

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: incidencia e influencia pronóstica en el infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria

M.J. GARCÍA GONZÁLEZ^a, A. DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ^a, R. SANTACREU INIESTA^b, S. SAMIMI-FARD^a, J.J. FERRER HIT^a, C. RUBIO-IGLESIAS GARCÍA^a Y P. ABREU GONZÁLEZ^c

^aUnidad de Coronarias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias.

^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Canarias.

^cDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. Islas Canarias. España.

Objetivo. Analizar la incidencia y efecto sobre la mortalidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en el infarto agudo de miocardio (IAM) tratado con angioplastia primaria (AP).

Diseño. Estudio observacional prospectivo.

Ámbito. Unidad de coronarias con 12 camas en un hospital universitario.

Pacientes. Pacientes con IAM tratados con AP ingresados durante el año 2004.

Variables de interés principales. Edad, sexo, localización anterior del IAM, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, niveles de troponina Ic, tiempos de retraso hasta la AP, presencia de insuficiencia cardíaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), estancia y mortalidad intrahospitalaria.

Resultados. Se incluyeron 90 pacientes, en 15 (16,6%) se diagnosticó SRIS. Éstos presentaron mayor edad (72 ± 7 frente a 66 ± 9 años; $p = 0,01$), mayor frecuencia de diabetes mellitus (42% frente a 17%; $p = 0,01$), niveles más elevados de troponina Ic (80 ± 12 frente a 68 ± 19 ng/ml; $p = 0,02$), FEVI más baja ($41 \pm 8\%$ frente a $51 \pm 12\%$; $p = 0,002$), mayor estancia hospitalaria (18 ± 5 frente a 7 ± 3 días, $p = 0,001$) y mortalidad intrahospitalaria (10% frente a 3%, $p = 0,03$) que los pacientes

sin diagnóstico de SRIS. Fueron variables predictivas independientes de la presencia de SRIS la diabetes mellitus (OR: 1,7; IC 95%: 1,2-1,9) y una menor FEVI (OR: 2,3; CI 95%: 1,5-3,1). El análisis multivariante mostró que la presencia de SRIS fue variable independiente predictora de mortalidad en los pacientes con IAM tratados con AP (OR: 3,3; IC 95%: 1,3-6).

Conclusiones. El SRIS se presenta, con relativa frecuencia, en pacientes con IAM tratados con AP y se asocia con una estancia hospitalaria más larga y un peor pronóstico.

PALABRAS CLAVE: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infarto agudo de miocardio, angioplastia primaria, incidencia, pronóstico intrahospitalario.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME: INCIDENCE AND INFLUENCE ON OUTCOME IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TREATED WITH PRIMARY ANGIOPLASTY

Objective. To assess the incidence, clinical profile and influence on outcome of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with primary angioplasty (PA).

Design. Prospective observational study.

Scope. A 12-beds coronary care unit at a university hospital.

Patients and methods. Patients with AMI treated with PA, admitted in 2004 were studied.

Principal variables of interest. Age, gender, anterior localization of AMI, smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus, troponin Ic levels, time

Correspondencia: Dr. M. J. García González.
Unidad de Coronarias. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario de Canarias.
Ctra. La Cuesta - Taco. Ofra, s/n.
San Cristóbal de La Laguna.
38320 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: mjgg181262@hotmail.com

Manuscrito aceptado el 21-II-2007.

delays until PA, heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF), in-hospital length of stay and mortality.

Results. Ninety patients were included. SIRS was diagnosed in 15 patients (16.6%), who were older (72 ± 7 vs 66 ± 9 years; $p = 0,01$). These patients had a greater frequency of diabetes mellitus (42% vs 17%; $p = 0.01$), higher troponin Ic levels (80 ± 12 vs 68 ± 19 ng/ml; $p = 0.02$), lower LVEF ($41 \pm 8\%$ vs $51 \pm 12\%$; $p = 0.002$), longer in-hospital length of stay (18 ± 5 vs 7 ± 3 days, $p = 0.001$), and higher in-hospital mortality (10 vs 3%, $p = 0.03$) compared with patients without SIRS. Diabetes mellitus (OR: 1.7; 95% CI: 1.2-1.9) and lower ejection fraction (OR: 2.3; 95% CI: 1.5-3.1) were the independent predictors of the presence of systemic inflammatory response syndrome. In multivariate analysis SIRS was an independent predictor of mortality in AMI patients treated with PA (OR: 3.3; 95% CI: 1.3-6).

