

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA



**PROPORCIÓN DE PACIENTES OCTOGENARIOS
CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y
PECULIARIDADES TERAPÉUTICAS. ESTUDIO
OBSERVACIONAL Y PROSPECTIVO DURANTE 10
AÑOS CONSECUTIVOS EN DOS UNIDADES
CORONARIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA**

Doctorando:

D. Antonio Padilla Serrano

Director de tesis:

D. José Galcerá Tomás

Año 2010

A mis padres, Juan y Francisca, por ser un ejemplo de lucha y superación en la vida, a mi hija María y, especialmente, a mi mujer, María José, por su apoyo incondicional durante todo el desarrollo de este trabajo.

“En África se dice que cuando muere un anciano desaparece una biblioteca. Esto nos recuerda el papel esencial que las personas de edad desempeñan como intermediarios entre el pasado, el presente y el futuro, y el puente real que tienden dentro de la sociedad. Sin el conocimiento y la sabiduría de las personas de edad, los jóvenes nunca sabrían de dónde vienen ni a qué cultura pertenecen. Pero para que las personas de edad puedan compartir un mismo idioma con los jóvenes, deben tener la oportunidad de seguir aprendiendo a lo largo de toda su vida.

Con los años, los árboles se hacen más fuertes, los ríos se ensanchan. De la misma forma, los seres humanos adquieren mayor profundidad en el razonamiento y una experiencia y sabiduría más vastas. Por ello, las personas de edad no sólo deben ser respetadas y veneradas, sino que además la sociedad debe abreviar en esa rica fuente.”

Kofi Annan

AGRADECIMIENTOS

En el desarrollo de una tesis doctoral se pasa por varias etapas: recogida de datos, análisis estadístico, escritura de la misma, realización de correcciones, etc. y en cada etapa nos encontramos con múltiples obstáculos que debemos ir sorteando. Es un trabajo largo y, en ocasiones, tedioso. Es entonces tus amigos, familiares y compañeros de trabajo te animan a seguir adelante. Sería injusto, en un intento de nombrar a todos, dejar a alguno involuntariamente, por ello, muchas gracias a todos. Sin embargo, tengo un especial agradecimiento para:

En primer lugar, al Dr. Antonio Melgarejo Moreno por su ayuda desinteresada en la búsqueda bibliográfica relacionada con el tema de la tesis y que tanto me facilitó la introducción al conocimiento profundo de dicho tema.

En segundo lugar, a mi director de tesis doctoral, el Dr. José Galcerá Tomás, al que no sólo tengo que agradecer el poder haber llevado a cabo el desarrollo de la misma, sino también el haber despertado en mí, cuando aún era residente, el interés por este otro aspecto de la medicina que la mera labor asistencial.

En tercer lugar, a la Dra. Carmen Romano Ortiz por su ayuda en la gestión de las citas bibliográficas, de inmensa utilidad especialmente con las últimas correcciones del texto, así como, por su ayuda en la edición final de la presente tesis.

Por último, quisiera tener una especial deferencia al Dr. José María Tenías Burillo por su ayuda y asesoramiento en el análisis estadístico, así como, en la interpretación de los distintos test estadísticos que se aplicaron y, sin el cual, nunca hubiera podido llevar a cabo el presente trabajo.

A todos ellos, MUCHAS GRACIAS.

ABREVIATURAS Y
ACRÓNIMOS

ACC: American College of Cardiology.

ACOS: Acute Coronary Syndromes Registry.

ACTP: Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea.

AHA: American Heart Association.

AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy.

ARA-II: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II.

ASSENT-2: Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic.

ASSENT-3 PLUS: Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3.

BRAVE-2: Beyond 12 Hours Reperfusion Alternative Evaluation.

CADILLAC: Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications.

CAPTIM: Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction.

CARE: Cholesterol and Recurrent Events.

CI: Cardiopatía Isquémica.

CK[MB]: fracción MB de la creatinasa.

COMMIT: Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial.

CRUSADE: Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines.

CURE: Clopidogrel in Instable angina to prevent Recurrent ischemic Events.

DANAMI-2: Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction.

DE: Desviación Estándar.

ECG: Electrocardiograma.

EPHESUS: Eplerenone Post-acute myocardial infarction heart failure Efficacy and Survival Study.

ESC: European Society of Cardiology.

ESPRIT: Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy.

ESSENCE: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Wave Coronary Events.

ExTRACT-TIMI 25: Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment – Thrombolysis in Myocardial Infarction 25.

FRAXIS: FRAXiparine in Ischemic Syndrome.

FRIC: FRagmin In instable Coronary artery disease.

FRISC-II: Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease II.

GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico.

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

GUSTO-I: Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries.

GUSTO-IIb: The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes.

GUSTO-V: The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.

HPS: Heart Protection Study.

HR: Hazard Ratio.

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

IAMEST: Infarto Agudo de Miocardio con Elevación persistente del segmento ST.

IAMSEST: Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del segmento ST.

IBERICA: Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda.

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo.

ICTUS: Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes.

IECA: Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

INR: Internacional Normalized Ratio.

ISAR-COOL: Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off.

ISIS-1: First International Study of Infarct Survival.

ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival.

ISIS-4: Fourth International Study of Infarct Survival.

LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease.

lpm: latido por minuto.

MATE: Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion.

MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering.

MASCARA: Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado.

mL/min: mililitros por minuto.

NYHA: New York Heart Association.

OASIS-5: Fifth Organization to Assess Strategies in acute Ischemic Syndromes.

OASIS-6: Sixth Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPTIMAAL: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist losartan.

OR: Odds Ratio.

PAMI-I: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction.

PARAGON B: Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B.

PCAT: Primary Coronary Angioplasty Trialists.

PCI-CURE: Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Instable angina to prevent Recurrent ischemic Events.

PPRIMM75: Primer Infarto de Miocardio en Mayores de 75 años.

PRAGUE-2: Primary Angiography in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis-2.

PRAIS-UK: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom.

PRIAMHO: Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio HOspitalario.

PRISM: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management.

PRISM-PLUS: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms.

PROSPER: Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease.

PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.

PURSUIT: Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy.

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study.

RITA-3: Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3.

SAVE: Salvage and Ventricular Enlargement.

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study.

SHOCK: SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK?.

SMILE: Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation.

TACTIS-TIMI 18: Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy.

TIMI IIIB: Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase III.

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

t-PA: Activador Tisular del Plasminógeno.

TRIANA: TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos.

VALIANT: Valsartan in acute Myocardial Infarction Trial.

VANQWISH: Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital.

VINO: Value of first day angiography/angioplasty In evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction.

ÍNDICE

I. Introducción	1
I.1. Cambios demográficos en los países desarrollados	4
I.2. Asunción de edad avanzada y paciente octogenario	10
I.3. Tratamiento y pronóstico del infarto agudo de miocardio en los pacientes ancianos	11
I.3.1. Tratamiento farmacológico	11
I.3.1.1. Fármacos antiplaquetarios	11
I.3.1.2. Anticoagulantes	15
I.3.1.3. Fármacos antiisquémicos	18
I.3.1.4. Bloqueantes del eje renina-angiotensina	20
I.3.1.5. Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas)	23
I.3.2. Tratamientos de revascularización coronaria	24
I.3.2.1. Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)	25
I.3.2.2. Infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST (IAMEST)	29
I.3.2.2.1. Tratamiento fibrinolítico	29
I.3.2.2.2. Intervencionismo coronario percutáneo (ICP) comparado con el tratamiento fibrinolítico	32
I.3.2.2.3. Intervencionismo coronario percutáneo asociado a la implantación de stent y a la administración de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa	37
I.3.2.2.4. ACTP primaria comparada con el tratamiento conservador	37
I.4. Discriminación por la edad (“ageism”) en el infarto agudo de miocardio	38
II. Hipótesis y objetivos	41

III. Material y métodos	45
III.1. Población del estudio	47
III.2. Recogida de datos	47
III.3. Criterios diagnósticos de IAM en el presente estudio	51
III.3.1. Análisis del electrocardiograma	52
III.4. Análisis estadístico	53
III.4.1. Análisis descriptivo	53
III.4.2. Análisis bivariado	53
III.4.3. Análisis multivariante	54
III.4.4. Análisis de sensibilidad	55
III.4.4.1. Comprobación de posibles cambios en las estimaciones relacionados con el hospital participante y con el periodo de atención	55
III.4.4.2. Comprobación de efectos lineales de la edad respecto al tratamiento	55
III.4.4.3. Comprobación de un posible efecto de confusión residual por un ajuste insuficiente de la comorbilidad	56
III.4.4.4. Comprobación de la homogeneidad de efectos estimados en relación a la clasificación de Killip y Kimball	57
IV. Resultados	59
IV.1. Selección de la población del estudio	61
IV.2. Características de la población del estudio: antecedentes y características clínicas al ingreso	62
IV.3. Tratamientos farmacológico y de reperfusión en las unidades coronarias	65
IV.3.1. Tratamiento farmacológico	65
IV.3.2. Tratamientos de reperfusión	66

IV.4. Complicaciones hospitalarias y mortalidad	69
IV.4.1. Análisis de la supervivencia	71
IV.5. Posible asociación independiente de los diferentes tratamientos con la edad avanzada e influencia de otros factores	79
IV.5.1. Ajuste de los tratamientos mediante el análisis de regresión multivariante ...	79
IV.5.1.1. Tratamiento farmacológico	79
IV.5.1.2. Tratamientos de reperfusión	90
IV.5.2. Análisis de sensibilidad para analizar la influencia de otros factores	94
IV.5.2.1. Influencia de los hospitales	94
IV.5.2.2. Peculiaridades a lo largo del estudio	96
IV.5.2.3. Posible efecto lineal de la edad sobre la utilización de los diferentes tratamientos	98
IV.5.2.4. Posible confusión residual por un ajuste inadecuado de la comorbilidad ...	100
IV.5.2.5. Peculiaridades en la utilización de los diferentes tratamientos en los pacientes ingresados en shock cardiogénico	102
V. Discusión	105
V.1. Corte de edad “octogenarios” frente a otros estudios y proporción de ellos y cambios de proporción a lo largo del estudio	108
V.2. Antecedentes y características al ingreso	109
V.3. Tratamiento farmacológico	113
V.4. Tratamientos de reperfusión	123
V.5. Revascularización coronaria en el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST	129
V.6. Complicaciones hospitalarias y mortalidad	130

V.7. Implicaciones clínicas	131
V.8. Limitaciones del estudio	133
VI. Conclusiones	137
VII. Anexo	141
VIII. Bibliografía	147

I. INTRODUCCIÓN

Nuestra sociedad está sufriendo unos cambios demográficos sin precedentes, de modo que el envejecimiento actual de la población ha conducido a una significativa mayor proporción de las personas ancianas acompañado por la disminución del porcentaje de niños y adolescentes. La proporción de ancianos en la población ha crecido de forma continua durante el siglo XX y se prevé que la tendencia proseguirá, salvo movimientos migratorios masivos, a lo largo del siglo XXI. Este envejecimiento de la población es un fenómeno que va a afectar a todos los países, fundamentalmente a los desarrollados, con un incremento de la proporción tanto de hombres como de mujeres de edad avanzada.

A pesar de que el envejecimiento de la población debería preocupar a todos por sus consecuencias, este tema despierta interés sólo entre los círculos de expertos y/u organismos gubernamentales o supranacionales, preocupación que se deriva de su impacto en aspectos socioeconómicos ligados a la salud.

Entre la comorbilidad ligada a los estados avanzados de la vida, las enfermedades cardiovasculares, especialmente el infarto agudo de miocardio (IAM), constituyen la principal causa de muerte en los países desarrollados y la segunda causa de deterioro funcional y pérdida de independencia (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que la enfermedad cardíaca coronaria aumentará un 120% en las mujeres y un 137% en los hombres en las próximas dos décadas debido, en parte, al crecimiento de la población anciana (2). Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) el grupo de las enfermedades cardiovasculares se mantuvo en el 2008 como la primera causa de muerte en España, suponiendo el 31,72% del total de las defunciones. Pese a que año tras año las enfermedades cardiovasculares se mantienen en el primer puesto, su peso relativo en el total de defunciones que fueron la causa principal de casi la mitad de las defunciones en 1980, han ido cediendo importancia a

otras causas en la actualidad. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la patología coronaria (IAM, angina de pecho y otras formas de presentación) fue, de nuevo, la primera causa de muerte entre los hombres, mientras que, las enfermedades cerebrovasculares fueron la principal causa entre las mujeres (3).

El posible interés de la comunidad científica por las características del IAM cuando se presenta en pacientes de edad avanzada puede reflejarse en el progresivo aumento del número de publicaciones enfocadas a estos pacientes y, especialmente, en el grupo de pacientes de 80 o más años (gráfico 1).

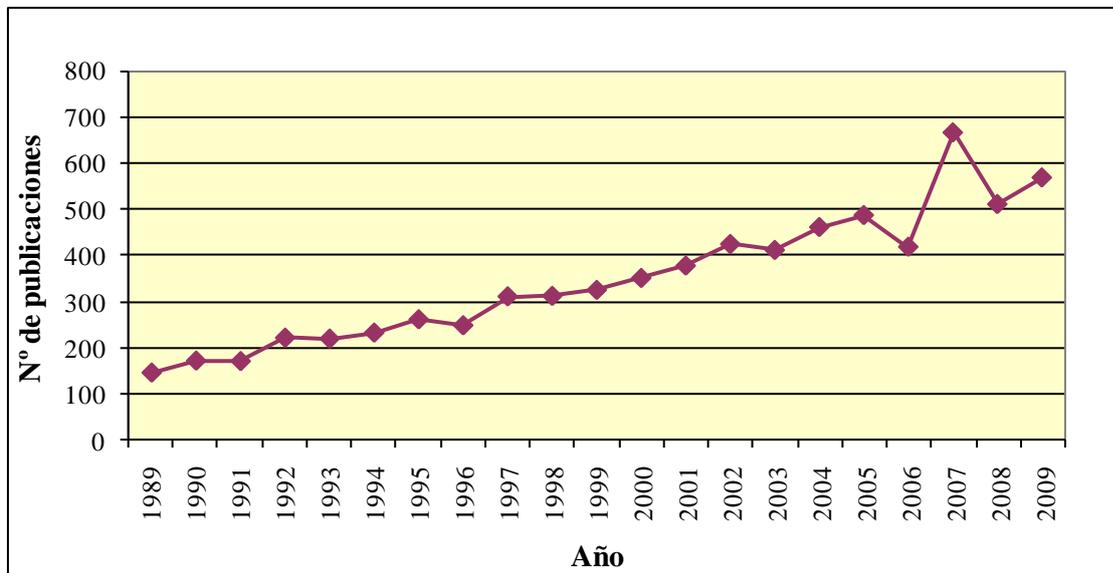
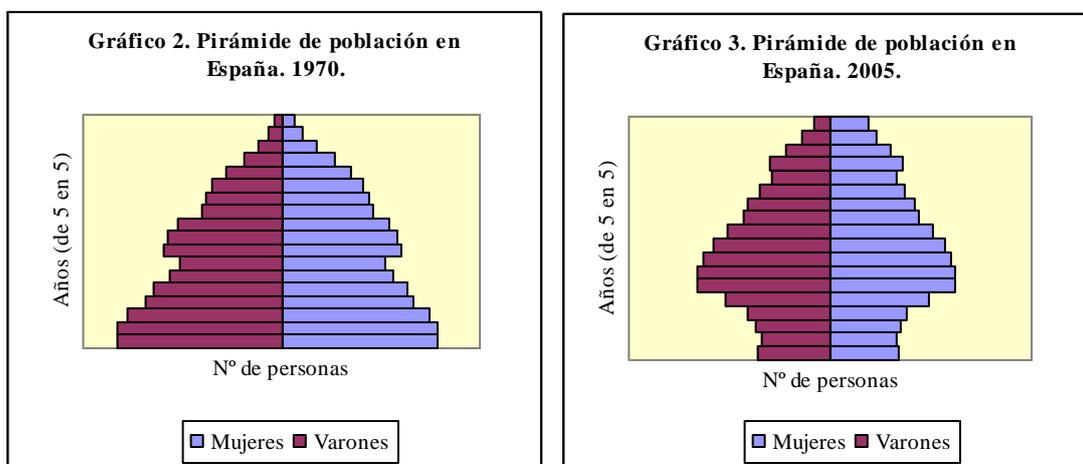


Gráfico 1. Evolución del número de publicaciones por año indexados por la edad de 80 o más años para el IAM. Búsqueda en MEDLINE® de los términos: myocardial [Title/Abstract] AND infarction [Title/Abstract] AND English [lang] OR Spanish [lang] AND "aged, 80 and over"[MeSH Terms] AND ("1989/01/01"[PDAT] : "2009/12/31"[PDAT]).

I.1. CAMBIOS DEMOGRÁFICOS EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS.

El aumento de la población anciana es uno de los cambios más significativos que se han dado en las sociedades desarrolladas en la segunda mitad del siglo XX. Las pirámides de población son concluyentes a este respecto.

En los gráficos 2 y 3 se puede comparar la diferente estructura por edades de la población en España en los años 1970 y 2005, y por lo tanto, la evolución que la pirámide poblacional ha sufrido en el periodo transcurrido entre las mencionadas fechas. En 1970 los niños comprendidos entre los 0 y los 9 años fueron el grupo de edad más numeroso, en un periodo definido como el “baby-boom” ocurrido en España entre los años 1957 y 1977. A modo de ejemplo, en esos 20 años (1957-1977) nacieron en España casi 14 millones de niños, 2,5 millones más que en los veinte años anteriores en la podríamos denominar la etapa de la inmediata posguerra. Igualmente, los niños nacidos durante el periodo 1957-77 fueron 4,5 millones más que en los veinte años siguientes. Unos treinta y cinco años después, estos niños forman parte de los amplios grupos de edad comprendidos entre los 25 y los 39 años (4).

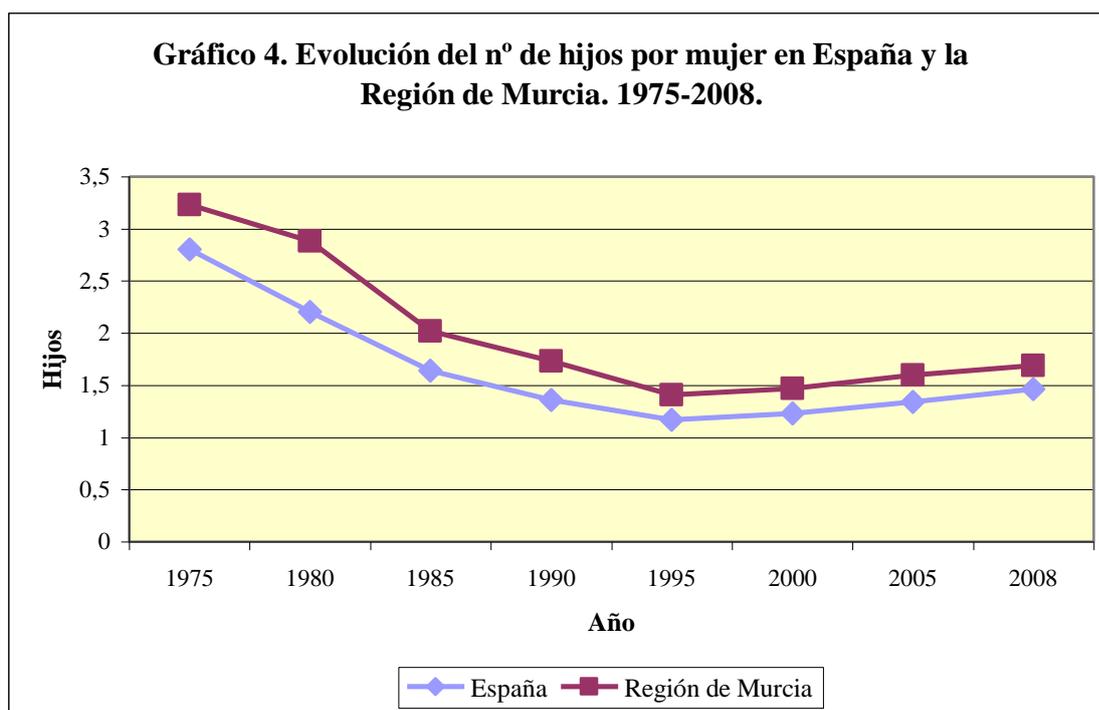


Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Censo de población. Años 1970 y 2005.

