en ambas poblaciones, con baja frecuencia de otras presentaciones atípicas. Esto es importante porque una presentación atípica se ha justificado como una de las causas que podrían influir en un exceso de mortalidad en pacientes con EAI, específicamente en la AR, lo que podría llevar a un retraso en el inicio del tratamiento específico de la cardiopatía isquémica (93). Las constantes vitales al ingreso fueron similares si bien nosotros encontramos una mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca al ingreso (un 30 % frente a un 17 % de la población sueca) lo que les confiere por tanto mayor gravedad teniendo en cuenta todos los factores comentados con anterioridad. Aunque en otros trabajos existía una menor utilización de procedimientos de revascularización en poblaciones con EAI, nosotros no encontramos ninguna diferencia en los aspectos analizados, tanto en la proporción de pacientes sometidos a

coronariografía, estrategia de revascularización utilizada o porcentaje de pacientes con revascularización completa. Tampoco encontramos tras el alta diferencias clínicamente relevantes en la utilización de los fármacos recomendados en las guías de práctica clínica vigentes en la actualidad. La mayor utilización de clopidogrel en detrimento de los nuevos antiagregantes probablemente esté en relación con la presencia de otras comorbilidades como la fibrilación auricular, observada en casi un tercio de los pacientes con EAI de nuestra serie. Todo lo expuesto anteriormente demuestra que la presencia de EAI no es un factor que modifique el manejo realizado de los pacientes ingresados tras un SCA.

6. 4. Pronóstico en Síndrome coronario agudo

El pronóstico de los pacientes con EAI ingresados tras un SCA siguiendo nuestra estrategia de agruparlos como grupo único fue abordado por Ben-Zvi y cols. (94) en un pequeño estudio caso control que incluyó a 20 pacientes con EAI. Si bien al igual que nosotros no encuentran que la EAI se asocie a un peor pronóstico intrahospitalario, tampoco lo encuentran en el seguimiento al año. De hecho en dicho estudio ningún paciente con EAI fallece en el seguimiento. Probablemente las diferencias en las características basales de las poblaciones hayan podido influir ya que nuestros pacientes con EAI son mayores y con casi tres veces mayor prevalencia de fibrilación auricular lo que traduce un riesgo inherente superior de nuestra población con EAI. Por otro lado la elevada utilización de corticoides (en un 70 % de los pacientes) y la escasa utilización de terapia biológica (solo en un 8 % de los casos) en nuestra serie

probablemente sean factores también a tener en cuenta por su demostrada asociación con un peor pronóstico cardiovascular (95).

La mayor parte de los trabajos que analizaron los aspectos pronósticos anteriormente comentados provienen del estudio de enfermedades concretas. En los pacientes con LES ingresados por IAM existen datos discordantes acerca de su pronóstico tras SCA probablemente en relación a diferencias metodológicas entre ellos. En una cohorte de pacientes hospitalizados por IAM en California entre el año 1996 y el 2000 tanto la mortalidad hospitalaria como la duración de la estancia fue comparable a la de los pacientes sin LES tras el ajuste multivariable (96). Por el contrario Shah y cols. describieron en un registro de pacientes entre 1993 y 2002 tanto un aumento del riesgo de mortalidad hospitalaria (riesgo relativo 1,5) como de la duración de la hospitalización (82).

La mayor evidencia en cuanto al pronóstico la encontramos en pacientes con AR, sobre todo con el reciente trabajo de Mantel y cols. (92). Ellos encuentran que sus pacientes con AR tienen una presentación clínica del SCA más agresiva, lo que podría explicar el exceso de mortalidad observado tanto a 7 como a 30 días. Sin embargo esto por sí mismo no es capaz de explicar el origen de este exceso de mortalidad pues este persiste tras ajustar por las posibles variables de confusión. Estos hallazgos son consistentes con los encontrados años antes por Van Doornum y cols. en una cohorte de pacientes con AR tras un SCA, con un exceso de mortalidad ajustado por comorbilidad (97). Otros trabajos sin embargo no encontraron este mismo riesgo

incrementado, probablemente por estar constituidos por poblaciones diferentes, con casos incidentes y de corta evolución de la enfermedad (98,99).