Conclusions. Systemic inflammatory response syndrome may be present in AMI patients treated with PA and its presence is associated to a worse outcome and longer in-hospital stay.

KEY WORDS: *systemic inflammatory response syndrome, acute myocardial infarction, primary angioplasty, incidence, in-hospital outcome.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es consecuencia de la activación del sistema inmunitario y la reacción inflamatoria masiva provocada por una liberación sistémica de citocinas, en respuesta a diversos procesos patológicos de etiología tanto infecciosa como no infecciosa. El infarto agudo de miocardio (IAM) y la lesión por isquemia-reperusión se incluyen dentro de las causas no infecciosas que pueden desencadenar el desarrollo de este síndrome¹. Además, se ha demostrado que en los pacientes con síndrome coronario agudo e IAM, la presencia de marcadores inflamatorios sistémicos es un predictor adecuado de pronóstico adverso y un método útil para la estratificación del riesgo en los mismos^{2,3}.

Este estudio fue diseñado con el propósito de evaluar la incidencia, el perfil clínico y el pronóstico intrahospitalario de los pacientes con IAM revascularizados con angioplastia primaria (AP) que presentaban el diagnóstico de SRIS.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudió de forma prospectiva durante el año 2004 a 110 pacientes ingresados de forma consecutiva en la Unidad de Coronarias del Hospital Universitario de Canarias con el diagnóstico de IAM y que fueron tratados con AP. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki

y de la Asamblea Médica Mundial, el protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes participantes en el estudio. El procedimiento revascularizador fue realizado con éxito en la totalidad de los pacientes con el reestablecimiento del flujo coronario grado TIMI 3 en la arteria responsable del infarto. La AP con implantación del *stent* fue realizada por un operador experto, de acuerdo a la técnica habitual, a través del abordaje por vía femoral. Todos los pacientes recibieron 300 mg de ácido acetilsalicílico y nitroglicerina a razón de 10 μ g/min antes del procedimiento, 5.000 unidades de heparina intravenosa al comienzo del mismo, seguido de tantos bolos como fueron necesarios para mantener un tiempo activado de coagulación de al menos 300 segundos, abiximab durante el procedimiento con bolo e infusión intravenosa ajustados según el peso corporal y durante 12 horas después del mismo. Posteriormente recibieron 300 mg de ácido acetilsalicílico y 75 mg de clopidogrel diariamente. La administración de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) después de la AP se dejó a criterio del facultativo responsable del paciente en cada caso.

Fue criterio de exclusión de los pacientes en el estudio la presencia de signos clínicos de infección en algún órgano o tejido, o de sepsis. Se obtuvieron muestras y cultivo de sangre, esputo, orina, catéter intravenoso, exudados y heces en todos los casos de sospecha.

Se definió como diagnóstico de SRIS⁴ la presencia concomitante de al menos dos de los siguientes criterios: temperatura corporal > 38 °C o < 36 °C, frecuencia cardíaca > 90 lpm, hiperventilación con frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg y leucocitos ≥ 12.000 cel/ μ l o < 4.000 cel/ μ l. La presencia de estos criterios se valoró –y por tanto el diagnóstico de SRIS se estableció– en las primeras 48 horas después de la realización de la AP. Durante este período, el personal médico de la plantilla de la Unidad Coronaria realizó en todos los pacientes un estudio ecocardiográfico bidimensional y se determinó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) según el método biplano de Simpson⁵.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar (DE). Se comprobó la proximidad a la normalidad de las distribuciones de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar dos variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado. Las diferencias de las medias entre dos variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con la prueba de la «t» de Student. Se efectuó un análisis de regresión logística binaria para determinar qué variables eran predictoras independientes de la presencia de SRIS. Se incluyeron en el modelo variables como factores de riesgo cardiovascular convencionales, la edad, el sexo varón, la localización