En la actualidad los grupos de edad centrales son los más numerosos y la razón por la que en la pirámide de población sobresale la parte central es que las generaciones del “baby-boom” están comenzando a engrosar los grupos de edad que podríamos denominar “madura”. Además, los grupos centrales de edad se encuentran ensanchados por un aumento de la población inmigrante, que suele estar constituida por jóvenes

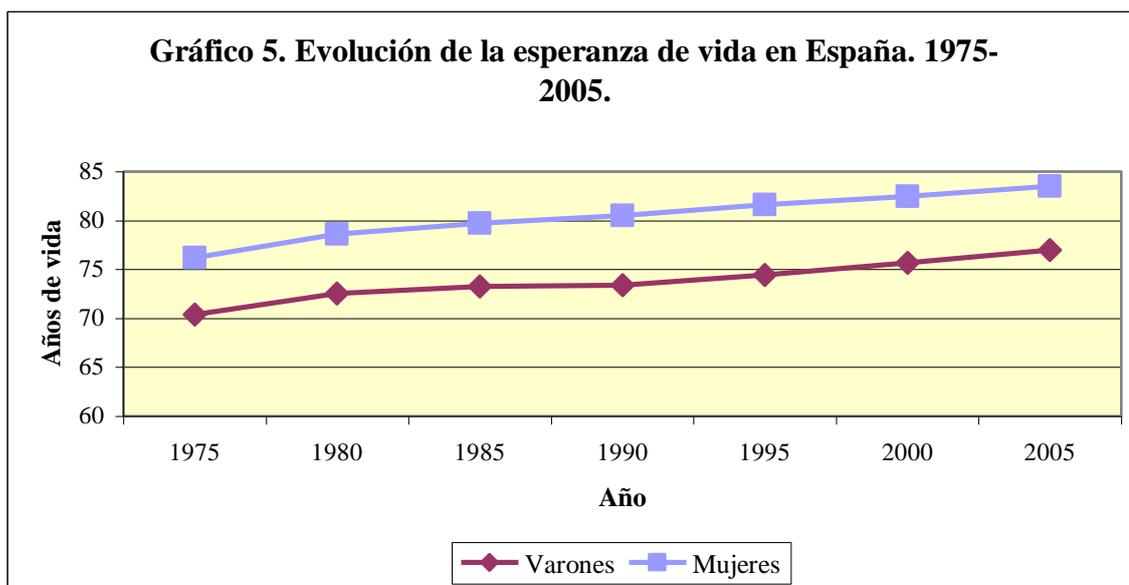
comprendidos entre los 20 y 39 años. Según datos del INE a 1 de enero de 2010, el número de extranjeros empadronados se sitúa en 5,7 millones (el 52,5% son varones y el 47,5% son mujeres), lo que supone un 12,2% del total de población empadronada en España (5).

Un elemento fundamental que condiciona el envejecimiento de la población es el descenso de la fecundidad. Desde la segunda mitad del siglo XX la fecundidad de las parejas ha ido descendiendo hasta situarse por debajo del nivel de reemplazo. Según los datos facilitados por el INE, el promedio de hijos por mujer en España pasó de 2,8 en el año 1975 a 1,17 en el 1995 (gráfico 4). Sin embargo, en los últimos años se ha observado una tendencia al alza, alcanzándose en el 2008 su valor más elevado desde 1990 (1,46 hijos/mujer en edad fértil). Este incremento de la fecundidad se debe, en parte, a la fertilidad de las madres extranjeras, cada vez más numerosas. Además, el número de nacimientos de madre extranjera está aumentando en los últimos años, pasando del 12,2% en el año 2003 al 20,7% en el 2008 (6).



Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

Por otra parte, la esperanza de vida en el momento del nacimiento ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas, pasando de 1975 a 2005 de 70,4 años a 77 años en el caso de los varones y de 75,2 años a 83,5 años en las mujeres (gráfico 5).



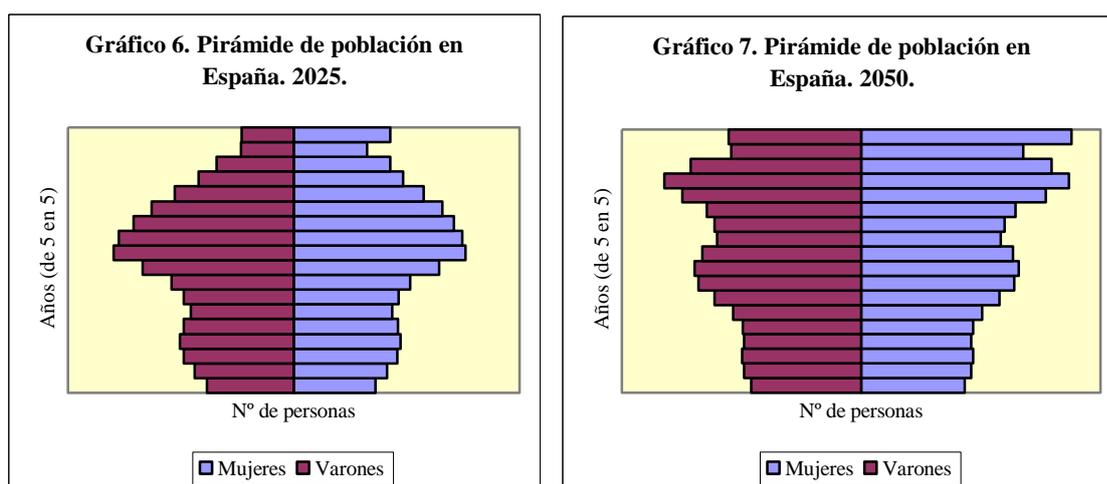
Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

La combinación de estas tasas de fecundidad bajas con un aumento de la esperanza de vida ha provocado un envejecimiento general de la sociedad. Si las tasas de fecundidad y mortalidad se mantienen en las próximas décadas, la proporción de población anciana seguirá creciendo al incorporarse a este grupo las generaciones del “baby-boom”. El resultado final de estos cambios se traducirá en un ensanchamiento de la parte superior de la pirámide poblacional.

De acuerdo con la información disponible en el INE, en el año 2005 las personas de 80 o más años representaban un 4,3% del total de la población, una cifra que, siguiendo las proyecciones para los años 2025 y 2050 realizadas por el INE alcanzará el

6,6 y el 12,06%, respectivamente. De este modo, en el año 2050 la población mayor de 80 años se habrá triplicado con respecto a la actualidad.

Según refiere la Organización de las Naciones Unidas en su Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento, las personas de 80 o más años constituyen el grupo poblacional que presenta el crecimiento más rápido del mundo (7). Según las predicciones, el incremento de la proporción de población más anciana no provocará necesariamente que la pirámide de población tienda a invertir su tradicional forma, sino más bien a que el perfil de la pirámide se torne rectangular, debido a la aportación numérica de los inmigrantes en los grupos de edad más jóvenes (gráficos 6 y 7).



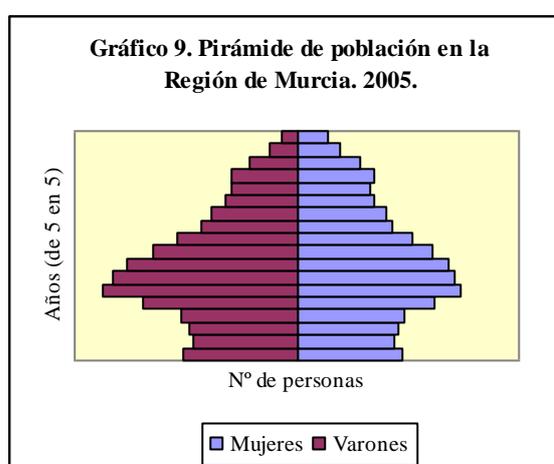
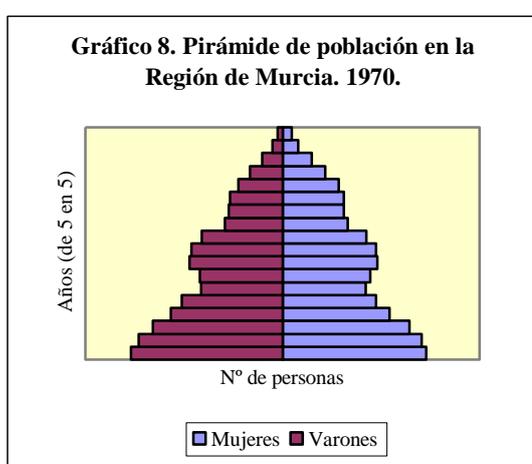
Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

Respecto a la relación entre hombres y mujeres en los diferentes segmentos de edad de la población española, la proporción de mujeres, dada su mayor esperanza de vida, es mayor en los estratos de edad superiores (7).

En cuanto a la población en la Región de Murcia, puede observarse una evolución similar a la producida en el resto de España. En los gráficos 8 y 9 se muestra como las pirámides de población en 1970 y 2005 poseen un perfil similar al del total de la población de España. Este es un hallazgo que no debe sorprendernos si tenemos en

consideración que nuestra región aporta sus datos a los globales de España y que ha sufrido en muy similar medida los mismos fenómenos descritos anteriormente.

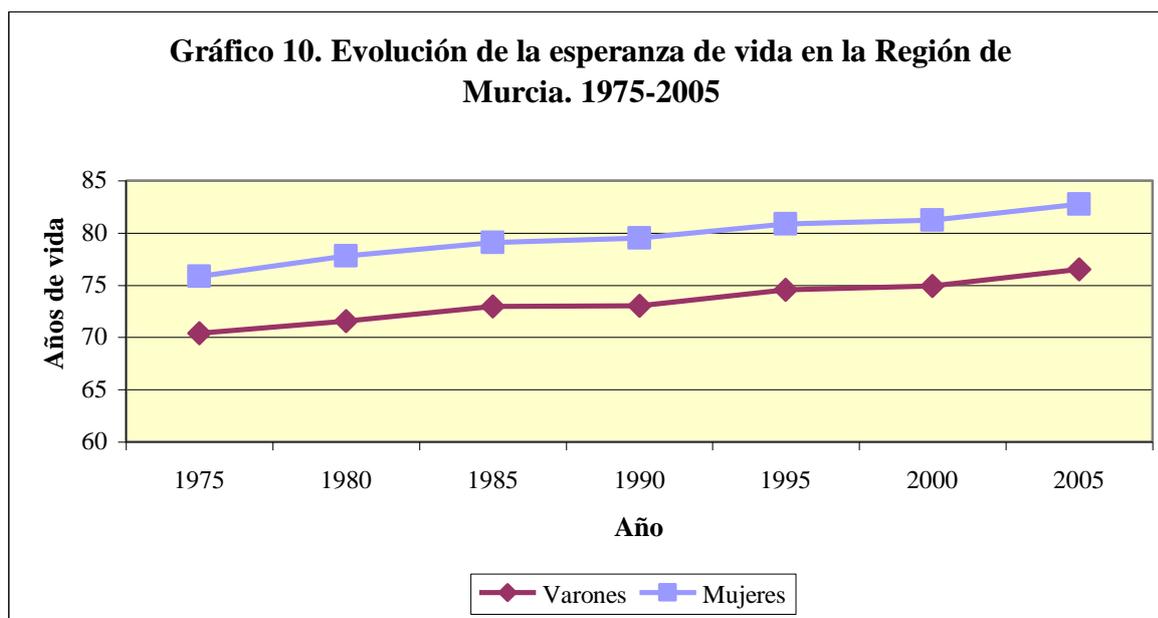
Con respecto a la fecundidad, la Región de Murcia ha mostrado una tasa de natalidad discretamente superior a la nacional con una evolución paralela a lo largo de las tres últimas décadas (gráfico 4). De este modo, en el año 1975 el número medio de hijos por mujer era de 3,23 y en el 2005 pasó a 1,6.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

En cambio, la esperanza de vida aunque también ha seguido un curso paralelo al nacional, siempre ha sido inferior: de 70,4 años para los varones y 75,8 años para las mujeres en el año 1975 ha pasado a 76,5 y 82,75 años, respectivamente, en el año 2005 (gráfico 10).

La Región de Murcia, además, es una de las comunidades autónomas de España con mayor porcentaje de población extranjera, una cifra que ha pasado del 12,4% en el 2005 al 16,5% en el 2010 (5).



Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

I.2. ASUNCIÓN DE EDAD AVANZADA Y PACIENTE OCTOGENARIO.

La edad es un proceso continuo y cualquier intento para definir a la población anciana está lleno de obstáculos en una cultura como la nuestra donde cualquiera quiere vivir durante muchos años y nadie quiere envejecer. Por ello, definir a la población anciana es particularmente delicado dado que proponer a un grupo como “ancianos” es considerado, con frecuencia, más como un juicio de valor que como un intento de identificar a un grupo de particular interés (8). En vista del análisis de nuestra demografía actual, los mayores de 80 años constituyen un grupo relativamente numeroso y, previsiblemente, en continuo crecimiento por lo que el término “octogenario” pudiera definir un criterio de edad que se aproxima a lo que, en la actualidad, podemos considerar edad avanzada.

I.3. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN LOS PACIENTES ANCIANOS.

I.3.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo ha evolucionado en gran medida con el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias intervencionistas. Estos avances médicos han conducido a una mejora de la supervivencia y a un aumento de la expectativa de vida, fundamentalmente en los adultos jóvenes (menores de 65 años) y en el sexo masculino (9, 10).

Desde la década de los 90 se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento del IAM en los pacientes ancianos (11-18). En el año 2007 la American Heart Association (AHA) y la Society of Geriatric Cardiology publicaron una revisión del tratamiento del Síndrome Coronario Agudo en los pacientes ancianos, tanto sin elevación del segmento ST (19) como con elevación persistente del segmento ST (20).

En las siguientes líneas nos proponemos realizar una sucinta revisión de los fármacos habitualmente indicados en el tratamiento del IAM y de sus posibles peculiaridades en cuanto a su aplicación en los pacientes de edad avanzada.

I.3.1.1. Fármacos antiplaquetarios.

Ácido acetilsalicílico (aspirina): La American College of Cardiology (ACC), la AHA y la European Society of Cardiology (ESC) recomiendan el uso de la aspirina, en ausencia de contraindicaciones, cuando se sospecha un síndrome coronario agudo a dosis de 81 a 325 mg al día y sin modificaciones con respecto a los diferentes grupos de edad (21-29). Dos metanálisis han observado que el tratamiento antiagregante, mayoritariamente con aspirina, es beneficioso en la prevención de eventos

cardiovasculares (30, 31), y especialmente en los estudios enfocados a pacientes con IAM, donde la reducción del riesgo combinado de un nuevo IAM, ictus o muerte vascular fue del 30% (31). Estos dos metanálisis incluyeron al estudio ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) donde se comprobó que el beneficio de la administración de la aspirina en la fase aguda del infarto de miocardio se mantuvo a los 10 años de seguimiento (32). Por subgrupos de edad, el grupo de los de 65 o más años, en comparación al resto de pacientes más jóvenes, tuvo una reducción absoluta superior (4,5% frente al 3,3%) y relativa similar (19,4% frente al 23,1%) en el objetivo compuesto por infarto de miocardio no fatal, ictus y muerte de causa vascular (30). Estudios más recientes han demostrado que la aspirina es eficaz a dosis de 75 a 150 mg/día y que dosis más elevadas aumentan los riesgos de complicaciones gastrointestinales (31, 33).

Clopidogrel: Las guías de práctica clínica de la ACC/AHA y ESC recomiendan el uso de clopidogrel añadido a la aspirina o como alternativa en los pacientes intolerantes a la aspirina (22-29). En el estudio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events), la administración de clopidogrel junto con aspirina se asoció a una reducción relativa del 20% en el objetivo compuesto por muerte cardiovascular, infarto no fatal o ictus al año (34). Comparado con los pacientes más jóvenes, el subgrupo de los de 65 o más años tuvo con la asociación de clopidogrel a la aspirina una reducción absoluta similar (2,0% frente al 2,2%) y una reducción relativa más pequeña (13,1% frente al 28,9%), siendo en ambos grupos el clopidogrel significativamente más efectivo que el placebo (34). En el estudio PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events), el clopidogrel se asoció a una reducción del objetivo combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio a un año del 35% en la

población general (35). Comparado con los pacientes jóvenes, el subgrupo de los de 65 años en adelante tuvo una menor reducción del riesgo absoluto (3,5% frente al 3,9%) y relativo (20,7% frente al 39,8%) y, además, la tendencia a un mejor resultado con clopidogrel no fue estadísticamente significativo. En cambio, los subgrupos a los que se les realizaron intervencionismo coronario percutáneo (aquellos con un alto riesgo en la escala TIMI [Thrombolysis In Myocardial Infarction] o una revascularización previa), tuvieron un mayor beneficio (35, 36). Hay dos estudios que analizan la asociación de clopidogrel a la aspirina en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST y donde se demuestra un beneficio sobre el placebo en la reducción de la mortalidad, infarto de miocardio o ictus (37, 38).

Inhibidores del receptor de la glucoproteína Iib/IIIa: Las guías de práctica clínica de la ACC/AHA y ESC recomiendan su uso asociado a la aspirina y heparina en los pacientes en los que se va a realizar coronariografía e intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y no indican modificaciones con respecto a la edad (22-29). También se recomienda en los pacientes con un síndrome coronario agudo de alto riesgo a los que no se les va a realizar una estrategia invasiva. El estudio PARAGON B (Platelet Iib/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B) mostró que la asociación de los inhibidores del receptor de la glucoproteína Iib/IIIa a la heparina de bajo peso molecular era segura (39). El estudio PURSUIT (Platelet Glycoprotein Iib/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) examinó el papel de los inhibidores del receptor de la glucoproteína Iib/IIIa en los pacientes de edad avanzada. En la población general el tratamiento con eptifibátida resultó en una reducción del riesgo absoluto y relativo de muerte o infarto de miocardio en los primeros 30 días del 1,5% y 9,6%, respectivamente (40). En un subanálisis del mencionado estudio se observó que esta disminución del

riesgo absoluto y relativo referido, fue del 0,8% y del 5,3% en los pacientes entre los 60 y 69 años de edad, mientras que, en el subgrupo entre los 70 y 79 años la reducción fue del 1,8% y del 9%, respectivamente. Sin embargo, en los más de 500 pacientes octogenarios, el beneficio se asoció a la administración de placebo. Así, en estos pacientes, el eptifibátida se acompañó de un aumento absoluto y relativo de la mortalidad o infarto de miocardio a los 30 días del 5,6% y del 23,6%, respectivamente (41). En el estudio ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) la reducción derivada de la administración de eptifibátida sobre el objetivo compuesto por muerte, infarto agudo de miocardio o revascularización fue mayor en los pacientes mayores de 65 años que en los más jóvenes, tanto en el beneficio absoluto (7,2% frente al 1,3%) como relativo (52,6% frente al 16%) (42). Respecto al tirofiban, disponemos de los estudios PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) y PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). En el estudio PRISM, el subgrupo de los de 65 o más años tuvo un beneficio significativo con la asociación de tirofiban y aspirina comparado con la asociación de heparina y aspirina (43). El estudio PRISM-PLUS mostró que el subgrupo de los de 65 o más años, comparado con los pacientes de menor edad, tuvo una mayor reducción del riesgo combinado de mortalidad a los 7 días, infarto de miocardio o isquemia refractaria: reducción del riesgo absoluto 5,7% frente al 4% y relativo 24% frente al 32% (44). En el metanálisis realizado por Boersma et al. (45), el tratamiento con inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa se asoció con una menor incidencia de mortalidad a los 30 días o infarto de miocardio, aunque el beneficio disminuyó con la edad avanzada.

I.3.1.2. Anticoagulantes.

Las guías de práctica clínica de la ACC/AHA y ESC recomiendan la administración de anticoagulantes asociados a la aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo, sin hacer especificaciones respecto a la edad (21-29).

Heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a placebo. Cinco estudios aleatorizados (n=1.353) compararon la heparina no fraccionada con placebo y 2 estudios (n=1.639) la HBPM (dalteparina y nodraparina) con placebo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (46-52). En estos estudios la heparina no fraccionada se asoció con una reducción del 34% en la mortalidad o infarto de miocardio, mientras que, con la HBPM la reducción fue del 61% (53). La edad media de los pacientes en estos estudios fue de 63 años sin que se facilitaran resultados por subgrupos de edad. El estudio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease) fue el único estudio que aportó resultados por subgrupos de edad, pero no incluyó pacientes de 75 o más años (54). La reducción absoluta (1,9% frente al 0,8%) y relativa (18,4% frente al 16%) de eventos con dalteparina fue mayor en los pacientes de 65 o más años (8,4% frente al 10,3%) que en los menores de 65 años (4,2% frente al 5,0%) (54).