Nuestros hallazgos están en la línea de los primeros trabajos. Aunque no observamos un exceso de mortalidad de las EAI tras ajustar por las posibles variables de confusión, es cierto que el bajo número tanto de los pacientes incluidos con EAI como de la mortalidad hospitalaria, haya influido en la ausencia de relación estadísticamente significativa. No obstante nuestra serie aporta información interesante y relevante que no se refleja en trabajos previos, acerca del pronóstico a largo plazo tras una mediana de seguimiento de más de 1 año. En este caso la presencia de EAI se erige como un factor de riesgo de mortalidad en el seguimiento, de manera independiente tras el ajuste multivariante. De las 15 muertes observadas tras el alta en pacientes con EAI, 11 de ellas (un 73 %) fueron de causa cardiovascular, 4 de ellas tras un IAM y 7 secundarias a muerte súbita remarcando por tanto el papel que tiene la enfermedad cardiovascular en la morbimortalidad de los pacientes con EAI. Y de forma novedosa incorporamos como evento de interés la presencia de hemorragias mayores. El riesgo hemorrágico se ha establecido como una herramienta fundamental en la valoración pronóstica global del SCA por cuanto se asocia a mayor mortalidad y costes (100, 101). Lo que hemos observado es que no solo la presencia de EAI se asocia a un incremento en la mortalidad total en el seguimiento sino también a una mayor tasa de hemorragias mayores según los recientes criterios estandarizados BARC. Ello probablemente refleja la complejidad del paciente con EAI, con un riesgo inherente de complicaciones más elevado en las cuales influye no solo la comorbilidad, sino también los

factores inmunológicos y posiblemente los tratamientos propios de su enfermedad tales como los esteroides y antiinflamatorios.

Con todo lo expuesto anteriormente pensamos que el incremento de mortalidad total observado en nuestra población de pacientes con EAI no se explica por un fenotipo más agresivo del SCA. Ni tampoco por el manejo realizado durante la hospitalización o los tratamientos prescritos al alta. Aunque bien es cierto que los pacientes al ingreso tienen una tendencia no significativa a una mayor incidencia de fallo cardíaco, un discreto peor perfil hemodinámico y una ligera disminución del filtrado glomerular, estas variables junto con otras se incluyeron en el análisis multivariable y pese a ello la EAI persistía como un factor de riesgo independiente. Por otro lado la magnitud de estas diferencias no parecía relevante clínicamente. La inflamación altera el sistema de la coagulación y regula a la baja el sistema fibrinolítico afectando además a la estabilidad y composición de la placa aterosclerótica. Los pacientes con EAI, especialmente estudiado en AR, presentan una mayor frecuencia de placas vulnerables, incremento de marcadores de daño endotelial y de factores procoagulantes (102, 103). Es fácil entender como en un ambiente favorecedor, estos hallazgos se han relacionado con el desarrollo de futuros eventos cardiovasculares. Como se ha expresado anteriormente en nuestra serie casi un 75% de las muertes en el seguimiento son de origen cardiovascular (muerte súbita e IAM fatal). Y además hemos observado que los pacientes con EAI tienen también una tendencia a una mayor incidencia de IAM no fatal por lo que todo apunta a que la mortalidad se debe fundamentalmente a una persistencia de la vulnerabilidad del paciente tras el evento coronario. Por otro lado hemos

observado que el paciente con EAI es un paciente de riesgo desde el punto de vista hemorrágico lo que en conjunto sitúa al paciente con EAI como un paciente de alto riesgo de complicaciones en el seguimiento, especialmente en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria según las tasas de incidencia observadas en nuestro trabajo.

6. 5. Limitaciones

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es el escaso número de pacientes con EAI disponibles lo que ha hecho que decidamos analizarlas en conjunto constituyendo por tanto un grupo heterogéneo. Por tanto no tenemos información específica por subgrupos de enfermedades lo que habría sido de interés a la hora de intentar establecer diferencias entre ellas en cuanto a los aspectos analizados en nuestro estudio. Otra limitación del estudio es que solo se recogió información del tipo de tratamiento específico y dosis de corticoides de cada EAI en el momento del SCA, sin disponer de los datos en los años previos al evento lo que podría haber reflejado mejor su influencia a lo largo del tiempo. Finalmente el escaso número de representantes de cada grupo concreto de EAI no ha hecho posible realizar un análisis de otros factores potencialmente relacionados con los eventos en cada enfermedad determinada, tales como perfil serológico o actividad de la misma por parámetros clínicos o analíticos.