TABLA 1. Características clínicas basales de los 90 pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria

	SRIS (n = 15)	No SRIS (n = 75)	Valor de p
Edad (años)	72 ± 7	66 ± 9	0,01
Hombres (%)	56	49	0,08
Localización anterior del infarto (%)	33	28	0,06
Tabaquismo (%)	34	28	0,09
Hipertensión (%)	20	16	0,32
Diabetes mellitus (%)	42	17	0,01
Troponina I (ng/ml)	80 ± 12	68 ± 19	0,02
Retrasos (minutos)			
Inicio de los síntomas – admisión	285 ± 32	292 ± 38	0,5
Admisión – primer inflado de balón	56 ± 18	60 ± 15	0,36
Clase Killip (%)			
I	80,1	88	0,68
II	13,3	8	0,44
III	6,6	4	0,74
IV	0	0	
Fracción de eyección del VI (%)	41 ± 8	51 ± 12	0,002
Estancia hospitalaria (días)	18 ± 5	7 ± 3	0,001
Mortalidad (%)	10	3	0,03

Las variables discretas se expresan en porcentajes y las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; VI: ventrículo izquierdo.

anterior del infarto, la FEVI y los niveles de troponina Ic. Con la finalidad de determinar qué factores eran predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes de nuestro estudio, se realizó un análisis multivariado siguiendo el método por pasos hacia atrás, tomando la mortalidad como variable dependiente e incluyendo en el modelo todas las variables potencialmente confundentes y de importancia clínica tales como edad, sexo, factores de riesgo coronario, localización del infarto, concentración máxima de troponina I, presencia de SRIS y FEVI. A tal efecto, se categorizó como baja la FEVI < 40% por ser éste el valor a partir del cual este parámetro constituye un factor asociado a la mortalidad en el IAM⁶. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó, finalmente, a 90 pacientes con IAM tratados con AP, los cuales constituyeron nuestra población de estudio. En la tabla 1 se recogen, de forma resumida, los datos clínicos de los pacientes. Tal como se muestra en la misma, se diagnosticó SRIS en 15 de los 90 pacientes (16,6%). Los pacientes con diagnóstico de SRIS presentaron, de forma significativa, mayor edad, mayor frecuencia de diabetes mellitus, niveles más elevados de troponina I y una FEVI más baja respecto de los pacientes sin diagnóstico de SRIS. Hubo una mayor prevalencia de SRIS en los pacientes con localización anterior del infarto, pero sin alcanzar diferencias significativas. No hubo diferencias significativas en el tratamiento recibido por los pacientes.

En los pacientes con diagnóstico de SRIS fueron significativamente mayores la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria que en aquellos sin dicho diagnóstico.

En el análisis de regresión logística binaria para determinar qué variables se asociaban a la presencia de SRIS, sólo la presencia de diabetes mellitus (OR: 1,7; IC 95%: 1,2-1,9; $p = 0,02$) y una menor fracción de eyección (OR: 2,3; IC 95%: 1,5-3,1; $p = 0,01$) se asociaron con un riesgo incrementado de desarrollo de SRIS.

En el análisis multivariable resultó que la presencia de SRIS se mostró, de manera independiente, como variable predictora de mortalidad (OR: 3,3; IC 95%: 1,3-6; $p = 0,001$) (tabla 2).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido que el SRIS puede presentarse en pacientes con IAM revascularizados con AP y que los pacientes que lo presentan tienen una mayor estancia hospitalaria y un peor pronóstico.