Heparina no fraccionada frente a heparina de bajo peso molecular. Nueve estudios aleatorizados en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST compararon las HBPM (dalteparina, enoxaparina o nodraparina) con las heparinas no fraccionadas (47, 51, 55-61). Las HBPM se asociaron a una reducción no significativa de muerte o infarto de miocardio a los 30 días (absoluta del 1,1% y relativa del 11%) comparadas con las heparinas no fraccionadas (53). En el estudio FRIC (FRagmin In instable Coronary artery disease), el objetivo compuesto por muerte, infarto de miocardio o angina recurrente en los pacientes de 70 o más años fue mayor

con la dalteparina respecto a las heparinas no fraccionadas (17,1% frente al 15,2%), mientras que, un resultado opuesto se observó en los menores de 70 años (10,5% frente al 11,2%) (55). En el estudio FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome) no se encontraron diferencias de la eficacia entre las heparinas no fraccionadas y nodraparina en los diferentes subgrupos de edad (57). Los estudios con enoxaparina (n=21.946) mostraron unos resultados más homogéneos (47, 58, 60, 62, 63). La enoxaparina comparada con la heparina no fraccionada se asoció a una reducción del riesgo absoluto y relativo de los eventos cardiovasculares del 0,9% y del 8%, respectivamente (64). En el estudio A to Z, los pacientes mayores y menores de 65 años tuvieron una similar reducción del riesgo absoluto (1,0% frente al 1,2%) y relativo (13,5% frente al 10,0%) en eventos cardiovasculares con la enoxaparina comparada con las heparinas no fraccionadas (58). En el estudio ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Wave Coronary Events), los pacientes de 65 o más años tuvieron un beneficio relativo mayor con enoxaparina que los pacientes más jóvenes (65, 66). Un metanálisis de 6 estudios de enoxaparina frente a heparina no fraccionada encontró que la enoxaparina es superior en la reducción de la mortalidad o infarto de miocardio a los 30 días cuando se administra precozmente en el síndrome coronario agudo, aunque no se facilitó el resultado por subgrupos de edad (67). En el estudio ASSENT-3 PLUS (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3), en el que se comparó la enoxaparina con las heparinas no fraccionadas administradas junto a la tenecteplasa, se observó una mayor tasa de hemorragia intracraneal en el subgrupo de los pacientes de 75 o más años tratados con enoxaparina (6,7% frente al 1,2%; p=0,01) (68). El estudio ExTRACT-TIMI-25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment – Thrombolysis in Myocardial Infarction 25) ajustó la dosis de enoxaparina tanto en el subgrupo de los de 75 o más años como en aquellos con un

aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min (69, 70). El beneficio clínico fue mejor con enoxaparina en la población general, mientras que, éste sólo mostró una tendencia favorable en los pacientes de 75 o más años. Respecto a la reducción del riesgo relativo, éste fue mayor en los jóvenes y con una similar reducción del riesgo absoluto en ambos subgrupos de edad. Además, aunque el sangrado mayor fue más frecuente con enoxaparina en la población general (2,1% frente al 1,4%; $p < 0,001$) este riesgo no se evidenció en el grupo de mayor edad (3,3% frente al 2,9%; $p = 0,52$), lo que sugiere que el ajuste de la dosis pudiera reducir el riesgo de sangrado.

Inhibidores del factor-Xa. El estudio OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in acute Ischemic Syndromes) demostró que fondaparinux y enoxaparina en el tratamiento del síndrome coronario agudo presentaban una eficacia similar, pero el primero de estos fármacos mostró mayor seguridad y menor sangrado a los 9 días (71). En el referido estudio, el subgrupo de 65 o más años demostró un beneficio no significativo a favor de fondaparinux, mientras que, el subgrupo de los jóvenes demostró un beneficio no significativo a favor de enoxaparina para el objetivo compuesto por muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria. Aunque en los referidos subgrupos la incidencia de sangrado fue menor con fondaparinux, los pacientes de 65 o más años mostraron una reducción del riesgo relativo del 50,9% (2,7% frente al 5,5%), mientras que, esta reducción en los sujetos más jóvenes fue del 33% (1,4% frente al 2,1%). El estudio OASIS-6 (Sixth Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes) evaluó la administración de fondaparinux en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST. Este estudio demostró una reducción de la mortalidad a los 30 días o infarto de miocardio en los pacientes tratados con fibrinolíticos o en los que no recibieron ningún tratamiento de reperfusión, sin embargo, en aquellos a los que se les realizó un ICP el

beneficio fue menor. En el subgrupo de los pacientes de 62 o más años, fondaparinux demostró una mayor reducción del riesgo absoluto del objetivo primario (2,7% frente al 0,5%) y una menor tasa de sangrado (72).

I.3.1.3. Fármacos antiisquémicos.

Bloqueadores beta. Las guías de práctica clínica de la ACC/AHA y ESC recomiendan la administración de bloqueadores beta lo más precozmente posible, siempre que no haya contraindicaciones (21-29). Los bloqueadores beta han demostrado disminuir la progresión a infarto de miocardio en los pacientes con angina inestable y reducir la mortalidad en todos los pacientes, incluidos los ancianos (73-76). Tres grandes estudios aleatorizados evaluaron los efectos de la administración precoz de los bloqueadores beta intravenosos con respecto a la mortalidad en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (74-76). En todos los casos el beneficio absoluto fue mayor en los pacientes ancianos y, además, las diferencias entre los tratamientos alcanzaron significación estadística sólo en las personas de edad avanzada en dos de los estudios referidos (75, 76). Los datos recogidos indican que la administración precoz de bloqueadores beta intravenosos se asocia con una reducción no significativa del 5% de la mortalidad entre los jóvenes, mientras que, en los ancianos esta reducción fue del 23% ($p=0,0005$). Los dos estudios con metoprolol excluyeron a los pacientes de 75 o más años, mientras que, no se ofreció el resultado entre los pacientes de 75 o más años del estudio ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival). Un análisis del GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) confirmó que los pacientes a los que se les administró atenolol intravenoso u oral tuvieron un mejor resultado que aquellos que no lo recibieron, especialmente con respecto a la reducción de la rotura

miocárdica y la mortalidad. Sin embargo, aquellos pacientes tratados con atenolol intravenoso tuvieron mayor mortalidad precoz, insuficiencia cardiaca, shock, isquemia recurrente o uso de estimuladores cardiacos que aquellos que recibieron atenolol oral (77). El estudio COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) aleatorizó a 45.852 pacientes con IAM a metoprolol intravenoso o placebo, encontrando que el metoprolol no redujo todas las causas de muerte o el compuesto por muerte, reinfarto o paro cardiaco (78). A pesar de un menor riesgo de reinfarto y arritmias ventriculares, los tratados con metoprolol intravenoso u oral tuvieron un 30% más riesgo de desarrollar shock cardiogénico (5,0% frente al 3,9%; OR 1,30; IC95% 1,19-1,41). Entre los 11.934 pacientes de 70 o más años, la mortalidad total no fue más alta con metoprolol que con placebo (13,6% frente al 13,3%), pero hubo un aumento del 6,7% del objetivo compuesto por muerte o shock cardiogénico. Por este motivo, los bloqueadores beta intravenosos deben ser administrados con precaución en los pacientes ancianos con IAM, especialmente si al ingreso presentan compromiso hemodinámico o una clase Killip mayor de I. Muchos estudios aleatorizados y multicéntricos han confirmado el beneficio del tratamiento con bloqueadores beta orales en la reducción de la mortalidad y eventos isquémicos coronarios recurrentes tras IAM con similar o mayor eficacia en los ancianos que en los jóvenes (76, 79-84). Aunque ninguno de estos estudios incluyó a los pacientes de 75 o más años, varios estudios observacionales pequeños aportan una fuerte evidencia que el tratamiento tras un IAM con bloqueadores beta mejora el resultado a largo plazo en los pacientes por encima de los 90 años (73, 85-87). En un análisis observacional de 58.165 pacientes de 65 o más años, la administración de bloqueadores beta se asoció con una mortalidad intrahospitalaria más baja tras el ajuste por variables demográficas, clínicas y otros tratamientos (88). El tratamiento con bloqueadores beta se asoció con una reducción del riesgo relativo en la

mortalidad intrahospitalaria entre todos los subgrupos de edad: 65 a 74 años (16%), 75 a 84 años (21%) y mayores o igual a 85 años (13%). En otro estudio, la reducción del riesgo relativo de mortalidad a los 2 años con el tratamiento de bloqueadores beta se apreció, igualmente, en los diferentes grupos de edad: 65 a 74 años (50%), 75 a 84 años (44%) y mayores o igual a 85 años (28%) (87).

Nitratos. En los estudios ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) y GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico), la administración precoz de nitratos no mejoró el pronóstico en los pacientes con IAM (89, 90). Sin embargo, en los pacientes de 70 o más años del referido estudio, la administración transdérmica de nitroglicerina en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas redujo un 12% (30,9% frente al 33,5%; $p=0,04$) el objetivo compuesto por muerte, insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda severa a los 6 meses de seguimiento (90).

Bloqueadores de los canales de calcio. Con la administración de estos fármacos no se ha podido demostrar una mejoría de la supervivencia (11, 91), limitándose su indicación como antianginoso en asociación a los nitratos y/o bloqueadores beta o en presencia de contraindicación de éstos últimos (12).

I.3.1.4. Bloqueantes del eje renina-angiotensina.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Los estudios ISIS-4 y GISSI-3 estudiaron el tratamiento con captopril o lisinopril en las primeras 24 horas del IAM y demostraron una pequeña pero significativa reducción en la mortalidad durante un seguimiento de 35 y 42 días, respectivamente (89, 92). En los pacientes de 70 o más años del estudio ISIS-4, el captopril no demostró efecto sobre la mortalidad (89). En los pacientes de 70 o más años del estudio GISSI-3, el lisinopril no demostró

efecto sobre la mortalidad pero disminuyó el objetivo compuesto por muerte, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda severa a los 6 meses (30,6% frente al 33,8%; $p=0,01$) (90). En el estudio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), la administración de zofenopril frente a placebo se asoció a una reducción del 34% en la incidencia de muerte o insuficiencia cardíaca severa a las 6 semanas (93). En los pacientes de 65 o más años, el beneficio absoluto de zofenopril fue 3 veces mayor que en los pacientes jóvenes (reducción del riesgo absoluto, 5,2% frente al 1,6%, respectivamente), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. El tratamiento a largo plazo con IECA después de un IAM ha mostrado una reducción de la mortalidad en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual al 40% o insuficiencia cardíaca clínica (94, 95). En el estudio SAVE (Salvage and Ventricular Enlargement), el tratamiento con captopril iniciado entre los 3 y 16 días tras el IAM se asoció con una reducción de la mortalidad del 23% a los 42 meses de seguimiento en los pacientes de 65 o más años (94). En el estudio AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), el tratamiento con ramipril iniciado entre los 2 y 10 días tras el IAM en pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca se asoció con una reducción de la mortalidad del 36% en los pacientes de 65 o más años frente a una reducción de la mortalidad del 2% no significativa en los menores de 65 años (95). Aunque ninguno de estos estudios englobó a un número significativo de pacientes de 75 o más años, un análisis retrospectivo de 14.129 pacientes de 65 o más años encontró que la administración de IECA al alta del hospital, tras su ingreso por IAM, se asoció con una reducción significativa de la mortalidad anual tanto en los pacientes de 65 a 80 años como en los de 80 o más años (96).

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II). En el estudio OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist

losartan), con un periodo medio de seguimiento de 2,7 años de una población cuya edad media fue de 67,4 años, con el 26,8% de 75 o más años, la administración de losartán se acompañó de mayor mortalidad aunque no estadísticamente significativa (18,2% frente al 16,4%; $p=0,069$) y con resultados similares en los diferentes subgrupos de edad (97). En el estudio VALIANT (Valsartan in acute Myocardial Infarction Trial) los pacientes con IAM y clínica de insuficiencia cardiaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida se aleatorizaron a valsartán, captopril o ambos. La mortalidad en los 3 brazos de la aleatorización durante el seguimiento de 2 años fue similar (19,9% con valsartán, 19,5% con captopril y 19,3% con la combinación de ambos), aunque los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo que recibió ambos fármacos (98). En un análisis por subgrupos de edad se observó que no había diferencias en el resultado en los tres brazos de la aleatorización en cualquier subgrupo de edad (menores de 65, 65 a 74, 75 a 84 y 85 o más años), aunque los efectos adversos fueron más frecuentes en los ancianos (99).

Antagonistas del receptor de aldosterona. En el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) ($n=1.663$), los pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual al 35%) que recibieron tratamiento con 25 mg de espironolactona asociado a IECA y diuréticos de asa tuvieron una reducción de la morbimortalidad, pero no se pormenorizaron los resultados por subgrupos de edad (100). En el estudio EPHEsus (Eplerenone Post-acute myocardial infarction heart failure Efficacy and SURvival Study), la administración de eplerenona redujo la mortalidad en la población general (riesgo relativo 0,83; IC95% 0,72-0,94). Sin embargo, este beneficio no se observó en el subgrupo de los de 65 o más años (101). De igual forma, el subgrupo de los de 75 o más

años (n=1.326) tuvo el mismo riesgo relativo (1,0) con el tratamiento de eplerenona comparado con el placebo (102).

I.3.1.5. Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas).

En el estudio MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) se aleatorizaron a los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a 80 mg de atorvastatina o placebo entre las 24 y 96 horas tras el ingreso. A las 16 semanas de seguimiento, los pacientes aleatorizados a atorvastatina tuvieron una reducción del 16% del objetivo compuesto por muerte, infarto no fatal, rehospitalización por isquemia o paro cardiaco resucitado ($p=0,048$) (103). En el estudio PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), los pacientes se aleatorizaron a 40 mg de pravastatina u 80 mg de atorvastatina. En los 2 años de seguimiento hubo una reducción del 16% del objetivo compuesto por muerte, infarto de miocardio, ictus, revascularización tardía o reingreso por angina inestable en los pacientes aleatorizados a altas dosis de atorvastatina ($p=0,005$) (104). La disminución de las lipoproteínas de baja densidad por debajo de 70 mg/dL tras un IAM, en los pacientes de 70 o más años se correspondió con una menor proporción de muerte/infarto de miocardio/angina inestable durante los 2 años de seguimiento, que la evidenciada en los pacientes más jóvenes (105). En la fase Z del estudio A to Z, en la que los pacientes se aleatorizaron a un tratamiento intensivo precoz o a un tratamiento conservador con simvastatina, se encontró una tendencia no significativa hacia mejores resultados con el tratamiento intensivo, incluidos los pacientes de 65 o más años (106). Los estudios de prevención secundaria, tales como, CARE (Cholesterol and Recurrent Events), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) y LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) apoyan

el beneficio de los hipolipemiantes tras un IAM (107-110). Aunque estos estudios excluyeron a los pacientes de 75 o más años, las estatinas demostraron un beneficio en aquellos pacientes con edad más elevada (111, 112). El estudio HPS (Heart Protection Study) comparó simvastatina con placebo y excluyó a los pacientes mayores de 80 años. En este estudio, los 5.806 pacientes de 70 o más años tuvieron la misma reducción del riesgo absoluto con simvastatina que los menores de 65 años (5,1% frente al 5,2%) (113). El estudio PROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease) comparó la pravastatina con placebo en 5.804 pacientes de 70 o más años y demostró una reducción del riesgo relativo del 15% y del 2,1% absoluto en cuanto a muerte o infarto de miocardio durante los 3,2 años de seguimiento (114, 115).

En 2008 se publicó un estudio que analizó el impacto sobre la mortalidad en los pacientes ancianos que habían presentado un IAM con la combinación de los siguientes fármacos: antiagregantes, bloqueadores beta, IECA y estatinas. Se pudo concluir que el tratamiento combinado con los referidos fármacos se asoció independientemente con una menor mortalidad anual (116).

I.3.2. TRATAMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA.

En el presente apartado nos proponemos revisar las actuales recomendaciones del tratamiento intervencionista en el IAM y las posibles peculiaridades en cuanto a su indicación en relación con la edad avanzada.

En primer lugar es pertinente señalar que las estrategias de revascularización coronaria dependen de la forma de presentación del IAM, *con elevación persistente* del segmento ST, o bien, *sin elevación* del segmento ST.

I.3.2.1. Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST).

Son varios los estudios que analizan las dos posibles estrategias de tratamiento que se pueden seguir en esta situación: la *estrategia intervencionista precoz*, que se refiere a la realización de la coronariografía e intervencionismo coronario en las primeras 72 horas tras el IAM, y la *estrategia conservadora*, que se refiere a una estabilización médica inicial y posteriormente realización de la coronariografía e intervencionismo coronario, sólo si presenta síntomas recurrentes o se demuestra isquemia mediante los distintos test. Entre los estudios que abordan cual es la mejor estrategia posible tenemos los que se realizaron anteriormente a la introducción de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa y del stent coronario como el TIMI IIIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase III) y el VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital), y los realizados tras la utilización de las terapias coadyuvantes mencionadas tales como los estudios FRISC-II (Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease II), RITA-3 (Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3) y TACTIS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy).

En cuanto al estudio TIMI IIIB (117) la edad media de la población fue de 59 años, con sólo el 3% de los pacientes de 75 o más años. Las dos estrategias mostraron resultados similares en la población general con respecto a la mortalidad, infarto de miocardio o isquemia inducida a las 6 semanas por los test de estrés, aunque los pacientes asignados a la estrategia invasiva tuvieron una resolución más rápida de la angina, una menor estancia y menos rehospitalizaciones. Sin embargo, en el subgrupo de edad de los de 65 o más años la estrategia invasiva se acompañó de una reducción de

la mortalidad o el infarto de miocardio (7,9% frente al 14,8%; $p=0,005$), una diferencia que se mantuvo al año (118).

En el estudio VANQWISH (119) la edad media de la población estudiada fue de 61 años, con sólo el 8% de los pacientes de 75 o más años. En este estudio la mortalidad intrahospitalaria y al mes fue significativamente más elevada en el grupo de la estrategia invasiva. En el subgrupo de edad de los mayores de 60 años también la estrategia conservadora tuvo menor mortalidad, sin embargo, en el subgrupo de alto riesgo la estrategia invasiva mostró mejores resultados (120).

El FRISC-II (121) fue el primer estudio aleatorizado que mostró un resultado a favor de la estrategia invasiva, tanto de la mortalidad o infarto de miocardio a los 6 meses (8,3% frente al 10,3%; $p=0,03$) como de la mortalidad anual (2,2% frente al 3,9%; $p=0,016$). En este estudio se excluyeron a los pacientes de 75 o más años, pero el subgrupo de edad de los de 65 o más años tuvo una mayor reducción del riesgo absoluto (5,3% frente al 0%) y relativo (33,5% frente al 0%) de mortalidad o infarto de miocardio que los más jóvenes. Además, este beneficio se mantuvo durante los 2 años de seguimiento (122).

En el estudio RITA-3 (123), los pacientes tratados con la estrategia invasiva tuvieron una menor mortalidad, infarto de miocardio o angina a los 4 meses que aquellos incluidos en la estrategia conservadora (9,6% frente al 14,5%; $p<0,001$). Este estudio no recogió los resultados por subgrupos de edad. El seguimiento a los 5 años mostró que el beneficio de la estrategia invasiva frente a la conservadora se mantuvo más allá del año, demostrando además el mayor beneficio en los pacientes de alto riesgo, siendo la edad el predictor de riesgo más fuerte (124).

En el estudio TACTIS-TIMI 18 (125), el objetivo primario compuesto por mortalidad, infarto de miocardio o rehospitalización a los 6 meses fue más bajo en la

estrategia invasiva que en la conservadora (15,9% frente al 19,4%; $p=0,026$). Un subanálisis del mencionado estudio mostró que el beneficio de la estrategia invasiva es mayor en los pacientes de 75 o más años que en los de menor edad, con un menor riesgo absoluto de la mortalidad o infarto de miocardio (10,8% frente al 21,6%; $p=0,02$) (126).

Un metanálisis en el que se incluyeron, entre otros, los estudios MATE (Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion) (127) y VINO (Value of first day angiography/angioplasty In evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction) (128), confirmó que la mayoría del beneficio de la estrategia invasiva provenía de los estudios publicados después de 1999 (FRISC II, TACTICS, VINO y RITA). Además, el beneficio significativo se observó en el objetivo compuesto por muerte o infarto de miocardio, con una tendencia a la reducción de la mortalidad (129).

En el estudio ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes), que comparó la estrategia invasiva selectiva frente a una estrategia invasiva rutinaria, no se evidenció diferencia en el objetivo compuesto por muerte, infarto de miocardio o rehospitalización por angina al año, pero sí una tendencia a una menor incidencia de angina y más frecuente infarto de miocardio no fatal en los pacientes de la estrategia invasiva rutinaria. En el mencionado estudio, que excluyó a los pacientes mayores de 80 años, la edad media fue de 62 años y en el subgrupo de los de 65 o más años hubo una tendencia no significativa a favor de la estrategia intervencionista precoz (130). A los cinco años de seguimiento se seguía observando que no había diferencias entre ambas estrategias en cuanto a la mortalidad e infarto de miocardio, aunque el objetivo compuesto por muerte e infarto de miocardio tendió a ser más frecuente con la estrategia intervencionista precoz (131).

Un subanálisis del estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), en el que se incluyeron 18.466 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación

del segmento ST de alto riesgo, el 16% fue mayor de 80 años y el seguimiento de 6 meses mostró una reducción de la mortalidad en los pacientes que se les realizó una estrategia invasiva frente a los que se mantuvo una estrategia conservadora (132).

En el registro ACOS (Acute Coronary Syndromes Registry), los pacientes tratados con la estrategia invasiva tuvieron una menor mortalidad tanto intrahospitalaria (6,0% frente al 12,5%; $p < 0,0001$) como al año (10,7% frente al 29,7%; $p < 0,001$), así como, un menor porcentaje del objetivo compuesto por muerte y reinfarto durante la hospitalización (9,6% frente al 17,3%; $p < 0,001$) (133).