CONCLUSIONES

7. Conclusiones

- La presencia de EAI no se asoció a un peor pronóstico intrahospitalario en ninguno de los eventos estudiados (mortalidad total, reinfarto no fatal, ictus y hemorragias mayores).
- Sin embargo la presencia de EAI identificó a los pacientes con un riesgo elevado de complicaciones en el seguimiento. En el análisis crudo los pacientes con EAI presentaron mayor mortalidad y hemorragias mayores y una tendencia a una mayor incidencia de IAM no fatal en el seguimiento sin diferencias en la aparición de ictus. Tras el ajuste multivariante la EAI se erigió como un factor independiente que duplicó el riesgo de mortalidad total tras el alta y en el límite de la significación en cuanto a la aparición de hemorragias mayores.
- La presencia de EAI se documentó en 3 de cada 100 de pacientes ingresados por SCA, siendo la AR la EAI más frecuentemente encontrada seguida de las espondiloartritis.
- La población de pacientes con EAI ingresados tras un SCA se caracterizó por presentar una edad avanzada, por tener una mediana de evolución de la enfermedad de 10 años, por un elevado uso de corticoides y por una baja utilización de terapia biológica.

- El perfil de FRCV y el resto de características basales fueron similares en pacientes con y sin EAI salvo por una mayor proporción de fibrilación auricular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los pacientes con EAI.
- Tanto la forma de presentación como las características clínicas, electrocardiográficas y analíticas fueron similares entre los pacientes con y sin EAI.
- Las estrategias terapéuticas empleadas tanto desde el punto de vista de la revascularización como del tratamiento médico al alta fueron comparables en ambos subgrupos.

BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía

1. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006; 6(7):3G - 12G.
2. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(2):139-44.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 127(1):143-52.
4. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med.* 2009; 169(19):1762-6.
5. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986; 111(2):383-90.
6. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978; 89(2):157-61.
7. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med.* 2004; 117(4):219-27.

8. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 8(Supl.E):2-9.
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121(7):948-54.
10. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(8):803-16.
11. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002; 23(15):1190-201.
12. Fox K a. A, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002; 23(15):1177-89.
13. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999; 281(8):707-13.

14. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart Br Card Soc.* 1998; 80(1):40-4.
15. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005; 26(1):18-26.
16. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33(20):2569-619.
17. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23(7):1562-9.
18. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16):1685-95.
19. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005; 111(25):3481-8.

-
20. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002; 8(11):1227-34.
 21. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(1):30-47.
 22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 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(3):267-315.
 23. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Heart Rhythm Association, Heart Failure Association, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19(4):585-667.
 24. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2002; 1(6):338-47.

-
25. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo M-C. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006; 5(3):195-201.
 26. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35(1):8-17.
 27. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9):1524-9.
 28. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(3):435-42.
 29. Heeneman S, Daemen MJAP. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(4):358-62.
 30. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(4):612-20.
 31. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 34 (2): 545-567
 32. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(3):174-6.

33. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63(4):557-63.
34. van Leuven SI, Kastelein JJP, Hayden MR, d'Cruz D, Hughes GR, Stroes ES. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: has the time for action come? *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16(5):501-6.
35. George J, Harats D, Gilburd B, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Atherosclerosis-related markers in systemic lupus erythematosus patients: the role of humoral immunity in enhanced atherogenesis. *Lupus.* 1999; 8(3):220-6.
36. Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11):1764-70.
37. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11):987-1003.
38. Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44(6):618-26.

39. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2002; 359(9313):1173-7.
40. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9):2905-12.
41. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4):576-82.
42. Masdottir B, Jónsson T, Manfredsdottir V, Víkingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2000; 39(11):1202-5.
43. Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2011; 78(2):179-83.
44. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11):3159-67.

-
45. Zhu TY, Li EK, Tam L-S. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012:714321.
 46. Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007; 46(9):1477-82.
 47. Patients With Ankylosing Spondylitis Are Substantially Undertreated For Hypertension and Hypercholesterolemia [Internet]. ACR Meeting Abstracts. Recuperado a partir de: <http://acrabstracts.org/abstract/patients-with-ankylosing-spondylitis-are-substantially-undertreated-for-hypertension-and-hypercholesterolemia/>.
 48. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(11):1996-2001.
 49. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145(5):408-15.
 50. Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.* 2007; 34(1):70-5.