El SRIS representa la respuesta inflamatoria que se desencadena ante una amplia variedad de procesos que se acompañan de una lesión tisular más o menos extensa y que, en cierta manera, forma parte de los propios mecanismos defensivos fisiológicos. Sus manifestaciones clínicas son expresión de la reacción inflamatoria masiva provocada por la liberación sistémica de mediadores endógenos de la inflamación, y la activación de diversos tipos celulares relacionados con ella¹. Aunque las mismas son consideradas inespecíficas, numerosas evidencias científicas han puesto en relación la presencia de dichas manifestaciones con la existencia de unos niveles circulantes elevados de una amplia serie de mediadores de la inflamación y la activación de células relacionadas con la misma^{4,7}.

La isquemia prolongada puede provocar una lesión tisular y orgánica severa, pero la reperfusión puede inducir un daño que puede ser incluso peor⁸. El

TABLA 2. Variables predictoras independientes de mortalidad intrahospitalaria

	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%	p
Diabetes mellitus	1,6	1,03-1,8	0,01
FEVI < 40%	1,9	1,54-2,35	0,02
Presencia de SRIS	3,3	1,3-6	0,001

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

IAM revascularizado mediante AP proporciona un excelente modelo clínico para el estudio del daño provocado por isquemia-reperusión. En un estudio previo, nuestro grupo ha demostrado un incremento del estrés oxidativo como mecanismo mayor de daño tisular, así como de activación inflamatoria en pacientes con IAM revascularizados mediante AP⁹. Se ha demostrado que la misma angioplastia puede inducir, en los pacientes coronarios, una respuesta inflamatoria que es debida, fundamentalmente, a daño en la pared arterial y a la activación de células y la liberación de diversos mediadores de la inflamación^{10,11}. Además, los inflados repetidos del balón durante la angioplastia provocan fenómenos de isquemia-reperusión que pueden contribuir aún más a ello.

Se dispone de poca información sobre la relación que puede existir entre la presencia de SRIS, las características clínicas de los pacientes que lo presentan y sus consecuencias pronósticas en pacientes con IAM tratados con AP. En un artículo recientemente publicado, Kohsaka S et al¹² informan sobre la presencia de SRIS tras IAM complicado con shock cardiogénico en una serie de 302 pacientes pertenecientes al ensayo SHOCK. Estos autores encontraron que un 18% de los pacientes desarrollaron SRIS. Nosotros hemos encontrado una incidencia similar, aunque los pacientes del ensayo SHOCK no son comparables con los de nuestro estudio. Coincidimos, sin embargo, con el hallazgo encontrado en esta serie de pacientes del ensayo SHOCK, en que la presencia de SRIS es un predictor significativo de incremento del riesgo de muerte en pacientes con IAM.

Los pacientes con SRIS de nuestro estudio fueron de mayor edad que la de los pacientes con SRIS descritos en otras series por otros autores, pero de acuerdo con ellos, la edad no fue un predictor independiente del desarrollo de SRIS^{12,13}.

Se ha demostrado en un estudio previo que el desarrollo de SRIS parece estar asociado al tamaño del infarto. Valencia et al¹⁴ encontraron, en una serie de 1.903 pacientes pertenecientes al ensayo CARDINAL, que cuanto mayor resultó el tamaño del infarto, menor fue la fracción de eyección, y mayores fueron la respuesta inflamatoria, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, de shock cardiogénico y peor fue el pronóstico. En nuestro estudio, el tamaño del infarto no fue una variable específicamente recogida, sin embargo, hemos encontrado un nivel significativamente mayor de la troponina Ic y una fracción de eyección significativamente menor en los pacientes que presentaban SRIS en comparación con los pacientes que no lo presentaban. En nuestro estudio, no

obstante, la FEVI fue predictor independiente asociado al desarrollo de SRIS. Varias razones podrían explicar, al menos en parte, estos hallazgos:

1. Una menor fracción de eyección podría reflejar un mayor tamaño del infarto, como previamente se ha sugerido¹⁴.

2. La liberación de mediadores de la inflamación durante el IAM también puede producir la expresión de altos niveles de óxido nítrico sintasa inducible y, consiguientemente, altos niveles de óxido nítrico y peroxinitritos que provocarían, como es sabido, una mayor depresión de la contractilidad miocárdica¹⁵.