De acuerdo con las mencionadas evidencias, la ACC/AHA y la ESC recomiendan una estrategia intervencionista precoz en los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST que cumplen alguno de los siguientes criterios: angina recurrente, isquemia con bajos niveles de actividad física a pesar del tratamiento antiisquémico, marcadores de necrosis miocárdica elevados, nuevos o presumiblemente nuevos descensos del segmento ST, signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o aparición o empeoramiento de regurgitación mitral, hallazgos de alto riesgo en los test no invasivos, inestabilidad hemodinámica, taquicardia ventricular sostenida, intervencionismo coronario percutáneo en los 6 meses previos, cirugía de revascularización coronaria previa, función sistólica ventricular izquierda reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%) y alto riesgo en las escalas de gravedad, como por ejemplo el TIMI Risk Score y la escala GRACE.

Momento de la intervención invasiva. Sigue siendo controvertido cuál es el momento óptimo entre el ingreso hospitalario y la evaluación invasiva. En el estudio ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off) los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento antitrombótico durante 3 a 5 días o 6 horas antes del procedimiento invasivo. El objetivo primario compuesto por muerte o infarto

de miocardio a los 30 días fue más frecuente en el grupo del intervencionismo diferido frente al precoz (11,6% frente al 5,9%; $p=0,04$), siendo la incidencia de “hemorragia mayor” similar en ambos grupos (3,9% frente al 3,0%) (134). Contrariamente a estos hallazgos, en el estudio ICTUS, a pesar de una mortalidad anual similar en ambos grupos, 2,5%, la incidencia acumulada de infarto de miocardio en el primer año fue un 50% mayor con la estrategia invasiva precoz y sistemática (15% frente al 10%; $p=0,005$) (130). Adelantar el cateterismo también se asoció a un peor resultado clínico en el estudio FRISC-II y en los registros GRACE y CRUSADE (Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) (135-137).

I.3.2.2. Infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST (IAMEST).

Numerosos estudios clínicos han comparado las diferentes pautas de tratamiento fibrinolítico entre sí (68, 138-144), así como, estas pautas con el intervencionismo coronario percutáneo (139, 145-150). Sin embargo, muchos de estos estudios excluyeron a los pacientes ancianos de 75 o más años.

I.3.2.2.1. Tratamiento fibrinolítico. Las comparaciones por subgrupos de edad en diferentes estudios y registros han demostrado que el tratamiento fibrinolítico, comparado con placebo, reduce la mortalidad en el subgrupo de los ancianos (151-153). El Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group demostró una mayor reducción absoluta y relativa de la mortalidad en los pacientes ancianos (75 o más años) tratados con fibrinolíticos que la de los pacientes menores de dicha edad (154, 155).

Complicaciones del tratamiento fibrinolítico. La hemorragia intracraneal y el ictus no hemorrágico son complicaciones graves de la fibrinólisis que aumentan con la edad. Sin embargo, estas complicaciones son raras en los estudios poblacionales (1,5% en la población global y 2,9% en los mayores de 85 años) (156). En realidad, el ictus no fatal no aumenta llamativamente con la edad, aunque la mayoría de los ancianos con hemorragia intracraneal fallece (157). Por otro lado, la edad y la comorbilidad son factores de riesgo para la hemorragia intracraneal y el ictus. La hemorragia intracraneal se asocia a bajo peso corporal (menos de 70 kg), tensión arterial diastólica elevada (mayor o igual a 95 mmHg) y traumatismo craneal reciente, mientras que, el ictus no hemorrágico se asocia a fibrilación auricular, diabetes y enfermedad cerebrovascular previa (158). Brass et al. evidenciaron que la edad, peso, tensión arterial, ictus previo, raza negra, género femenino y el exceso de anticoagulación con un *International Normalized Ratio* (INR) mayor o igual a 4, fueron predictores independientes de hemorragia intracraneal en los pacientes tratados con fibrinolíticos (159). Algunos de estos factores aumentan con la edad y son frecuentes en la población general. Además, determinados agentes fibrinolíticos (activador tisular del plasminógeno o t-PA) han mostrado una mayor proporción de hemorragias intracraneales en algunos estudios (138, 159-162). En el estudio GUSTO-I, el beneficio clínico neto fue mayor con t-PA que con estreptoquinasa en los pacientes menores de 84 años, pero la estreptoquinasa tuvo mejores resultados a partir de los 85 años (156). En el estudio ASSENT-2 (*Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic*), la tenecteplasa se asoció con una menor proporción de hemorragia intracraneal (1,1% frente al 3,0%) comparado con el t-PA en el subgrupo de 75 o más años (163). Otros estudios han demostrado que dosis más bajas de heparina no fraccionada puede reducir la hemorragia intracraneal asociada al tratamiento fibrinolítico en los ancianos (141, 164).

Otras de las complicaciones del tratamiento fibrinolítico es la rotura de pared libre. El registro PPRIMM75 (Primer Infarto de Miocardio en Mayores de 75 años) mostró que la principal causa de muerte en los pacientes tratados con fibrinolíticos fue la rotura de pared libre, mientras que, a los pacientes que se les realizó angioplastia primaria o bien no se les realizó ningún tratamiento de revascularización, la mayoría fallecieron en shock cardiogénico (165).

Pautas de tratamiento con dosis bajas de fibrinolítico. Se ha investigado la administración conjunta de dosis reducidas de fibrinolíticos y fármacos antiplaquetarios con la esperanza de disminuir los riesgos del tratamiento. En el estudio GUSTO-V (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes), la administración conjunta de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa con dosis reducidas de fibrinolíticos no redujo la mortalidad. Los pacientes ancianos (75 o más años) que recibieron dosis completas de reteplasa tuvieron una mortalidad a los 30 días similar a aquellos que recibieron la mitad de dosis de reteplasa junto con dosis completas de abciximab (18,3% frente al 17,9%; $p=0,83$), sin embargo, la aparición de hemorragia intracraneal fue el doble en el grupo que recibió la mitad de dosis de reteplasa más el abciximab (1,1% frente al 2,1%; $p=0,07$) (143). De hecho, aunque la administración de abciximab más la mitad de dosis de reteplasa en los pacientes menores de 70 años se asoció con un riesgo más bajo de hemorragia intracraneal que con dosis completas de reteplasa, este riesgo fue mayor en los pacientes de 70 o más años (166). En el estudio ASSENT-3, la mortalidad a los 30 días fue más elevada en el grupo que se le administró la mitad de dosis de tenecteplasa junto con abciximab (22,3% frente al 15,9% para el grupo que se le administró tenecteplase más heparina no fraccionada y 15,6% para el grupo que se le administró tenecteplase más enoxaparina). La aparición de “hemorragia mayor” también fue más elevada en el grupo

que se le administró la mitad de dosis de tenecteplasa más abciximab (4,4% frente al 2,2% para el grupo que se le administró tenecteplasa más heparina no fraccionada y 3,0% para el grupo que se le administró tenecteplasa más enoxaparina) (142). Por tanto, se puede concluir diciendo que en cuanto a seguridad y eficacia el tratamiento con inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa asociado a dosis reducidas de fibrinolíticos no ha mostrado ser favorable, particularmente en los pacientes de 75 o más años.

I.3.2.2.2. Intervencionismo coronario percutáneo (ICP) comparado con el tratamiento fibrinolítico. Son pocos los estudios que comparan el ICP primario con el tratamiento fibrinolítico y, además, que engloben a un número adecuado de pacientes ancianos. Algunos subanálisis de pacientes aleatorizados a ICP primario o tratamiento fibrinolítico sugieren que el ICP es la mejor estrategia para los pacientes ancianos. El estudio PAMI-I (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), publicado en 1993, aleatorizó a los pacientes a ICP inmediato o tratamiento fibrinolítico con t-PA. De los 395 pacientes de dicho estudio, el 38% tenían 65 o más años y el 20,5% tenían 70 o más años (145). En el subgrupo de edad de los mayores de 65 años, el ICP se asoció con un menor porcentaje del objetivo compuesto por muerte o infarto de miocardio (8,6% frente al 20,0%; $p=0,048$) (167). El estudio GUSTO-IIb (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes) también mostró una fuerte tendencia hacia una mortalidad a los 30 días más baja con el ICP comparado con el tratamiento fibrinolítico en los pacientes ancianos (mayores o igual a 70 años) (139). El estudio DANAMI-2 (Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) comparó el ICP realizado en las primeras 2 horas desde el inicio de los síntomas con el tratamiento con t-PA en 1.572 pacientes con IAMEST. De nuevo, el ICP se asoció con

una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días, el infarto de miocardio o el ictus en comparación con el tratamiento con t-PA en la población global y en los ancianos (mayores de 63 años), con una odds ratio para el ICP frente al t-PA de 0,53; IC95% de 0,36 a 0,90 (149).

Tres pequeños estudios se diseñaron específicamente para valorar el tratamiento fibrinolítico o el ICP en los pacientes ancianos con IAMEST. El primer estudio aleatorizó a pacientes mayores de 75 años (n=87) a ICP frente a estreptoquinasa. Los pacientes tratados con ICP tenían una menor mortalidad, infarto de miocardio o ictus a los 30 días (9% frente al 29%; p=0,01) (168). En otro estudio, en el que se aleatorizó a pacientes de 70 o más años (n=130) a tratamiento mediante ICP (con implantación de stent) o a fibrinólisis con t-PA, no mostró diferencias en la mortalidad a los 6 meses pero se precisó una significativa menor proporción de procedimientos de revascularización en los pacientes a los que se les realizó un ICP (9% frente al 61%; p=0,001) y una menor proporción en la incidencia del objetivo compuesto por muerte, infarto de miocardio o revascularización (29% frente al 93%; p=0,001) (149). El estudio Senior PAMI aleatorizó a los pacientes de 70 o más años (n=481) que se presentaron con menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas a ICP frente a tratamiento fibrinolítico. Este estudio mostró un resultado favorable al ICP, con una reducción no significativa de la mortalidad o ictus no fatal del 36% (11,3% frente al 13%; p=0,57) y una reducción significativa de la mortalidad, ictus o reinfarto del 55% (11,6% frente al 18%; p=0,05). No se encontraron diferencias entre ambas estrategias de reperfusión en un pequeño subgrupo de pacientes de 80 o más años (169).

En un metanálisis de 10 estudios realizados entre 1985 y 1995 que englobaba a un total de 2.606 pacientes se demostró una superioridad del ICP sobre el tratamiento fibrinolítico con una menor mortalidad a los 30 días (4,4% frente al 6,5%; p=0,02) y el

ictus (0,7% frente al 2%; $p=0,007$) (170). Una revisión de 23 estudios, que comparaban el ICP frente al tratamiento fibrinolítico y con un seguimiento de 6 a 18 meses, también encontró una superioridad del ICP sobre el tratamiento fibrinolítico respecto a una menor incidencia de mortalidad, reinfarto, ictus y hemorragia intracraneal (150). Los investigadores del PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) analizaron 11 estudios desarrollados entre 1989 y 1996 que englobaron a una población total de 2.635 pacientes aleatorizados a ICP frente al tratamiento fibrinolítico (171). En este estudio el ICP redujo la mortalidad a los 30 días en mayor proporción que el tratamiento fibrinolítico en el subgrupo de edad mayor de 70 años ($n=640$). Los investigadores del PCAT-2 aumentaron la población analizada al incluir 22 estudios. Los resultados concluyeron que había un beneficio con el ICP si el paciente llevaba dos horas de evolución desde el inicio de los síntomas o si el paciente tenía 65 o más años. Un subanálisis encontró que el beneficio en la mortalidad absoluta con el ICP aumentaba con la edad, desde un 1% a los 65 años hasta el 6,9% en los mayores de 85 años (172).

El tiempo de evolución de los síntomas y la ausencia de disponibilidad de ICP en algunos centros hospitalarios da lugar, a menudo, a que se trasladen los pacientes a otros centros hospitalarios con disponibilidad de ICP. El estudio PRAGUE-2 (Primary Angiography in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis-2) no encontró diferencias en cuanto a mortalidad/infarto de miocardio con el ICP o el tratamiento fibrinolítico (estreptoquinasa) cuando los pacientes fueron tratados en las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas (7,4% frente al 7,3%) (173). En el estudio CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) se acortó este intervalo a 2 horas y encontró que el tratamiento fibrinolítico tenía una ventaja en cuanto a la mortalidad sobre el ICP (2,2% frente al 5,7%; $p=0,058$) (174), ventaja que se

mantuvo a los 5 años de seguimiento (5,8% frente al 11,1%; HR 0,5; IC95% 0,25-0,97; $p=0,04$) (175). No obstante, el estudio BRAVE-2 (Beyond 12 Hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation) demostró que con el ICP realizado de forma diferida, a los pacientes que se presentaban con IAMEST de más de 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas, se obtenía el beneficio de un menor tamaño del infarto (176). El hecho de que el tratamiento tardío muestre un mayor beneficio del ICP es importante en los pacientes ancianos, dado que éstos a menudo acuden para recibir atención médica de forma tardía. En resumen, aunque en las primeras horas de la fase aguda el tratamiento fibrinolítico posee un beneficio por la reperfusión precoz, la relación riesgo/beneficio cambia según el momento en que se realice la fibrinólisis y el riesgo inherente al paciente. De esta forma, los pacientes ancianos de alto riesgo (que se presentan con shock cardiogénico o con más de tres horas desde el inicio de los síntomas) deberían ser trasladados lo antes posible a un centro hospitalario con disponibilidad de ICP. También, deberían ser trasladados aquellos ancianos con contraindicaciones al tratamiento fibrinolítico, en especial si el tiempo puerta-balón es menor de 90 minutos.

La mortalidad de los pacientes con IAMEST que presentan shock cardiogénico es elevada a pesar del tratamiento revascularizador (177-179). Probablemente, el reducido número de pacientes de 75 o más años ($n=56$) del estudio SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK?) contribuyó a la ausencia de beneficio con la revascularización (180). Sin embargo, a pesar de que los pacientes de 75 o más años incluidos en el registro europeo sometidos a revascularización precoz ($n=277$), dentro de las primeras 18 horas desde la instauración del shock, tuvieron una mortalidad superior al 50%, ésta fue notablemente menor que la de los no sometidos al ICP ($n=233$) (riesgo relativo 0,46; IC95% 0,28-0,75) (181). Este

beneficio de la revascularización precoz en los pacientes ancianos ocurre en aquel grupo seleccionado que se encuentran en peor situación clínica (182).

Algunos estudios observacionales han sugerido que el tratamiento fibrinolítico en los pacientes ancianos pudiera ser perjudicial (183-185). En el registro GRACE, a los pacientes de 70 o más años ($n=2.795$) que se les realizó el ICP frente al tratamiento fibrinolítico tuvieron una menor mortalidad y una menor proporción de reinfarto (186). Entre los 20.683 pacientes de 65 o más años de la base de datos del Cooperative Cardiovascular Project, el ICP se asoció con un modesto beneficio de la mortalidad a corto y largo plazo frente al tratamiento fibrinolítico (187). El beneficio sobre la mortalidad anual favoreció fuertemente al ICP (14,4% frente al 17,6%; $p=0,001$) entre los pacientes seleccionados.

Los datos referidos hasta aquí hacen referencia fundamentalmente a las evidencias disponibles antes de finalizar el año 2007, fecha de cierre del presente estudio. No obstante, no podemos eludir nuestra impresión actual que, con los datos que disponemos en la actualidad y dado el alto riesgo de los pacientes con edad avanzada, el ICP puede tener un mayor beneficio frente a la fibrinólisis, siempre y cuando se cumplan unas rigurosas exigencias (188). Por otro lado, como se ha dicho, la fibrinólisis realizada en las dos primeras horas consigue una supervivencia a corto y largo plazo similar al ICP (174, 175), lo que permite considerar adecuadas las recomendaciones actuales del tratamiento del IAMEST en las que no se establece que la edad avanzada constituya, por sí misma, una contraindicación para la fibrinólisis ni una preferencia para el ICP (189).

I.3.2.2.3. Intervencionismo coronario percutáneo asociado a la implantación de stent y a la administración de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa. Otros estudios analizan el resultado a corto y largo plazo de la administración de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa y la implantación de los stent durante el ICP. En este sentido, el estudio CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), que englobó a 2.082 pacientes (el 13,1% fueron mayores de 75 años), evidenció que la mortalidad en los mayores de 75 años fue superior a la de los menores de 55 años tanto a los 30 días (4,8% frente al 0,8%; $p < 0,001$) como al año (11,1% frente al 1,6%; $p < 0,001$), independientemente de la modalidad de reperfusión. Cuando se compara la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con la implantación de stent en pacientes de 65 o más años, la implantación de stent necesitó con menor frecuencia revascularización por isquemia recurrente en los 30 primeros días (5,8% frente al 1,4%; $p = 0,002$) y se asoció menos frecuentemente a trombosis subaguda (1,9% frente al 0%; $p = 0,008$), un mejor resultado que se mantuvo al año. En cuanto a la utilización rutinaria del abciximab, aunque es segura, no se tiene un beneficio claro de su utilización en los ancianos (190). En cambio, en los pacientes mayores de 75 años ($n = 143$) incluidos entre los 1.683 de la población total del estudio Zwolle-6, todos aleatorizados a ACTP frente a la implantación de stent, no se observó beneficio en cuanto a la mortalidad anual, así como, en el reinfarto, revascularización por isquemia y eventos cardíacos adversos mayores (191).

I.3.2.2.4. ACTP primaria comparada con el tratamiento conservador. Hay varios estudios que aunque engloban a pocos pacientes intentan analizar los resultados de la ACTP primaria frente a una actitud conservadora en los pacientes ancianos. En un

estudio con 120 pacientes de 80 o más años con IAM de bajo riesgo no se observó beneficio, durante un periodo de seguimiento de tres años, en el objetivo compuesto por todas las causas de muerte, muerte cardíaca, reinfarcto, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular (192). Otro estudio, que englobaba a 171 pacientes de 80 o más años, demostró un beneficio en la mortalidad a los 30 días en el grupo al que se le realizó ACTP primaria (30% frente al 54,1%; $p=0,003$), excepto en los que ingresaron en clase Killip IV. Además, en este estudio se observó que al grupo que se realizaba un tratamiento conservador evolucionaba con mayor frecuencia hacia una clase Killip superior en las primeras 24 horas (22,5% frente al 5,0%; $p<0,01$). La mortalidad a los 3 años seguía siendo significativamente más baja en el grupo al que se le realizó la ACTP primaria (28,6% frente al 47,1%; $p=0,0009$) (193). En otro estudio, en pacientes mayores de 75 años ($n=102$), se observó que la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente más baja a los que se les realizó ACTP primaria (2,0% frente al 15,4%; $p=0,04$). Además, aunque a los 30 días el objetivo compuesto por eventos cardíacos adversos mayores fue similar en ambos grupos, al año éstos fueron significativamente más bajos en el grupo de la ACTP primaria (21,3% frente al 45,2%; $p=0,029$) (194).

I.4. DISCRIMINACIÓN POR LA EDAD (“AGEISM”) EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

El término “ageism” en la literatura inglesa es un sustantivo que hace referencia a la discriminación por razones de edad (195) y, ocasionalmente, ha sido trasladado al castellano de forma prácticamente literal como “ageísmo” (196).

Esta discriminación por razones de edad se ha demostrado en múltiples patologías cardiovasculares como el IAM. Los estudios observacionales han

demostrado que los pacientes hospitalizados de edad muy avanzada reciben con menos frecuencia los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica en comparación con el resto de pacientes más jóvenes, a pesar de ser un grupo de alto riesgo y con un peor pronóstico (197-206). Algunos de estos estudios reclutaron a los pacientes antes de la publicación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la ACC/AHA de los años 1999 y 2000 (198-203). Por otro lado, los pacientes ancianos son un subgrupo de edad que habitualmente son poco representados en los estudios clínicos aleatorizados y, en otras ocasiones, incluso excluidos (207).

Aunque permanece sin estar claramente establecido si el denominado “ageism” constituye per se una causa de discriminación en la indicación de determinados tratamientos en el IAM, algunos estudios han enfatizado este hallazgo en el caso de la administración de aspirina (208-214), bloqueadores beta (208-216) y agentes fibrinolíticos (206, 208-212, 214, 217-223). Esta discriminación a los pacientes ancianos en cuanto al tratamiento del IAM podría explicar en parte las diferencias en cuanto al pronóstico con respecto al resto de pacientes más jóvenes.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

De acuerdo con todas las consideraciones anteriores, el propósito del presente estudio fue verificar la hipótesis de la existencia de diferencias en el tratamiento del infarto agudo de miocardio entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad. De forma empírica definimos a los pacientes de edad avanzada como aquellos de 80 o más años para su comparación con el resto de pacientes y satisfacer así los siguientes objetivos:

A. Objetivo principal:

1. Determinar las posibles diferencias entre los pacientes con un infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, atendiendo a su consideración como de edad avanzada o de menor edad, en cuanto al:
 - Tratamiento farmacológico.
 - Tratamientos de revascularización.