-
51. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004; 93(2):198-200.
 52. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun.* 2007; 28(2-3):69-75.
 53. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(9):2765-75.
 54. Wasko MCM, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2007; 298(2):187-93.
 55. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33(11):2167-72.
 56. Chen H-H, Yeh S-Y, Chen H-Y, Lin C-L, Sung F-C, Kao C-H. Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritis increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatol Int.* 2014; 34(2):265-70.
 57. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4):741-7.

-
58. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005; 112(21):3337-47.
59. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473(7347):317-25.
60. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*. 2008; 451(7181):904-13.
61. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967; 20(4):457-64.
62. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130(6):461-70.
63. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(16):1581-98.
64. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2525-38.

-
65. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mähönen M, Ngu Blackett K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011; 40(1):139-46.
66. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation.* 2007; 115(20):e478-534.
67. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011; 123(23):2736-47.
68. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(7):399-408.
69. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(5 Suppl 51):S35-61.
70. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9):1524-9.

-
71. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2):402-11.
 72. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(8):2010-9.
 73. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78(3):167-75.
 74. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976; 60(2):221-5.
 75. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore).* 1989; 68(3):141-50.
 76. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore).* 1992; 71(5):291-302.

-
77. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol Suppl.* 1987; 14 Suppl 13:223-6.
78. Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D, Reverter JC, Cervera R, Gilabert MR, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Oxf Engl.* 2005; 44(6):756-61.
79. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2015; 3(4):51.
80. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(10):1868-72.
81. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011; 270(2):147-57.
82. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(6):469-79.
83. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction

- and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145(5):408-15.
84. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(10):2331-7.
85. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004; 93(2):198-200.
86. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, Stampfer MJ, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(10):1396-402.
87. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008; 6(1):41-5.
88. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. 2013; 62(5):689-94.

-
89. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PET. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011; 5(1):41-7.
90. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LTH, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(10):2861-9.
91. Van Doornum S, Brand C, Sundararajan V, Ajani AE, Wicks IP. Rheumatoid arthritis patients receive less frequent acute reperfusion and secondary prevention therapy after myocardial infarction compared with the general population. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(5):R183.
92. Mantel Ä, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(48): 3413-22.
93. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001; 135(9):801-11.
94. Ben-Zvi I, Goldenberg I, Matetzky S, Grossman C, Elis A, Gavrielov-Yusim N, et al. The impact of inflammatory rheumatic diseases on the presentation, severity, and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(1):233-7.

-
95. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4):576-82.
96. Ward MM. Outcomes of hospitalizations for myocardial infarctions and cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10):3170-6.
97. Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, Brand CA, Sundararajan V, Wicks IP. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:38.
98. Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, Ohman M-L, Wållberg-Jonsson S. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):263-6.
99. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Therneau TM, Roger VL, Matteson EL, et al. Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013; 40(5):605-10.
100. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114(8):774-82.

101. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(12):1362-8.

102. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015; 36(8):482-9c.

103. Aubry M-C, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34(5):937-42.

ANEXO



D^a Nuria Lozano Rivas
Servicio de Reumatología

Acusamos recibo a su solicitud de fecha 15 de marzo actual de realizar en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca el estudio:

Título: **“Impacto de las enfermedades autoinmunes en el manejo y pronóstico del síndrome coronario agudo”.**

Investigadora: Dra. Nuria Lozano Rivas

Tutor: Dr. Arcadio García Alberola

Directores: Dr. Sergio Manzano Fernández, Dr. Luís Francisco Linares, Dr. Francisco José Pastor Pérez.

Dadas las características del estudio y que el mismo reúne los requisitos necesarios para llevarlo a cabo en este Hospital, le informamos que se acepta la realización del citado trabajo, bajo la supervisión y responsabilidad de los correspondientes Tutor/Directores.

Murcia, 21 de marzo de 2016.



Fdo. Dr. José Domingo Cubillana Herrero
Jefe de Servicio de Docencia y Formación. HCUVA