La asociación que hemos encontrado entre la existencia de diabetes mellitus y la presencia de SRIS representa otro interesante hallazgo que aporta el presente estudio: la diabetes mellitus fue una variable predictiva independiente de otras variables de confusión potenciales tales como la edad, el sexo, la presencia de hipertensión arterial, el hábito tabáquico y el tratamiento con bloqueadores beta e IECA sobre la presencia de SRIS. Coincidimos, en este hallazgo, con Patel et al¹³, quienes han demostrado en un estudio reciente la existencia de una relación significativa entre la diabetes mellitus y la presencia de una intensa respuesta inflamatoria sistémica. La presencia de inflamación sistémica se asocia con la existencia de resistencia insulínica y de diabetes mellitus. Además, evidencias científicas han demostrado que la inflamación ejerce un importante papel en los pacientes diabéticos, dada la fuerte asociación que existe entre inflamación sistémica, la diabetes mellitus, la presencia y la progresión de enfermedad coronaria¹⁶.

En nuestro estudio los pacientes con SRIS presentaron mayor mortalidad. Dada la asociación encontrada entre la presencia de SRIS, la existencia de diabetes mellitus y de una menor fracción de eyección, el hecho de que la mortalidad de los pacientes con SRIS sea mayor que la de los pacientes sin él podría explicarse en función de que los mismos constituirían un grupo de enfermos más graves y con mayor mortalidad *per se* (diabéticos, menor FEVI). Sin embargo, el análisis multivariante demuestra que, tras ajustar para éstas y otras variables también relacionadas con la mortalidad, la presencia de SRIS se mostró como un factor independiente predictor de mortalidad en los pacientes con IAM revascularizados con AP (tabla 2).

Nuestro estudio tiene, no obstante, algunas limitaciones. En primer lugar, el relativo pequeño número de pacientes incluidos en el mismo, en comparación con el de otras series mayores de pacientes. En segundo lugar, el hecho de que no fueron determinados de forma sistemática marcadores bioquímicos de res-

puesta inflamatoria sistémica, y esta limitación nos priva de un interesante análisis acerca de la relación que pudiera existir entre el SRIS y el IAM tratado con AP. La asociación entre inflamación, inestabilidad de la placa aterosclerótica coronaria y manifestaciones clínicas es, de manera indudable, extremadamente compleja.

En conclusión, en este estudio demostramos que el SRIS puede presentarse en pacientes con IAM revascularizados con AP, y que su presencia está asociada con un peor pronóstico y una mayor estancia hospitalaria en este tipo de pacientes. El SRIS es clínicamente fácil, simple y barato de identificar y su diagnóstico aporta una información pronóstica útil en los pacientes con IAM revascularizados con AP.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*. 1996;24:163-72.
2. Liuzzo G, Biasucci L, Gallimore J, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
3. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001;87:636-9.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCMM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCMM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
5. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
6. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
7. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2005;351:17-29.
8. Adrie CH, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau JF, Spaulding CH. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:208-12.
9. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, de la Rosa A, Vargas M, Ferrer J, García-González MJ. Role of endogenous interleukin-10 production and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2005;99(1):77-81.
10. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, Seeharran B, Feng YJ, Fram DB, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol*. 1997;80:1476-8.
11. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Frens GA. Association of systemic inflammatory state with troponin I elevation after elective uncomplicated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:981-3.
12. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. SHOCK Investigators. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med*. 2005;165:1643-50.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, Weaver WD, Tasissa G, Hochman JS, et al. CARDINAL Investigators. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:614-8.
14. Valencia R, Theroux P, Granger CB, Mahaffey KW, Gudaye T, Mallory K, et al. Congestive heart failure and cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction have high mortality and are associated with intense inflammatory response: results from the CARDINAL Trials (abstract). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl A:291A.
15. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Expanding the paradigm. *Circulation*. 2003;107:2998-3002.
16. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-7.