B. Objetivos secundarios:

1. Estudiar la evolución de los posibles cambios en la proporción de pacientes de edad avanzada que ingresan en nuestras Unidades de Cuidados Coronarios a lo largo del periodo 1997-2007.
2. Conocer las diferencias entre los pacientes de edad avanzada y el resto de pacientes en cuanto a:
 - Factores de riesgo y otros antecedentes.
 - Situación clínica al ingreso.
 - Complicaciones durante la hospitalización.
 - Mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria.
 - Proporción de pacientes sometidos al “tratamiento médico óptimo” durante la fase aguda del infarto de miocardio, considerando como tal la

administración conjunta de doble antiagregación, bloqueadores beta, IECA y/o ARA-II e hipolipemiantes.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

El presente estudio es observacional, prospectivo y longitudinal en el que se recogen todos los pacientes de cualquier edad ingresados consecutivamente con el diagnóstico de IAM, en las respectivas Unidades Coronarias de dos hospitales de la Región de Murcia: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital Santa María del Rosell. Se excluyeron a los pacientes con un IAM ocurrido periprocedimiento de revascularización coronaria, quirúrgico o ICP. El periodo de estudio comprende 10 años, desde Octubre de 1997 a Octubre de 2007.

III.2. RECOGIDA DE DATOS.

Los datos recogidos fueron obtenidos al ingreso mediante la entrevista con los pacientes y/o con sus familiares o testigos del episodio si se disponía de su presencia. Los antecedentes personales fueron confirmados mediante la revisión de la historia clínica o informes previos cuando existía un antecedente de ingreso. Los datos relativos al momento del inicio de los síntomas y otros aspectos relativos a una primera atención extrahospitalaria y/o en un Servicio de Urgencias fueron recogidos en todos los casos para ser contrastados o resolver posibles contradicciones con los datos obtenidos. Con este fin, se recogió cualquier registro de asistencia documentado emitido por los Servicios de Emergencias del 112 y/o 061 o los Servicios de Urgencias de los distintos hospitales que atendieron a los pacientes.

De forma prospectiva se rellenó un formulario de recogida de datos (anexo) que incluyó variables demográficas, antecedentes personales (incluidos los factores de riesgo cardiovascular y presencia de otras comorbilidades), retraso al ingreso desde el inicio de los síntomas, datos relativos a la situación clínica al ingreso, características del

electrocardiograma inicial, tratamientos administrados, procedimientos realizados, y complicaciones presentadas durante la hospitalización y primer año, incluida la mortalidad. Los datos recogidos, con respecto al tratamiento administrado, se referían a los siguientes aspectos:

- Tratamiento farmacológico hospitalario que incluía: aspirina, antiarrítmicos (cualquiera de ellos), ticlopidina o clopidogrel, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, bloqueadores beta (orales o intravenosos), nitratos (orales o intravenosos), IECA y/o ARA-II, heparina (sódica o de bajo peso molecular), diuréticos (de asa o antagonistas del receptor de aldosterona), hipolipemiantes, digitálicos, fármacos inotrópicos, bloqueadores de los canales de calcio, acenocumarol, bloqueadores alfa, insulina y antidiabéticos orales.
- Tratamientos de reperfusión que incluía tanto a la fibrinólisis como al ICP primario, con sus tiempos (en minutos) de realización desde el momento del inicio de los síntomas. Además, se recogió a los pacientes a los que con un IAMSEST se les realizó una coronariografía con intervencionismo coronario y el tiempo (en días) que se difirió en realizarse desde el momento en que fueron ingresados.

Se consideró el *antecedente de insuficiencia cardiaca* de acuerdo con la situación funcional según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) cuando éste era mayor de I. Se consideró *insuficiencia renal* cuando el valor de creatinina plasmática, inmediata o previa al ingreso, era igual o mayor de 2 mg/dL o el paciente se encontraba en programa de hemodiálisis. El índice de masa corporal (IMC) fue obtenido mediante el cálculo: peso (en kg) / altura² (en metros). Fueron

considerados *obesos* los pacientes con un IMC mayor de 30 kg/m². La presencia de *insuficiencia cardiaca al ingreso o durante la hospitalización* se estableció de acuerdo con los criterios de Killip y Kimball (224). Se consideró el *índice de comorbilidad de Charlson* teniendo en cuenta todos sus apartados a excepción de la demencia, las conectivopatías, las úlceras, la hepatopatía moderada, la hemiplejía, la leucemia, el linfoma y el sida (225).

Se consideró *presentación clínica típica* cuando los pacientes presentaron presión retroesternal o pesadez (angina) que se irradiaba hacia el brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula y de carácter intermitente o persistente. Además, se podía acompañar de otras manifestaciones como diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea y síncope.

Se consideraron *complicaciones mecánicas* a la comunicación interventricular por rotura septal, rotura de pared libre, rotura de los músculos papilares e insuficiencia mitral aguda por disfunción de los músculos papilares. Se consideraron *complicaciones hemorrágicas mayores* a las hemorragias cerebrales y a las de cualquier otra localización (del aparato digestivo, retroperitoneales, taponamiento cardiaco) causante de deterioro hemodinámico y/o necesidad de transfusión de sangre total o hemoderivados. Las *complicaciones hemorrágicas menores* incluyeron al hematoma del punto de punción, pseudoaneurisma en el punto de punción y a cualquier otra hemorragia de escasa cuantía y ausencia de compromiso hemodinámico. En cuanto a la *mortalidad*, ésta se definió como *hospitalaria o intrahospitalaria* a la ocurrida durante el ingreso, *precoz* a la ocurrida en las primeras 24 horas desde el ingreso, *extrahospitalaria* a la ocurrida una vez el paciente fue dado de alta del hospital y *mortalidad anual* a la mortalidad total acumulada a lo largo del primer año.

Se consideró que un paciente recibió “*tratamiento médico óptimo*” cuando éste recibió la administración en la fase aguda del infarto de miocardio de: doble antiagregación, bloqueadores beta, IECA y/o ARA-II e hipolipemiantes (226). Se consideró *tiempo a la fibrinólisis* a los minutos transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento fibrinolítico y *tiempo a la ACTP* a los minutos transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la realización de un ICP primario. Se consideraron como *criterios de reperfusión*, tras la administración del tratamiento fibrinolítico, la resolución del segmento ST mayor del 50% a los 60-90 minutos, la aparición de arritmia sugestiva de reperfusión, específicamente ritmo idioventricular acelerado, y al alivio sustancial del dolor torácico. Se consideró *ICP primario* la realización de angioplastia y/o implantación de stent sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante y el *ICP de rescate* a aquel realizado ante la ausencia de criterios indirectos de reperfusión tras tratamiento fibrinolítico. La *estrategia intervencionista precoz* se definió como la realización de una coronariografía en las primeras 72 horas del episodio índice en los pacientes con un IAMSEST.

La variable de exposición en este estudio es la edad, que ha sido estudiada como variable dicotómica (ser o no mayor de 80 años) y como variable continua. La variable de exposición ha sido controlada por otras variables que hacían referencia a los antecedentes personales (Diabetes Mellitus, insuficiencia renal crónica, etc.) y a la situación clínica al ingreso (clase Killip, frecuencia cardíaca, etc.).

Se realizó un seguimiento durante un periodo de un año tras el ingreso hospitalario a todos los pacientes. Dicho seguimiento se realizó mediante revisión de la historia clínica y/o entrevista telefónica llevada a cabo siempre por un facultativo. En caso de no poder establecer contacto telefónico se procedió a enviar una carta por correo

y, en último extremo, se realizó una visita a su domicilio. Las variables recogidas se detallan en el anexo.

Los términos pacientes de edad avanzada y octogenarios serán utilizados indistintamente, en virtud de una mayor concisión y una lectura más fluida.

III.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE IAM EN EL PRESENTE ESTUDIO.

El diagnóstico de IAM se realizó ante la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) dolor torácico de características isquémicas de más de 20 minutos de duración; 2) elevación de la fracción MB de la creatincinasa sérica (CK[MB]) al doble de su rango normal y 3) cambios en el electrocardiograma (ECG) de ingreso compatibles con isquemia activa o necrosis miocárdica establecida según los criterios establecidos (227):

A. Isquemia miocárdica que puede progresar a IAM:

Pacientes con elevación del segmento ST:

Nueva o presumiblemente nueva elevación del segmento ST desde el punto J en dos o más derivaciones contiguas, del orden de 0,2 mV en V₁-V₃ y 0,1 mV en el resto.

Pacientes sin elevación del segmento ST:

Infradesnivelación del segmento ST.

Anormalidades aisladas en la onda T.

B. Cambios electrocardiográficos en el IAM establecido:

Alguna onda Q de V₁-V₃.

Onda Q mayor o igual a 30 milisegundos en I, II, aVL, aVF, V₄, V₅
o V₆

Los cambios en la onda Q deben estar presentes en al menos dos derivaciones contiguas e igual o mayor de 1 mm de profundidad.

De cara a las estrategias de tratamiento, se consideró IAMEST cuando, además de la elevación de los biomarcadores con o sin la presentación de los criterios clínicos de isquemia miocárdica, el ECG inicial presentaba elevación persistente del segmento ST (según se ha descrito previamente), o bien, ante la existencia de bloqueo de rama izquierda presumiblemente de nueva aparición. Se consideró IAMSEST cuando, además de la elevación de los biomarcadores con o sin la presentación de los criterios clínicos, el ECG presentaba infradesnivelación del segmento ST, anormalidades aisladas en la onda T u ondas Q, o bien, ausencia de cambios en el ECG cuando se presentaban los síntomas.

III.3.1. ANÁLISIS DEL ELECTROCARDIOGRAMA.

Se realizó un registro electrocardiográfico de 12 derivaciones a todos los pacientes a su ingreso hospitalario y a su ingreso en la Unidad Coronaria. En aquellos casos con afectación inferior o dudosa localización se realizaron derivaciones precordiales derechas y posteriores, V_{3R} - V_{5R} y V_7 - V_9 , respectivamente. Los pacientes fueron considerados según los criterios del ECG inicial como con o sin elevación del segmento ST.

Los registros electrocardiográficos fueron fotocopiados a tamaño real para ser archivados y poder verificar o confirmar las mediciones habituales en análisis más dirigidos con posterioridad como, por ejemplo, con la finalidad de una medición ulterior “cegando” al observador la edad o género del paciente. En cada uno de los registros se

recogieron las siguientes variables: localización del infarto, frecuencia cardiaca, ritmo, duración del QRS, eje del QRS y presencia de bloqueos de rama o hemibloqueos.

III.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

III.4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Se describieron los pacientes en los apartados de antecedentes personales, características clínicas al ingreso, tratamiento farmacológico, tratamientos de reperfusión y complicaciones para toda la cohorte y para ambos grupos definidos por la edad (menores de 80 años, 80 o más años) según la naturaleza de cada una de las variables:

- Variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media o mediana según la distribución gaussiana o no de la variable) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico acompañando a la media y mediana, respectivamente).
- Variables cualitativas: resumidos como frecuencias absolutas y relativas (expresadas en porcentajes).

III.4.2. ANÁLISIS BIVARIADO.

Las características estudiadas fueron comparadas entre ambos grupos de edad mediante diferentes pruebas de contraste:

- Contraste de variables cuantitativas. Se realizó mediante una prueba paramétrica (t de Student para datos independientes) para variables con distribución gaussiana y mediante una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney) para variables con distribución no gaussiana.

- Contraste de variables cualitativas. Mediante pruebas de Ji cuadrado o el test exacto de Fisher en el hipotético caso de efectivos esperados inferiores a 5 en alguna de las casillas de las tablas de contingencia.

III.4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

El control de la posible confusión en las relaciones encontradas entre edad y los diferentes indicadores de resultado se realizó mediante dos tipos de modelos:

- Regresión logística no condicional para indicadores de resultado dicotómicos, estimando la odds ratio (OR) como medida de asociación.
- Regresión de Cox para el análisis de supervivencia intrahospitalaria y en el primer año, con el Hazard Ratio (HR) como medida de asociación.

En ambos tipos de indicadores se siguió un esquema de modelización similar:

- A. En un primer paso se introdujo la variable edad dicotómica (mayores de 80 años frente a menores de 80 años) como variable independiente única con el objetivo de obtener una estimación de la asociación no ajustada o “cruda”.
- B. Una vez obtenida la estimación no ajustada (mostrada como una primera fila independiente en las tablas de resultados), se fueron introduciendo aquellas variables explicativas que pudieran ser candidatas a ser factores de confusión en la relación edad-indicador de resultado. Las variables candidatas a formar parte de cada uno de los modelos fueron seleccionadas por el conocimiento previo (basado en la bibliografía sobre el tema) y la experiencia clínica. Se obviaron los criterios estadísticos automatizados como criterios de selección, en parte debido a que con el

gran tamaño de muestra analizado éstos serían poco operativos y podrían llegar a modelos finales poco compatibles con el conocimiento previo y/o la experiencia clínica en este tipo de pacientes.

Todas las asociaciones estimadas (OR, HR) fueron acompañadas por sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

III.4.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.

III.4.4.1. Comprobación de posibles cambios en las estimaciones relacionados con el hospital participante y con el periodo de atención.

Se evaluaron las estimaciones ajustadas para cada indicador en dos estratos, según el hospital en el que fue atendido y dado de alta cada paciente (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca u Hospital Santa María del Rosell).

También se tuvo en cuenta el periodo en el que se atendió al paciente. Se dividió la serie en tres periodos: antes de 2000, de 2001 a 2004 y a partir de 2004. Esta división se realizó teniendo en cuenta la fecha de publicación de las principales guías de práctica clínica sobre el manejo terapéutico del IAM: en el año 2000 se publicaron las guías de práctica clínica del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (23) y en 2004 las guías de práctica clínica del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (25).

III.4.4.2. Comprobación de efectos lineales de la edad respecto al tratamiento.

Comprobamos el efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir un tratamiento determinado mediante la introducción de la variable de forma continua en el modelo. El antilogaritmo del coeficiente indica el cambio en el riesgo (concretamente en la odds del riesgo) asociado a un incremento en un año de edad. El modelo lineal

asume que el cambio es el mismo a lo largo de todo el rango de edades (o sea, el cambio del riesgo es el mismo al pasar de 40 a 41 años que de 79 a 80 años).

La comprobación de la asunción de linealidad se realizó comparando dos modelos: uno con la edad como variable continua y otro con esta variable categorizada en decenios (también lo corroboramos con la variable en quinquenios). La verosimilitud de ambos modelos fue contrastada mediante un ratio de verosimilitudes (likelihood ratio test) que sigue una distribución de Ji cuadrado con un número de grados de libertad de $k-2$ (donde k es el número de categorías en la que se dividió la edad). Si este test arrojaba un resultado no significativo ($p>0,05$) se interpretó como que no podíamos descartar un posible efecto lineal de la edad sobre el riesgo de recibir un determinado tratamiento.

III.4.4.3. Comprobación de un posible efecto de confusión residual por un ajuste insuficiente de la comorbilidad.

Aunque los modelos multivariantes incluyeron aquellas variables independientes guiadas por el conocimiento y experiencia clínica actuales, siempre queda la posibilidad de que los modelos no sean lo suficientemente exhaustivos a la hora de recoger la comorbilidad asociada. Un defecto en este sentido podría conllevar un ajuste insuficiente en la relación edad-indicador de resultado, fenómeno conocido como confusión residual. Para explorar esta posibilidad se introdujo en todos los modelos un indicador de comorbilidad reconocido como el índice de Charlson cuya composición y forma de cálculo se han explicado previamente. Se compararon los efectos ajustados con y sin este índice de comorbilidad para cada uno de los indicadores analizados.

III.4.4.4. Comprobación de la homogeneidad de efectos estimados en relación a la clasificación de Killip y Kimball.

Comprobamos que las estimaciones realizadas para la edad en toda la cohorte eran homogéneas en dos estratos definidos por la clasificación funcional de Killip y Kimball: Killip grados I a III y Killip grado IV (pacientes en shock cardiogénico). La posible modificación de efecto se estimó introduciendo un término multiplicativo entre los términos categorizados correspondientes a la edad (mayores de 80 años frente a menores de 80 años) y la variable dicotómica de la clasificación de Killip y Kimball (Killip IV frente a Killip I-III). La presencia de interacción (heterogeneidad de efectos) se comprobó con la significación del término multiplicativo. Independientemente de la presencia o no de una interacción significativa se estimaron los efectos de la edad en ambos estratos definidos por la clasificación de Killip y Kimball.

IV. RESULTADOS

IV.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Durante el periodo de estudio ingresaron en las Unidades Coronarias de los dos hospitales un total de 5.572 pacientes con el diagnóstico de IAM. Algo más de la mitad (n=3.234; 58%) fueron atendidos en el Hospital Santa María del Rosell y el resto en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (n=2.338; 42%).

Se excluyeron los pacientes que ingresaron con un IAM originado durante la realización de un ICP quedándonos con un total de 5.521 pacientes, de los cuales 4.725 (85,6%) de menos de 80 años y 796 (14,4%) de 80 o más años (figura 1).

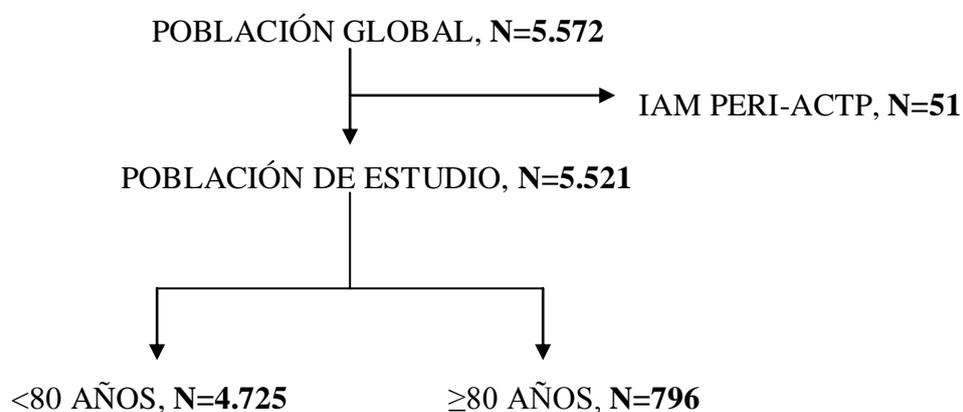


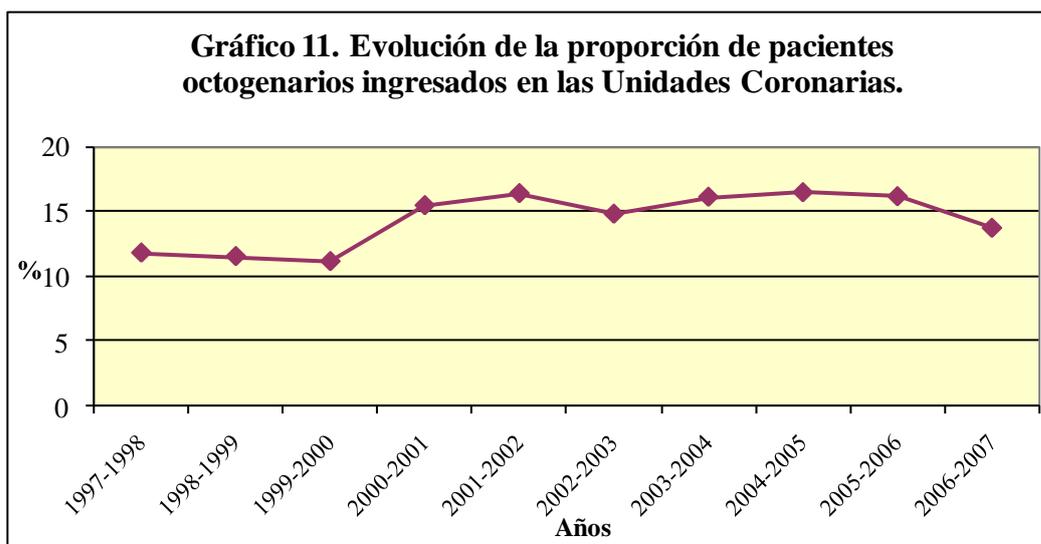
Figura 1: Selección de la población de estudio.

De los pacientes seleccionados para el estudio, el Hospital Santa María del Rosell aportó, con respecto al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, casi el doble de pacientes de 80 o más años (tabla 1).

Tabla 1. Pacientes aportados por cada hospital participante.

	Total	<80 años	≥80 años
H.U. Virgen de la Arrixaca, n (%)	2.290 (100)	2.022 (88,3)	268 (11,7)
H. Santa María del Rosell, n (%)	3.231 (100)	2.703 (83,7)	528 (16,3)

La proporción de pacientes octogenarios que ingresaron en ambas Unidades Coronarias creció entre los años 2000-2001, permaneciendo posteriormente estable dicha proporción a lo largo de los años siguientes, como se puede observar en el gráfico 11.



IV.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO: ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO.

En la población seleccionada para el estudio se observó que la proporción de mujeres fue más del doble en el grupo de los pacientes de edad avanzada que en los de menor edad (48% frente al 22,6%; $p < 0,001$). Los octogenarios presentaron con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial y diabetes mellitus, y más frecuentemente antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus e insuficiencia renal crónica, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas. Igualmente, estos pacientes recibían más frecuentemente algún tratamiento cardiovascular previo. Por el contrario, los octogenarios presentaron con menor frecuencia hipercolesterolemia, tabaquismo activo, obesidad y antecedentes

familiares de cardiopatía isquémica, siendo igualmente estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes personales.

	Total N=5.512	< 80 años N=4.725	≥80 años N=796	P
Edad (años), media±DE	65,6±12,5	62,7±11	82,9±3,5	...
Género femenino, n (%)	1.450 (26,3)	1.068 (22,6)	382 (48)	0,001
Hipertensión arterial, n (%)	3.017 (54,7)	2.525 (53,5)	492 (61,9)	0,001
Diabetes Mellitus conocida, n (%)	1.983 (36)	1.662 (35,2)	321 (40,4)	0,006
Hipercolesterolemia, n (%)	2.288 (41,7)	2.079 (44,2)	209 (26,4)	<0,001
Tabaquismo				
Activo, n (%)	1.953 (35,4)	1.910 (40,5)	43 (5,4)	0,001
Previo, n (%)	1.539 (27,9)	1.281 (27,2)	258 (32,4)	0,002
Tratamiento cardiovascular previo*, n (%)	2.719 (49,3)	2.240 (47,4)	479 (60,3)	<0,001
Angina previa, n (%)	2.552 (46,3)	2.195 (46,5)	357 (44,8)	0,39
Infarto de miocardio previo, n (%)	1.012 (18,3)	834 (17,7)	178 (22,4)	0,002
Insuficiencia cardiaca (NYHA>I), n (%)	1.360 (24,7)	1.032 (21,9)	328 (41,2)	<0,001
Insuficiencia renal crónica, n (%)	288 (5,2)	215 (4,6)	73 (9,2)	<0,001
Ictus previo, n (%)	498 (9,0)	398 (8,4)	100 (12,6)	<0,001
Arteriopatía periférica, n (%)	413 (7,5)	349 (7,4)	64 (8,1)	0,52
Índice masa corporal (kg/m²), media±DE	27,9±4,2	28,1±4,2	27±4	<0,001
Obesidad, n (%)	1.424 (26,3)	1.267 (27,3)	157 (20,3)	<0,001
Antecedentes familiares de CI, n (%)	1.435 (26,4)	1.328 (28,6)	107 (13,6)	<0,001

*Incluye cualquiera de los siguientes: antiagregantes plaquetarios, bloqueadores beta, bloqueantes del eje renina-angiotensina, diuréticos, digitálicos, nitratos, estatinas y/o bloqueadores de los canales de calcio. DE: desviación estándar. NYHA: New York Heart Association. CI: cardiopatía isquémica.

Con respecto a las características clínicas al ingreso, destaca que el grupo de los pacientes octogenarios se presentó con menor frecuencia con una clínica típica (76,9% frente al 87%; p<0,001), así como con un IAMEST. Por el contrario, estos pacientes

ingresaron con mayor retraso, se presentaron más frecuentemente con signos de insuficiencia cardiaca grados Killip II-III (34,9% frente al 20,1%) y con más del doble de frecuencia en shock cardiogénico (6,0% frente al 2,8%), $p < 0,001$ para ambas comparaciones. Respecto a algunas características del electrocardiograma inicial, los pacientes octogenarios presentaron mayor frecuencia cardiaca y en mayor proporción bloqueo completo de rama izquierda (10,2% frente al 5,4%; $p < 0,001$). La glucemia al ingreso fue mayor en los pacientes octogenarios (tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas al ingreso.

	Total N=5.512	<80 años N=4.725	≥80 años N=796	p
Presentación clínica típica, n (%)	4.718 (85,5)	4.107 (87)	611 (76,9)	<0,001
IAM con elevación del ST*, n (%)	4.252 (77,0)	3.704 (78,4)	548 (68,8)	<0,001
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	334 (6)	253 (5,4)	81 (10,2)	<0,001
Localización anterior, n (%)	1.906 (34,5)	1.654 (35,0)	252 (31,7)	0,07
Retraso al ingreso (minutos)[§]	120±180	120±170	130±194	<0,001
Clase Killip II-III, n (%)	1.227 (22,2)	949 (20,1)	278 (34,9)	<0,001
Clase Killip IV, n (%)	178 (3,2)	130 (2,8)	48 (6,0)	<0,001
Glucemia (mg/dL)[¶]	192±101	190±101	204±102	<0,001
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)[¶]	81±24	81±24	84±25	<0,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)[¶]	136±31	137±31	135±34	0,19
Tensión arterial diastólica (mmHg)[¶]	79±19	80±19	75±20	<0,001
Tensión arterial media (mmHg)[¶]	98±22	99±22	95±23	<0,001
Creatinfosfocinasa máxima (UI/L)[§]	902±1506	936±1522	798±1311	<0,001
CK[MB] máxima (ng/mL)[§]	93±167	95±170	84±153	0,011
Troponina T máxima (ng/mL)[§]	2,9±7,2	2,9±7,4	2,9±6,8	0,37

*Incluye el bloqueo de rama izquierda. [§]Datos expresados como mediana±intervalo intercuartílico.

[¶]Datos expresados como media±desviación estándar. IAM: infarto agudo de miocardio. CK[MB]: fracción MB de la creatincinasa.

IV.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICO Y DE REPERFUSIÓN EN LAS UNIDADES CORONARIAS.

En este apartado nos limitamos a reseñar las diferencias en los diversos tratamientos documentados mediante el análisis bivariado entre los pacientes octogenarios y los de menor edad.

IV.3.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

En cuanto al tratamiento farmacológico realizado en las Unidades Coronarias de ambos hospitales se pudo observar que al grupo de pacientes octogenarios se le administró con menor frecuencia aspirina, tienopiridinas, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, bloqueadores beta, nitratos, estatinas y anticoagulación con heparina sódica o de bajo peso molecular, aunque recibieron con mayor frecuencia anticoagulantes orales. Por el contrario, no se encontraron diferencias en cuanto a la administración de bloqueadores de los canales de calcio, IECA o ARA-II y los antagonistas del receptor de aldosterona. Además, los pacientes octogenarios recibieron con menor frecuencia el “tratamiento médico óptimo” (tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento farmacológico en las Unidades Coronarias.

	Total N=5.512	<80 años N=4.725	≥80 años N=796	P
Aspirina, n (%)	5.192 (94)	4.469 (94,6)	723 (90,8)	<0,001
Tienopiridinas				
Ticlopidina, n (%)	370 (6,7)	339 (7,2)	31 (3,9)	<0,001
Clopidogrel, n (%)	2.489 (45,1)	2.164 (45,8)	325 (40,8)	<0,001
Inhibidores glucoproteína IIb/IIIa, n (%)	1.278 (23,1)	1.164 (24,6)	114 (14,3)	<0,001
Doble antiagregación, n (%)	2.671 (48,4)	2.356 (49,9)	315 (39,6)	<0,001
Heparina Total, n (%)	3.870 (70,1)	3.362 (71,2)	508 (63,8)	<0,001
No fraccionada, n (%)	820 (14,9)	743 (15,7)	77 (9,7)	<0,001
Bajo peso molecular, n (%)	3.050 (55,2)	2.619 (55,4)	431 (54,1)	<0,001
Anticoagulantes orales, n (%)	105 (1,9)	82 (1,7)	23 (2,9)	0,027
Bloqueadores beta, n (%)	3.662 (66,3)	3.304 (69,9)	358 (45)	<0,001
Nitratos, n (%)	4.413 (79,9)	3.826 (81)	587 (73,7)	<0,001
Bloqueadores de los canales de calcio, n (%)	249 (4,5)	213 (4,5)	36 (4,5)	1
IECA y/o ARA-II, n (%)	3.834 (69,4)	3.267 (69,1)	567 (71,2)	0,24
Inhibidores receptor de aldosterona, n (%)	132 (2,4)	118 (2,5)	14 (1,8)	0,21
Estatinas, n (%)	3.456 (62,6)	3.071 (65)	385 (48,4)	<0,001
Tratamiento médico óptimo, n (%)	1.389 (25,2)	1.263 (26,7)	126 (15,8)	<0,001

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

IV.3.2. TRATAMIENTOS DE REPERFUSIÓN.

En cuanto al tratamiento de reperfusión mediante fármacos fibrinolíticos, sólo se hace referencia a su utilización sistémica y no se considera en este apartado la administración intracoronaria que a bajas dosis se pudiera haber administrado, ocasionalmente, como tratamiento coadyuvante al ICP. Con esta consideración, el tratamiento fibrinolítico se administró en una menor proporción a los pacientes octogenarios, aunque la diferencia con los más jóvenes tendió pero no alcanzó la

significación estadística (43,4% frente al 47,4%; $p=0,09$). Sin embargo, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que se administró la fibrinólisis, lo que hemos denominado como “tiempo a fibrinólisis”, fue más prolongado en el grupo de pacientes octogenarios. Si como se ha establecido, el beneficio de la fibrinólisis se produce en las primeras 12 horas consideradas desde el inicio de los síntomas hasta un primer contacto médico capaz de proveer una terapia de reperfusión, ambos grupos presentaron un similar porcentaje de pacientes que ingresaron con un periodo superior a dicho tiempo (22,7% frente al 20,4%; $p=0,34$) y, por tanto, no recibieron el tratamiento fibrinolítico. Asimismo, los criterios indirectos de reperfusión se evidenciaron menos frecuentemente en el grupo de pacientes octogenarios, a pesar de lo cual, se les realizó con menor frecuencia un ICP de rescate (12% frente al 32,1%; $p<0,001$) (tabla 5).

Respecto a la revascularización mediante ICP primario, ambos grupos de pacientes fueron sometidos en similar proporción a dicho procedimiento (25,7% frente al 27%; $p=0,52$). De forma similar a lo observado en los pacientes sometidos a fibrinólisis, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se realizó el ICP primario, lo que hemos denominado “tiempo a la ACTP”, fue más prolongado en el grupo de pacientes mayores de 80 años (tabla 5).

Respecto a la revascularización coronaria quirúrgica durante la hospitalización del IAMEST, ésta solamente se llevó a cabo en 52 pacientes (1,4%) menores de 80 años, con una mediana desde el día del ingreso de 6 días. Llamativamente, en ningún caso se realizó en el grupo de pacientes octogenarios, por lo que las diferencias con los más jóvenes es significativa (2,4% frente al 0%; $p<0,001$) (tabla 5).

Tabla 5. Tratamientos de reperfusión en el IAM con elevación persistente del segmento ST.

	Total N=4.252	<80 años N=3.704	≥80 años N=548	P
Fibrinólisis, n (%)	1.992 (46,8)	1.754 (47,4)	238 (43,4)	0,09
Minutos a fibrinólisis[§]	135±137	130±130	160±145	<0,001
Retraso >12 horas, n (%)	466/2.252 (20,7)	396/1.944 (20,4)	70/308 (22,7)	0,34
No reperfusión, n (%)	629/1.965 (32,0)	536/1.731 (31,0)	93/234 (39,7)	0,007
ICP de rescate, n (%)	181/622 (29,1)	170/530 (32,1)	11/92 (12,0)	<0,001
ICP tras fibrinólisis, n (%)	540/1.988 (40,5)	512/1.333 (43,0)	28/141 (19,9)	<0,001
ICP primario, n (%)	1.142 (26,9%)	1.001 (27,0%)	141 (25,7%)	0,52
Minutos a ACTP[§]	180±160	180±160	210±160	0,012
Revascularización quirúrgica, n (%)	52 (1,2%)	52 (1,4%)	0	0,005
Tiempo (días)[§]	6±15,5	6±15,5

IAM: infarto agudo de miocardio. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

[§]Datos expresados como mediana±intervalo intercuartílico.

En el caso del IAMSEST, a los pacientes octogenarios se les realizó coronariografía con intervencionismo coronario en menos de la mitad de los casos que al grupo de pacientes más jóvenes (26,8% frente al 56,4%; $p < 0,001$). En cambio, no se observaron diferencias entre ambos grupos de edad cuando la coronariografía e intervencionismo coronario se realizó en las primeras 72 horas (lo que podríamos considerar “estrategia intervencionista precoz”). Al igual que en el IAMEST, sólo en el caso de los pacientes menores de 80 años se les realizó una revascularización quirúrgica en la fase aguda, con una mediana de a los 9 días desde el inicio del cuadro (tabla 6).

Tabla 6. Tratamientos de reperfusión en el IAM sin elevación del segmento ST.

	Total N=1.254	<80 años N=1.009	≥80 años N=245	P
Coronariografía con ICP, n (%)	637 (50,6)	571 (56,4)	66 (26,8)	<0,001
Intervencionismo precoz, n (%)	278/637 (43,6)	248/571 (43,4)	30/66 (45,5)	0,79
Revascularización quirúrgica, n (%)	33 (2,6)	33 (3,3)	0	0,004
Tiempo (días)[§]	9±16	9±16

IAM: infarto agudo de miocardio. ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

[§]Datos expresados como mediana±intervalo intercuartílico.

IV.4. COMPLICACIONES HOSPITALARIAS Y MORTALIDAD.

Las complicaciones ocurridas tras el IAM fueron, en general, más frecuentes en el grupo de los pacientes mayores de 80 años, especialmente la presencia de bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico, complicaciones mecánicas, ictus isquémico y complicaciones hemorrágicas menores. Sin embargo, este grupo de pacientes presentó con menor frecuencia angina post-infarto y reinfarto, y una menor tendencia a presentar fibrilación ventricular (4,8% frente al 6,5%; p=0,06). La aparición de complicaciones hemorrágicas mayores fue similar en ambos grupos (tabla 7).

Tabla 7. Complicaciones durante la hospitalización.

	Total N=5.521	<80 años N=4.725	≥80 años N=796	P
Bloqueo de rama, n (%)	938 (17)	733 (15,7)	205 (25,8)	<0,001
Derecha, n (%)	580 (10,5)	461 (9,8)	119 (14,9)	<0,001
Izquierda, n (%)	358 (6,5)	272 (5,8)	86 (10,8)	<0,001
Arritmias, n (%)	1.554 (28,1)	1.237 (26,2)	317 (39,8)	<0,001
Bloqueo auriculoventricular, n (%)	658 (11,9)	514 (10,9)	144 (18,1)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	795 (14,4)	590 (12,5)	205 (25,8)	<0,001
Taquicardia supraventricular, n (%)	143 (2,6)	109 (2,3)	34 (4,3)	0,001
Taquicardia ventricular sostenida, n (%)	188 (3,4)	161 (3,4)	27 (3,4)	0,98
Fibrilación ventricular, n (%)	345 (6,2)	307 (6,5)	38 (4,8)	0,06
Insuficiencia cardiaca congestiva, n (%)	1.726 (31,3)	1.330 (28,1)	396 (49,7)	<0,001
Shock cardiogénico, n (%)	1.179 (21,3)	907 (19,2)	272 (34,2)	<0,001
Ictus isquémico, n (%)	76 (1,4)	59 (1,3)	17 (2,1)	0,046
Complicaciones isquémicas, n (%)	560 (10,2)	496 (10,6)	64 (8,2)	0,039
Angor post-infarto, n (%)	454 (8,3)	397 (8,5)	57 (7,3)	0,035
Reinfarto, n (%)	106 (1,9)	99 (2,1)	7 (0,9)	0,021
Complicaciones mecánicas, n (%)	153 (2,8)	109 (2,3)	44 (5,5)	<0,001
Complicación hemorrágica mayor, n (%)	178 (3,2)	145 (3,1)	33 (4,1)	0,11
Complicación hemorrágica menor, n (%)	136 (2,5)	102 (2,2)	34 (4,3)	<0,001
Pericarditis, n (%)	234 (4,2)	206 (4,4)	28 (3,5)	0,28

De igual manera, el grupo de pacientes mayores de 80 años presentó una mayor mortalidad precoz, en las primeras 24 horas, así como intrahospitalaria, a los 30 días y al año (gráfico 12 y tabla 8).

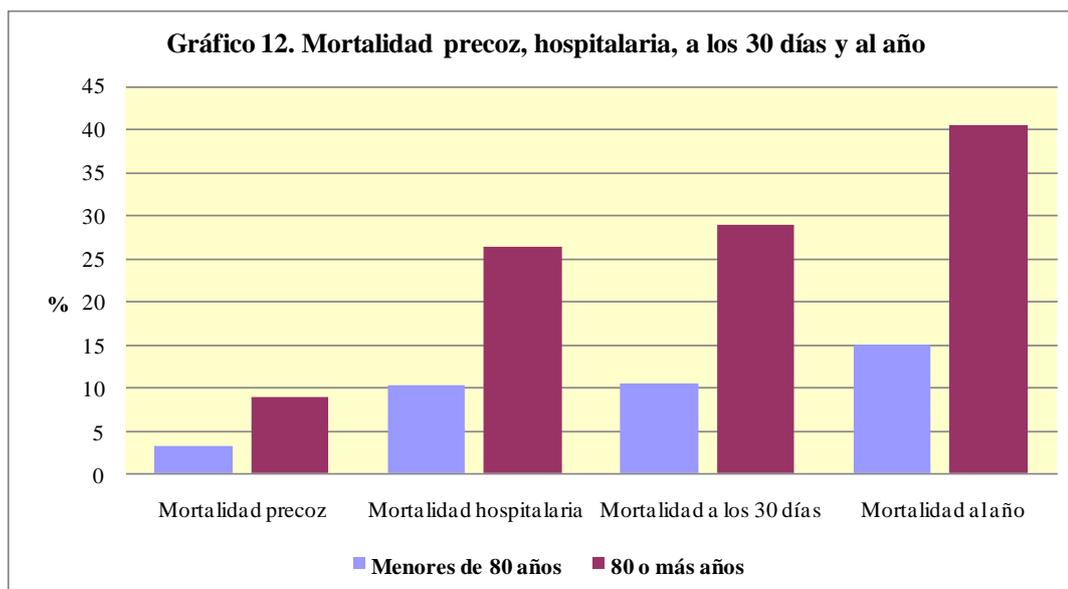


Tabla 8. Mortalidad precoz, hospitalaria, a los 30 días y al año.

	Total N=5.521	<80 años N=4.725	≥80 años N=796	p
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	696 (12,6)	486 (10,3)	210 (26,4)	<0,001
Tiempo a exitus hospitalario (horas)[§]	72±175	72±178	65±144	0,03
Mortalidad primeras 24 horas, n (%)	221 (4)	150 (3,2)	71 (8,9)	<0,001
Mortalidad a los 30 días, n (%)	721 (13,1)	491 (10,4)	230 (28,9)	<0,001
Mortalidad al año, n (%)	1.030 (20,7)	708 (15,0)	322 (40,5)	<0,001

[§]Datos expresados como mediana±intervalo intercuartílico.

IV.4.1. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

La situación vital de todos los pacientes incluidos en este estudio durante el ingreso hospitalario pudo ser conocida. Cuando se examina la supervivencia intrahospitalaria mediante el análisis de regresión de Cox (tabla 9), la mortalidad en el grupo de pacientes mayores de 80 años es casi tres veces superior a la del grupo de pacientes menores de 80 años (HR 2,93; IC95% 2,49 a 3,44; p<0,001). Con el análisis de regresión de Cox multivariante, a pesar de sucesivos ajustes por el género y los

antecedentes personales (tabla 10), situación clínica al ingreso (tabla 11), retraso al ingreso y tratamiento administrado (tabla 12), el grupo de pacientes mayores de 80 años continúa presentando una mortalidad dos veces mayor con respecto a los menores de 80 años (HR 2,00; IC95% 1,67 a 2,38; $p < 0,001$) (gráfico 13).

Tabla 9. Supervivencia intrahospitalaria (modelo no ajustado).

Modelo no ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,93 (2,49 – 3,44)	<0,001

Tabla 10. Supervivencia intrahospitalaria (modelo ajustado con: género y antecedentes personales).

Modelo ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,38 (2,01 – 2,81)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,76 (1,50 – 2,06)	<0,001
Ictus previo	1,61 (1,31 – 1,98)	<0,001
Infarto de miocardio previo	1,15 (0,96 – 1,38)	0,13
Insuficiencia renal crónica	2,21 (1,78 – 2,76)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,28 (1,10 – 1,50)	0,002

Tabla 11. Supervivencia intrahospitalaria (modelo ajustado con: género, antecedentes personales y situación clínica al ingreso).

Modelo ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,08 (1,75 – 2,47)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,46 (1,24 – 1,72)	<0,001
Ictus previo	1,23 (1,00 – 1,52)	0,05
Infarto de miocardio previo	0,99 (0,82 – 1,19)	0,89
Insuficiencia renal crónica	1,55 (1,24 – 1,95)	<0,001
Diabetes Mellitus	0,79 (0,66 – 0,95)	0,012
Killip I (referencia)	1	
II	2,13 (1,71 – 2,66)	<0,001
III	3,60 (2,91 – 4,44)	
IV	7,01 (5,41 – 9,07)	
Localización anterior	1,31 (1,11 – 1,53)	0,001
Glucemia al ingreso (incremento 1 mg/dL)	1,003 (1,002 – 1,003)	<0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	1,003 (1,001 – 1,006)	0,014
Tensión arterial media al ingreso (incremento 1 mmHg)	0,980 (0,977 – 0,984)	<0,001

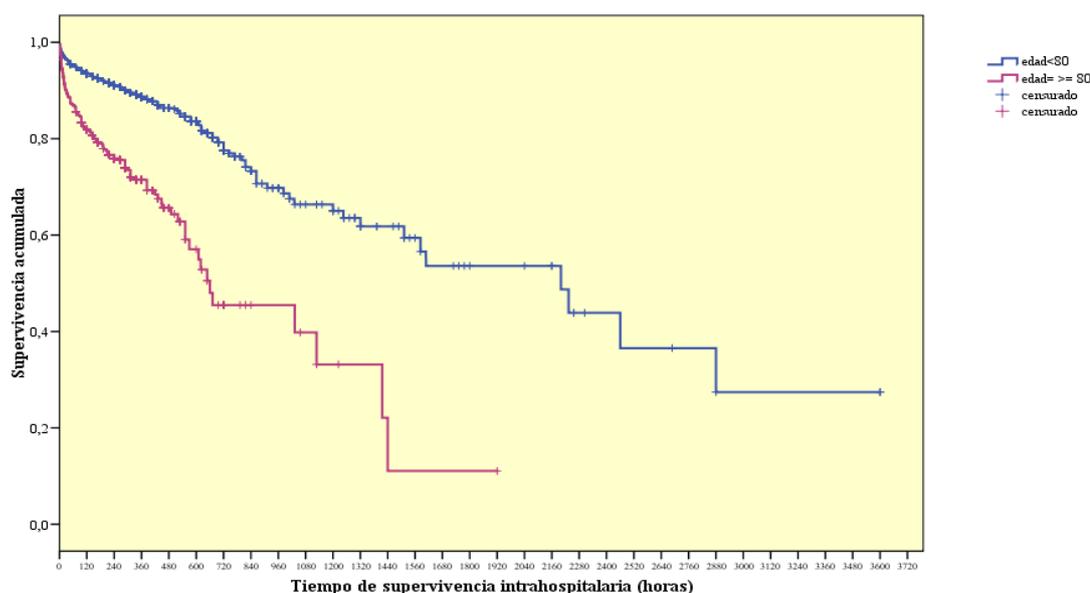
lpm: latido por minuto.

Tabla 12. Supervivencia intrahospitalaria (modelo ajustado con: género, antecedentes personales, situación clínica al ingreso, retraso al ingreso y tratamiento administrado).

Modelo ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,00 (1,67 – 2,38)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,42 (1,20 – 1,67)	<0,001
Ictus previo	1,22 (0,99 – 1,52)	0,065
Infarto de miocardio previo	1,10 (0,91 – 1,32)	0,34
Insuficiencia renal crónica	1,31 (1,04 – 1,66)	0,023
Diabetes Mellitus	0,93 (0,77 – 1,11)	0,41
Killip I (referencia)	1	
II	2,15 (1,70 – 2,71)	<0,001
III	3,11 (2,45 – 3,94)	
IV	5,36 (4,07 – 7,07)	
Localización anterior	1,43 (1,18 – 1,74)	<0,001
Glucemia al ingreso (incremento 1 mg/dL)	1,002 (1,002 – 1,003)	<0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	1,004 (1,001 – 1,007)	0,008
TAM al ingreso (incremento 1 mmHg)	0,988 (0,985 – 0,992)	<0,001
Doble antiagregación	0,65 (0,54 – 0,78)	<0,001
Heparina (sódica y/o bajo peso molecular)	0,78 (0,66 – 0,93)	0,006
Bloqueadores beta	0,38 (0,31 – 0,47)	<0,001
IECA y/o ARA-II	0,30 (0,25 – 0,36)	<0,001
Tratamiento fibrinolítico	1,28 (1,04 – 1,57)	0,02
ICP primario	1,09 (0,84 – 1,43)	0,51
IAM con elevación persistente del segmento ST	1,12 (0,88 – 1,43)	0,35
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	1,008 (1,002 – 1,015)	0,010

lpm: latido por minuto. TAM: tensión arterial media. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. IAM: infarto agudo de miocardio.

Gráfico 13. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia intrahospitalaria.



Con respecto a la supervivencia extrahospitalaria, el periodo de seguimiento fue de un año y del total de pacientes dados de alta (n=4.395), 82 (1,8%) no pudieron ser localizados, 7 (1,6%) en el grupo de pacientes octogenarios y 75 (1,9%) en el grupo de pacientes menores de 80 años. La curva de Kaplan-Meier muestra una pendiente más acusada en el grupo de pacientes octogenarios con diferencias significativas en la mortalidad (gráfico 14). La supervivencia acumulada en el primer año en el análisis de regresión de Cox (tabla 13) muestra que la mortalidad en el grupo de pacientes mayores de 80 años es más de tres veces superior a la del grupo de pacientes menores de 80 años (HR 3,31; IC95% 2,92 a 3,75; p<0,001). La mayor mortalidad de los pacientes octogenarios respecto a los más jóvenes no se modificó con el análisis de regresión de Cox multivariante tras sucesivos ajustes por género y los antecedentes personales (tabla 14), situación clínica al ingreso (tabla 15), tratamiento médico óptimo y retraso al ingreso (tabla 16), manteniendo el grupo de pacientes mayores de 80 años una mortalidad superior al grupo de pacientes menores de 80 años, siendo ésta más de dos veces superior (HR 2,28; IC95% 2,00 a 2,60; p<0,001).

Tabla 13. Supervivencia en el primer año (modelo no ajustado).

Modelo no ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	3,31 (2,92 – 3,75)	<0,001

Tabla 14. Supervivencia en el primer año (modelo ajustado con: género y antecedentes personales).

Modelo ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,68 (2,35 – 3,05)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,57 (1,38 – 1,78)	<0,001
Ictus previo	1,71 (1,47 – 2,01)	<0,001
Infarto de miocardio previo	1,48 (1,29 – 1,69)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	2,64 (2,22 – 3,13)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,52 (1,35 – 1,72)	<0,001

Tabla 15. Supervivencia en el primer año (modelo ajustado con: género, antecedentes personales y situación clínica al ingreso).

Modelo ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,31 (2,02 – 2,63)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,39 (1,22 – 1,58)	<0,001
Ictus previo	1,46 (1,25 – 1,71)	<0,001
Infarto de miocardio previo	1,27 (1,11 – 1,45)	0,001
Insuficiencia renal crónica	2,01 (1,69 – 2,40)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,01 (0,88 – 1,16)	0,90
Killip I (referencia)	1	
II	2,17 (1,85 – 2,56)	<0,001
III	3,57 (3,02 – 4,22)	
IV	6,03 (4,78 – 7,60)	
Localización anterior	1,21 (1,07 – 1,37)	0,003
Glucemia al ingreso (incremento 1 mg/dL)	1,002 (1,002 – 1,003)	<0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	1,004 (1,002 – 1,006)	<0,001
Tensión arterial media al ingreso (incremento 1 mmHg)	0,985 (0,982 – 0,987)	<0,001

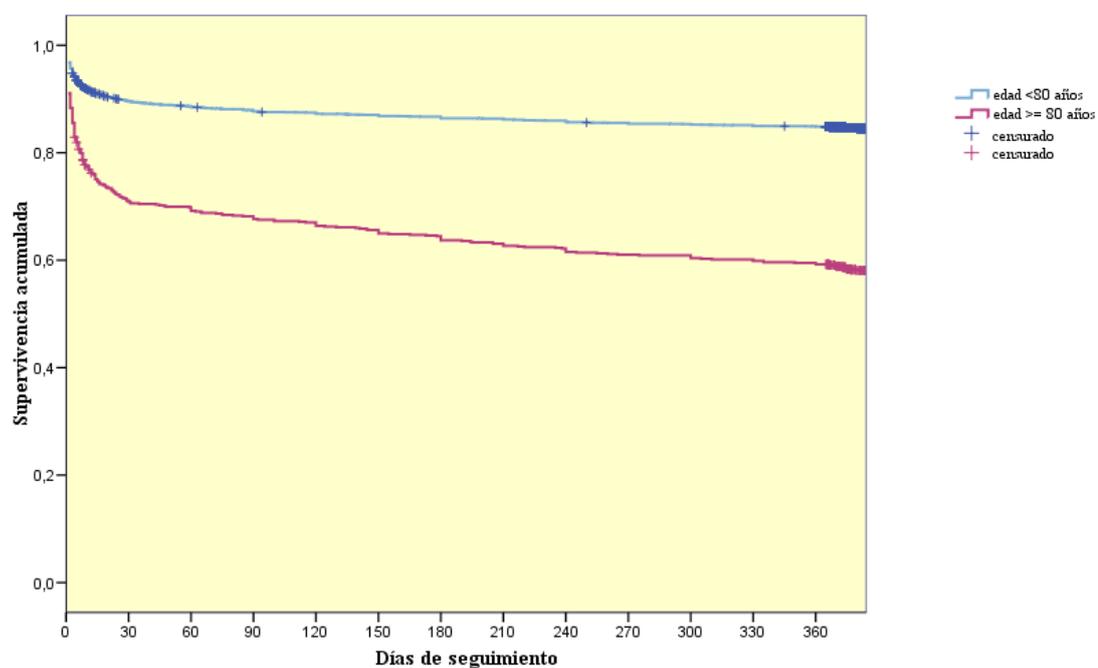
lpm: latido por minuto.

Tabla 16. Supervivencia en el primer año (modelo ajustado con: género, antecedentes personales, situación clínica al ingreso, tratamiento médico óptimo y retraso al ingreso).

Modelo ajustado	HR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	2,28 (2,00 – 2,60)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,33 (1,17 – 1,52)	<0,001
Ictus previo	1,44 (1,22 – 1,68)	<0,001
Infarto miocardio previo	1,29 (1,13 – 1,48)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	1,90 (1,59 – 2,26)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,02 (0,88 – 1,17)	0,82
Killip I (referencia)	1	
II	2,17 (1,85 – 2,56)	<0,001
III	3,31 (2,80 – 3,92)	
IV	5,88 (4,66 – 7,44)	
Localización anterior	1,28 (1,13 – 1,45)	<0,001
Glucemia al ingreso (incremento 1 mg/dL)	1,002 (1,002 – 1,003)	<0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	1,004 (1,002 – 1,006)	0,001
Tensión arterial media al ingreso (incremento 1 mmHg)	0,985 (0,983 – 0,988)	<0,001
Tratamiento médico óptimo	0,47 (0,39 – 0,57)	<0,001
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	1,011 (1,006 – 1,017)	<0,001

lpm: latido por minuto.

Gráfico 14. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia acumulada en el primer año.



IV.5. POSIBLE ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS CON LA EDAD AVANZADA E INFLUENCIA DE OTROS FACTORES.

IV.5.1. AJUSTE DE LOS TRATAMIENTOS MEDIANTE EL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE.

IV.5.1.1. Tratamiento farmacológico.

Los análisis para determinar la asociación independiente de cada fármaco con la edad avanzada incluyeron aquellas variables con potencial influencia sobre la administración o no de cada uno de los fármacos.

Aspirina. El tratamiento con aspirina, que había mostrado una menor utilización en los pacientes octogenarios en el análisis de regresión logística, cambió su asociación independiente en el modelo ajustado, de modo que el OR e IC95% pasó de 0,57 (0,43-0,74) a 0,87 (0,63-1,22,) con $p = 0,42$ (tabla 17).

Tabla 17. Tratamiento con aspirina.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,57 (0,43 – 0,74)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,87 (0,63 – 1,22)	0,42
Género (mujer frente a hombre)	0,80 (0,61 – 1,05)	0,11
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,002 (0,996 – 1,008)	0,49
Ictus previo	0,71 (0,48 – 1,01)	0,06
Infarto de miocardio previo	0,78 (0,58 – 1,05)	0,10
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,985 (0,974 – 0,996)	0,006
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,996 (0,991 – 1,000)	0,05
Killip I (referencia)	1	
II	0,59 (0,42 – 0,84)	<0,001
III	0,78 (0,50 – 1,22)	
IV	0,22 (0,13 – 0,38)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	1,002 (0,988 – 1,014)	0,90
Localización anterior	1,78 (1,32 – 2,39)	<0,001

lpm: latido por minuto.

Tienopiridinas. Pese al ajuste por diferentes variables, una menor frecuencia en la administración de tienopiridinas persistió asociada a los pacientes octogenarios, aunque el OR se aproximó al valor nulo (tabla 18).

Tabla 18. Tratamiento con tienopiridinas.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,72 (0,62 – 0,84)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,82 (0,70 – 0,97)	0,02
Género (mujer frente a hombre)	0,84 (0,74 – 0,96)	0,008
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,000 (0,997 – 1,003)	0,99
Ictus previo	1,15 (0,94 – 1,40)	0,17
Infarto de miocardio previo	1,03 (0,89 – 1,19)	0,71
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,983 (0,975 – 0,992)	<0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,995 (0,992 – 0,997)	<0,001
Killip I (referencia)	1	
II	1,09 (0,91 – 1,29)	0,33
III	0,87 (0,69 – 1,08)	
IV	1,03 (0,71 – 1,51)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	0,999 (0,993 – 1,005)	0,67
Localización anterior	1,32 (1,17 – 1,49)	<0,001

lpm: latido por minuto.

Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa. Los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa se utilizaron menos frecuentemente en los pacientes octogenarios, con una asociación prácticamente idéntica en el análisis tras los ajustes recogidos en la tabla 19.

Tabla 19. Tratamiento con inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,51 (0,42 – 0,63)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,51 (0,40 – 0,66)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	0,88 (0,73 – 1,05)	0,14
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,001 (0,997 – 1,004)	0,75
Ictus previo	0,66 (0,50 – 0,86)	0,003
Infarto de miocardio previo	0,95 (0,78 – 1,16)	0,64
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,992 (0,980 – 1,004)	0,21
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,995 (0,992 – 0,998)	0,002
Killip I (referencia)	1	
II	0,94 (0,75 – 1,18)	0,013
III	0,75 (0,55 – 1,02)	
IV	0,46 (0,27 – 0,77)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	0,997 (0,989 – 1,005)	0,52
Localización anterior	1,30 (1,08 – 1,56)	0,005
Insuficiencia renal crónica	0,88 (0,62 – 1,26)	0,49
Intervencionismo coronario percutáneo primario	13,41 (11,30 – 15,90)	<0,001
Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST	3,23 (2,63 – 4,00)	<0,001

lpm: latido por minuto.

Heparinas. La administración de cualquiera de las heparinas, no fraccionada o de bajo peso molecular, consideradas de forma conjunta e independientemente que en ocasiones se produjese un tratamiento combinado, mostró su asociación menos frecuente con los pacientes octogenarios, sin que se produjesen cambios de entidad en los OR e intervalos de confianza de los análisis bi o multivariante (tabla 20).

Tabla 20. Administración de heparina (sódica y/o de bajo peso molecular).

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,72 (0,61 - 0,84)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,73 (0,61 – 0,87)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	1,10 (0,95 – 1,28)	0,18
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,002 (0,999 – 1,005)	0,22
Ictus previo	0,79 (0,64 – 0,97)	0,026
Infarto de miocardio previo	1,04 (0,88 – 1,22)	0,66
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	1,018 (1,007 – 1,029)	0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	1,007 (1,004 – 1,010)	<0,001
Killip I (referencia)	1	
II	0,91 (0,75 – 1,10)	0,002
III	1,30 (1,00 – 1,68)	
IV	0,58 (0,39 – 0,87)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	1,006 (0,999 – 1,012)	0,103
Localización anterior	0,90 (0,79 – 1,03)	0,13
Insuficiencia renal crónica	1,33 (0,98 – 1,79)	0,068
Índice de masa corporal (incremento 1 kg/m ²)	1,005 (0,991 – 1,020)	0,48

lpm: latido por minuto.

Bloqueadores beta. Considerados globalmente, la administración de bloqueadores beta orales y/o intravenosos durante la hospitalización fue menor en los pacientes octogenarios, aunque el OR pasó de 0,35 en el modelo bivariado a 0,53 tras los ajustes introducidos en el modelo multivariante (tabla 21).

Tabla 21. Tratamiento con bloqueadores beta (orales y/o intravenosos).

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,35 (0,30 – 0,41)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,53 (0,43 – 0,63)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	0,78 (0,67 – 0,91)	0,002
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,013 (1,010 – 1,017)	<0,001
Ictus previo	0,81 (0,64 – 1,02)	0,07
Infarto de miocardio previo	0,99 (0,83 – 1,18)	0,92
Arteriopatía periférica	0,51 (0,40 – 0,65)	<0,001
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,993 (0,984 – 1,002)	0,11
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	1,000 (0,997 – 1,003)	0,88
Killip I (referencia)	1	
II	0,31 (0,26 – 0,38)	<0,001
III	0,11 (0,08 – 0,14)	
IV	0,11 (0,07 – 0,19)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	1,021 (1,014 – 1,029)	0,103
Localización anterior	1,92 (1,65 – 2,25)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	0,46 (0,34 – 0,63)	<0,001
Diabetes Mellitus	0,87 (0,76 – 1,01)	0,071

lpm: latido por minuto.

Nitratos. La administración de nitratos de forma oral y/o intravenosa, fundamentalmente como dinitrato de isosorbida y nitroglicerina en perfusión, respectivamente, se realizó con menor frecuencia en los pacientes octogenarios, aunque los ajustes del análisis de regresión multivariante disminuyeron la magnitud de dicha asociación (tabla 22).

Tabla 22. Tratamiento con nitratos (orales y/o intravenosos).

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,66 (0,56 – 0,79)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,86 (0,70 – 1,07)	0,17
Género (mujer frente a hombre)	0,98 (0,83 – 1,17)	0,83
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,029 (1,025 – 1,033)	<0,001
Ictus previo	1,04 (0,80 – 1,34)	0,80
Arteriopatía periférica	0,81 (0,62 – 1,06)	0,13
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,998 (0,989 – 1,007)	0,68
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,999 (0,996 – 1,003)	0,75
Killip I (referencia)	1	
II	0,95 (0,75 – 1,20)	<0,001
III	0,68 (0,52 – 0,90)	
IV	0,13 (0,08 – 0,22)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	1,006 (0,997 – 1,024)	0,19
Localización anterior	1,92 (1,65 – 2,25)	<0,001
Angor previo	No (referencia)	1
>6 meses	1,35 (1,09 – 1,68)	0,06
6 meses-1 mes	1,41 (0,95 – 2,09)	0,09
1mes-1 semana	1,51 (1,07 – 2,14)	0,19
<1 semana	1,28 (1,05 – 1,56)	0,02

lpm: latido por minuto.

Estatinas. La administración de estatinas durante la fase aguda del infarto de miocardio se llevó a cabo en menor proporción en los pacientes octogenarios a pesar del ajuste del análisis multivariante, confirmando la asociación entre una menor administración de estatinas y la edad avanzada, aunque el OR disminuyó pasando de 0,50 a 0,68 (tabla 23).

Tabla 23. Tratamiento con estatinas.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,50 (0,43 – 0,59)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,68 (0,58 – 0,80)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	0,85 (0,74 – 0,97)	0,021
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,005 (1,002 – 1,007)	0,002
Ictus previo	0,92 (0,75 – 1,13)	0,43
Infarto de miocardio previo	1,05 (0,89 – 1,23)	0,57
Arteriopatía periférica	1,07 (0,85 – 1,34)	0,56
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,992 (0,985 – 1,000)	0,052
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,996 (0,993 – 0,998)	0,002
Killip I (referencia)	1	
II	0,85 (0,71 – 1,02)	<0,001
III	0,66 (0,53 – 0,82)	
IV	0,32 (0,22 – 0,46)	
Localización anterior	1,16 (1,02 – 1,32)	0,018
Insuficiencia renal crónica	0,84 (0,64 – 1,09)	0,18
Diabetes Mellitus	1,02 (0,90 – 1,16)	0,73
Hipercolesterolemia previa	3,10 (2,73 – 3,51)	<0,001

lpm: latido por minuto.

IECA y/o ARA-II. La frecuencia con la que se administró tratamiento con fármacos IECA y/o ARA-II en los pacientes octogenarios no fue diferente a la de los pacientes de menor edad, siendo el OR similar tanto en el análisis bivariado como en el multivariante (tabla 24).

Tabla 24. Tratamiento con IECA y/o ARA-II.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	1,11 (0,94 – 1,30)	0,24

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	1,17 (0,96 – 1,43)	0,12
Género (mujer frente a hombre)	1,12 (0,96 – 1,30)	0,15
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,012 (1,009 – 1,015)	<0,001
Ictus previo	0,97 (0,77 – 1,22)	0,77
Infarto de miocardio previo	1,21 (1,01 – 1,44)	0,035
Arteriopatía periférica	1,38 (1,05 – 1,80)	0,02
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,991 (0,982 – 0,999)	0,026
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,998 (0,996 – 1,001)	0,29
Killip I (referencia)	1	
II	2,37 (1,87 – 3,02)	<0,001
III	1,73 (1,30 – 2,29)	
IV	0,27 (0,18 – 0,41)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	0,991 (0,984 – 0,998)	0,015
Localización anterior	2,08 (1,80 – 2,41)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	0,79 (0,59 – 1,07)	0,13
Diabetes Mellitus	1,30 (1,13 – 1,50)	<0,001

lpm: latido por minuto.

Antagonistas del receptor de aldosterona. A diferencia de lo documentado con los IECA y ARA-II, la menor frecuencia de utilización de los antagonistas del receptor de aldosterona, fundamentalmente con espironolactona, se modificó tras el ajuste del análisis multivariante en los pacientes octogenarios, con un OR que pasó de 0,70 a 0,47 y con un intervalo de confianza y significación estadística diferente (tabla 25).

Tabla 25. Tratamiento con antagonistas del receptor de aldosterona.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,70 (0,40 – 1,22)	0,21

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,47 (0,26 – 0,85)	0,012
Género (mujer frente a hombre)	0,97 (0,64 – 1,49)	0,90
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,003 (0,994 – 1,011)	0,56
Ictus previo	1,77 (1,10 – 2,85)	0,019
Infarto de miocardio previo	1,67 (1,11 – 2,52)	0,014
Arteriopatía periférica	0,89 (0,50 – 1,58)	0,69
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	1,014 (1,000 – 1,029)	0,05
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,997 (0,989 – 1,005)	0,42
Killip I (referencia)	1	
II	5,02 (3,01 – 8,38)	<0,001
III	5,84 (3,29 – 10,36)	
IV	4,09 (1,75 – 9,57)	
Fracción de eyección (incremento 1 %)	0,933 (0,916 – 0,951)	<0,001
Localización anterior	1,69 (1,15 – 2,49)	0,008
Insuficiencia renal crónica	0,23 (0,08 – 0,65)	0,006
Diabetes Mellitus	1,30 (0,88 – 1,92)	0,19

lpm: latido por minuto.

Tratamiento médico óptimo. Con lo que hemos definido como tratamiento médico óptimo (administración en la fase aguda de doble antiagregación, bloqueadores beta, IECA y/o ARA-II e hipolipemiantes), se observa tanto en el análisis de regresión bivariado como multivariante una menor administración en el grupo de pacientes mayores de 80 años (tabla 26).

Tabla 26. Administración del tratamiento médico óptimo.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,52 (0,42 – 0,63)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,73 (0,59 – 0,90)	0,004
Género (mujer frente a hombre)	0,75 (0,64 – 0,88)	<0,001
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,005 (1,002 – 1,008)	0,004
Ictus previo	0,98 (0,77 – 1,25)	0,88
Infarto de miocardio previo	1,05 (0,88 – 1,25)	0,62
Arteriopatía periférica	0,69 (0,52 – 0,92)	0,011
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,986 (0,975 – 0,997)	0,013
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,995 (0,991 – 0,998)	0,001
Killip I (referencia)	1	
II	0,95 (0,77 – 1,16)	<0,001
III	0,45 (0,33 – 0,62)	
IV	0,33 (0,17 – 0,63)	
Localización anterior	1,76 (1,54 – 2,02)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	0,51 (0,34 – 0,75)	0,001
Diabetes Mellitus	1,15 (1,00 – 1,33)	0,05
Hipercolesterolemia previa	1,27 (1,12 – 1,45)	<0,001
Fracción de eyección (incremento 1%)	1,000 (0,993 – 1,007)	0,98

lpm: latido por minuto.

IV.5.1.2. Tratamientos de reperfusión.

Para determinar el valor independiente de la edad avanzada sobre los tratamientos de reperfusión en el presente estudio, se introdujeron en los modelos de regresión logística multivariante aquellas variables con potencial influencia en la administración de fibrinolíticos y en la realización del intervencionismo coronario percutáneo. Respecto al intervencionismo, se evaluó dicho procedimiento tanto en el caso del ICP primario en los pacientes que se presentaron con un IAMEST, como en el caso del intervencionismo coronario realizado a los pacientes que se presentaron con un IAMSEST.

En lo que respecta a la administración de fibrinolíticos, ambos análisis de regresión, bivariado y multivariante, coincidieron en no evidenciar diferencias significativas entre los mayores y menores de 80 años (tabla 27).

Tabla 27. Tratamiento de reperfusión con agentes fibrinolíticos.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,85 (0,71 – 1,02)	0,09

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	1,01 (0,83 – 1,25)	0,90
Género (mujer frente a hombre)	0,95 (0,81 – 1,11)	0,51
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,000 (0,996 – 1,003)	0,85
Ictus previo	0,65 (0,50 – 0,83)	0,001
Infarto de miocardio previo	0,77 (0,64 – 0,92)	0,005
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,901 (0,885 – 0,917)	<0,001
Killip I (referencia)	1	
II	0,76 (0,62 – 0,94)	<0,001
III	0,61 (0,45 – 0,83)	
IV	0,48 (0,30 – 0,77)	
Fracción de eyección (incremento 1%)	1,002 (0,992 – 1,007)	0,91
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,999 (0,996 – 1,002)	0,45
Localización anterior	1,11 (0,97 – 1,28)	0,13
Bloqueo de rama izquierda	0,75 (0,50 – 1,13)	0,17

lpm: latido por minuto.

Con respecto a la realización del ICP primario en los pacientes que se presentaron con un IAMEST, tampoco discreparon los análisis bivariado y multivariante, mostrando en ambos casos que no existieron diferencias en la realización de dicho procedimiento entre ambos grupos de edad (tabla 28).

Tabla 28. Tratamiento de reperfusión mediante intervencionismo coronario percutáneo primario.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,94 (0,76 – 1,15)	0,52

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,90 (0,72 – 1,13)	0,38
Género (mujer frente a hombre)	0,89 (0,74 – 1,05)	0,17
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,000 (0,996 – 1,003)	0,90
Ictus previo	1,45 (1,11 – 1,90)	0,007
Infarto de miocardio previo	0,85 (0,69 – 1,05)	0,12
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,952 (0,937 – 0,967)	<0,001
Killip I (referencia)	1	
II	1,38 (1,11 – 1,72)	0,001
III	1,21 (0,89 – 1,67)	
IV	2,17 (1,40 – 3,37)	
Fracción de eyección (incremento 1%)	0,987 (0,979 – 0,995)	0,001
Frecuencia cardiaca (incremento 1 lpm)	0,997 (0,994 – 1,001)	0,13
Localización anterior	1,20 (1,03 – 1,40)	0,018
Bloqueo de rama izquierda	1,05 (0,69 - 1,60)	0,82

lpm: latido por minuto.

Por el contrario, en los pacientes que se presentaron con un IAMSEST, ambos análisis de regresión, bivariado y multivariante, documentaron una menor realización de coronariografía e intervencionismo coronario en el grupo de los pacientes mayores de 80 años sin prácticamente cambios en los OR e intervalos de confianza del 95% (OR 0,31; IC95% 0,22 a 0,43; $p < 0,001$), como muestra la tabla 29.

Tabla 29. Realización de coronariografía e intervencionismo coronario en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

Modelo no ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,28 (0,21 – 0,39)	<0,001

Modelo ajustado	OR (IC95%)	p
≥80 años frente a <80 años	0,31 (0,22 – 0,43)	<0,001
Género (mujer frente a hombre)	0,65 (0,50 – 0,84)	0,001
Tensión arterial media al ingreso (incremento de 1 mmHg)	1,001 (0,995 – 1,007)	0,67
Ictus previo	0,74 (0,51 – 1,08)	0,12
Infarto de miocardio previo	1,26 (0,95 – 1,68)	0,10
Retraso al ingreso (incremento 1 hora)	0,975 (0,954 – 0,997)	0,027
Killip I (referencia)	1	
II	0,95 (0,65 – 1,38)	0,69
III	0,79 (0,54 – 1,17)	
IV	0,80 (0,33 – 1,97)	
Fracción de eyección (incremento 1%)	0,998 (0,987 – 1,013)	0,98
Frecuencia cardíaca (incremento 1 lpm)	0,991 (0,986 – 0,996)	0,001

lpm: latido por minuto.

IV.5.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA ANALIZAR LA INFLUENCIA DE OTROS FACTORES.

IV.5.2.1. Influencia de los hospitales.

Si se realizan los modelos de regresión multivariante tanto con el tratamiento farmacológico como con los tratamientos de reperfusión y con cada uno de los hospitales participantes por separado, se observa que en general las diferencias en el tratamiento entre los mayores y menores de 80 años es bastante similar en ambos hospitales, a excepción del tratamiento con inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa que fue más frecuentemente administrado en los mayores de 80 años en el Hospital Santa María del Rosell y las estatinas y el ICP primario que fueron más frecuentemente administrados en los mayores de 80 años en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (tabla 30).

Tabla 30. Estimaciones del manejo terapéutico en los mayores de 80 años frente a los menores de 80 años en los dos hospitales participantes.

Indicador de resultado para cada tratamiento o intervención	Efecto global	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Hospital Santa María del Rosell	P interacción*
Aspirina	0,87 (0,63 – 1,22)	0,69 (0,36 – 1,29)	1,07 (0,73 – 1,57)	0,24
Tienopiridinas	0,82 (0,70 – 0,97)	1,06 (0,79 – 1,41)	0,83 (0,67 – 1,03)	0,18
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	0,51 (0,40 – 0,66)	0,33 (0,23 – 0,48)	0,76 (0,56 – 1,05)	0,001
Heparina	0,73 (0,61 – 0,87)	0,64 (0,48 – 0,84)	0,73 (0,58 – 0,92)	0,45
Bloqueadores beta	0,53 (0,43 – 0,63)	0,55 (0,40 – 0,76)	0,56 (0,44 – 0,71)	0,94
IECA y/o ARA-II	1,17 (0,96 – 1,43)	1,27 (0,91 – 1,79)	1,15 (0,91 – 1,47)	0,64
Antagonistas del receptor de aldosterona	0,47 (0,26 – 0,85)	0,55 (0,26 – 1,17)	0,69 (0,25 – 1,88)	0,73
Estatinas	0,68 (0,58 – 0,80)	0,93 (0,69 – 1,24)	0,63 (0,51 – 0,77)	0,031
Tratamiento médico óptimo	0,73 (0,59 – 0,90)	0,87 (0,65 – 1,17)	0,69 (0,49 – 0,98)	0,32
Reperusión con agentes fibrinolíticos	1,01 (0,83 – 1,25)	0,97 (0,70 – 1,34)	0,87 (0,65 – 1,15)	0,61
Intervencionismo coronario percutáneo primario	0,90 (0,72 – 1,13)	1,29 (0,96 – 1,73)	0,70 (0,43 – 1,15)	0,036
Coronariografía con intervencionismo coronario en el IAMSEST	0,31 (0,22 – 0,43)	0,19 (0,08 – 0,45)	0,36 (0,25 – 0,52)	0,18

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

*Significación estadística del término de interacción entre la variable indicadora de la edad (mayores o igual de 80 años frente a menores de 80 años) y del hospital donde fueron atendidos los pacientes.

Todas las estimaciones han sido ajustadas por regresión logística con las mismas variables de confusión tenidas en cuenta en los modelos multivariantes construidos para obtener el efecto global. Resultados expresados como OR (IC95%).

IV.5.2.2. Peculiaridades a lo largo del estudio.

Si se dividen los 10 años de duración de este estudio en tres periodos, asumiendo el posible impacto de la publicación de las guías de práctica clínica del síndrome coronario agudo sin y con elevación persistente del segmento ST (23, 25) (años 2000 y 2004, respectivamente), y se repiten los modelos de regresión multivariante, se observa que la utilización de los fármacos ha sido bastante homogénea a lo largo de los 10 años. Sin embargo, aunque tanto los pacientes octogenarios como los de menor edad recibieron IECA y/o ARA-II y estatinas en proporción creciente, la evolución de la odds ratio para dichos tratamientos fue diferente, de modo que, los pacientes octogenarios mostraron una tendencia hacia una menor y mayor administración, respectivamente (gráficos 15 y 16 y tablas 31 y 32).

Gráfico 15. Evolución de odds ratio para el tratamiento con IECA y/o ARA-II.

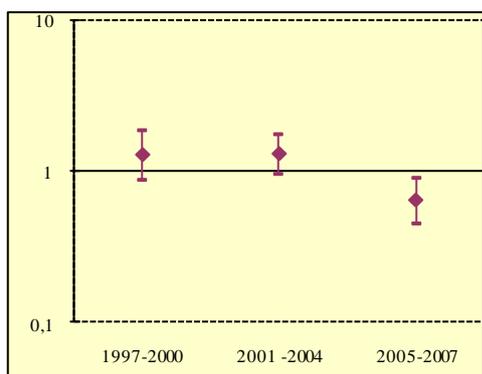


Gráfico 16. Evolución de odds ratio para el tratamiento con estatinas.

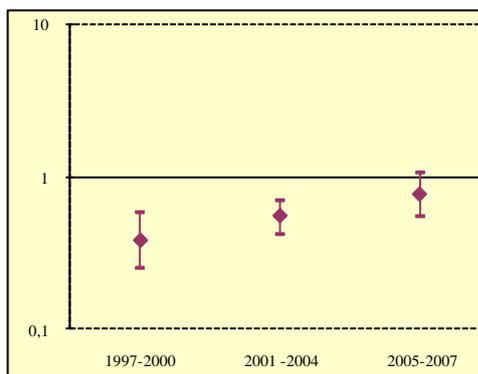


Tabla 31. Porcentaje de estatinas e IECA y/o ARA-II administradas en cada grupo de edad y en cada uno de los periodos.

Periodo	1997-2000		2001-2004		2005-2007	
	<80	≥80	<80	≥80	<80	≥80
IECA y/o ARA-II, %	56,3	60,4	69,9	74,3	81,3	75,5
Estatinas, %	40,7	16,2	70,8	48,6	82,1	73,1

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Tabla 32. Estimaciones del manejo terapéutico en mayores de 80 años frente a menores de 80 años en tres periodos de análisis.

Indicador de resultado para cada tratamiento o intervención	1997–2000	2001–2004	2005-2007	P interacción*
Aspirina	1,05 (0,54 – 2,05)	0,77 (0,50 – 1,19)	0,79 (0,38 – 1,66)	0,73
Tienopiridinas	0,66 (0,42 – 1,03)	0,62 (0,48 – 0,79)	0,65 (0,46 – 0,93)	0,95
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	0,93 (0,49 – 1,78)	0,48 (0,34 – 0,68)	0,39 (0,26 – 0,58)	0,078
Heparina	0,58 (0,40 – 0,85)	0,86 (0,66 – 1,12)	0,74 (0,55 – 1,003)	0,24
Bloqueadores beta	0,46 (0,31 – 0,68)	0,48 (0,36 – 0,64)	0,50 (0,35 – 0,71)	0,95
IECA y/o ARA-II	1,29 (0,88 – 1,89)	1,31 (0,97 – 1,77)	0,64 (0,45 – 0,92)	0,005
Antagonistas del receptor de aldosterona	0,45 (0,06 – 3,57)	0,17 (0,05 – 0,56)	0,70 (0,32 – 1,53)	0,14
Estatinas	0,38 (0,25 – 0,58)	0,55 (0,42 – 0,70)	0,76 (0,55 – 1,06)	0,035
Tratamiento médico óptimo	0,32 (0,08 – 1,34)	0,57 (0,39 – 0,82)	0,64 (0,47 – 0,88)	0,61
Reperusión con agentes fibrinolíticos	1,31 (0,87 – 1,97)	0,94 (0,68 – 1,30)	1,19 (0,83 – 1,73)	0,40
Intervencionismo coronario percutáneo primario	0,87 (0,44 – 1,74)	0,76 (0,54 – 1,07)	0,78 (0,54 – 1,12)	0,93
Coronariografía con intervencionismo coronario en el IAMSEST	0,30 (0,10 – 0,90)	0,26 (0,16 – 0,42)	0,24 (0,13 – 0,43)	0,94

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

*Significación estadística del término de interacción entre la variable indicadora de la edad (mayores o igual de 80 años frente a menores de 80 años) y del periodo de análisis. Todas las estimaciones han sido ajustadas por regresión logística con las mismas variables de confusión tenidas en cuenta en los modelos multivariantes construidos para obtener el efecto global. Resultados expresados como OR (IC95%).

IV.5.2.3. Posible efecto lineal de la edad sobre la utilización de los diferentes tratamientos.

Cuando se analiza el efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir un tratamiento determinado mediante la introducción de la variable edad considerada de forma continua, se puede observar como en la relación entre la edad y la probabilidad de recibir aspirina, tienopiridinas, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, bloqueadores beta, IECA y/o ARA-II, antagonistas del receptor de aldosterona, tratamiento médico óptimo, tratamiento con agentes fibrinolíticos e ICP primario, no se puede descartar un posible efecto lineal de la edad sobre el riesgo de recibir alguno de estos tratamientos (tabla 33).

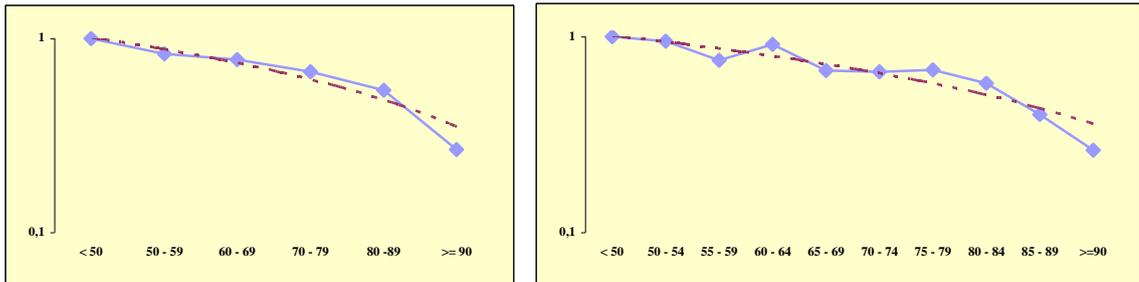
Tabla 33. Efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir un determinado tratamiento.

Indicador de resultado para cada tratamiento o intervención	Efecto lineal	Test de linealidad (Ji; gl; p)
Aspirina	0,994 (0,983 – 1,005)	5,20; 4; 0,27
Tienopiridinas	0,988 (0,984 – 0,993)	1,53; 4; 0,82
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	0,983 (0,977 – 0,989)	7,74; 4 ; 0,10
Heparina	0,998 (0,993 – 1,003)	17,58; 4; 0,001
Bloqueadores beta	0,968 (0,962 – 0,974)	2,10; 4; 0,72
IECA y/o ARA-II	1,009 (1,004 – 1,015)	2,70; 4; 0,61
Antagonistas del receptor de aldosterona	0,980 (0,963 – 0,997)	6,53; 4; 0,16
Estatinas	0,979 (0,974 – 0,984)	9,55; 4; 0,052
Tratamiento médico óptimo	0,986 (0,981 – 0,992)	2,10; 4; 0,72
Reperusión con agentes fibrinolíticos	1,006 (1,000 – 1,011)	3,76; 4; 0,44
Intervencionismo coronario percutáneo primario	0,987 (0,981 – 0,993)	2,11; 4; 0,72
Coronariografía con intervencionismo coronario en el IAMSEST	0,959 (0,948 – 0,972)	20,71; 4; <0,001

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

Sin embargo, en el gráfico 17 se puede observar como en el caso del tratamiento médico óptimo, a pesar de tener una relación lineal, hay un cambio relativamente brusco a partir de los 80-85 años de edad.

Gráfico 17. Comparación gráfica de la relación lineal (línea discontinua) y categorizada (línea continua) de la edad con la probabilidad de recibir el tratamiento médico óptimo. A la izquierda categorización en decenios y a la derecha en quinquenios.



En cambio, cuando se analiza el efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir tratamiento con heparina y estatinas y de realizarse una coronariografía con intervencionismo coronario (en los pacientes con IAMSEST), puede observarse que la relación no es lineal (tabla 33), apreciándose en los gráficos 18 y 19 como a partir de los 80-85 años se administran menos heparina y estatinas, respectivamente.

Gráfico 18. Comparación gráfica de la relación lineal (línea discontinua) y categorizada (línea continua) de la edad con la probabilidad de recibir tratamiento con heparina. A la izquierda categorización en decenios y a la derecha en quinquenios.

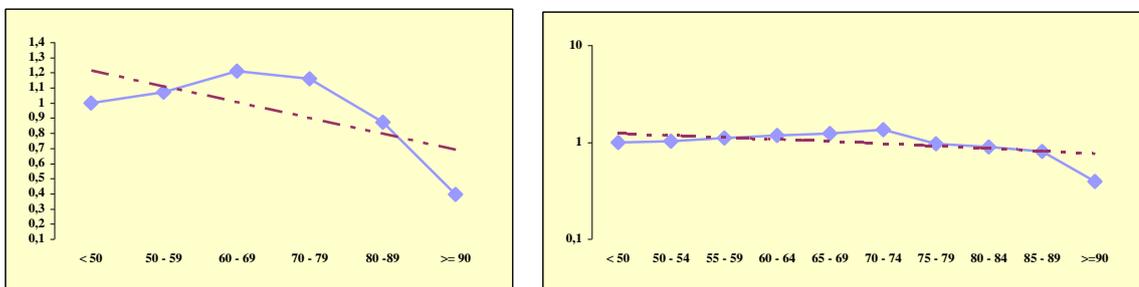
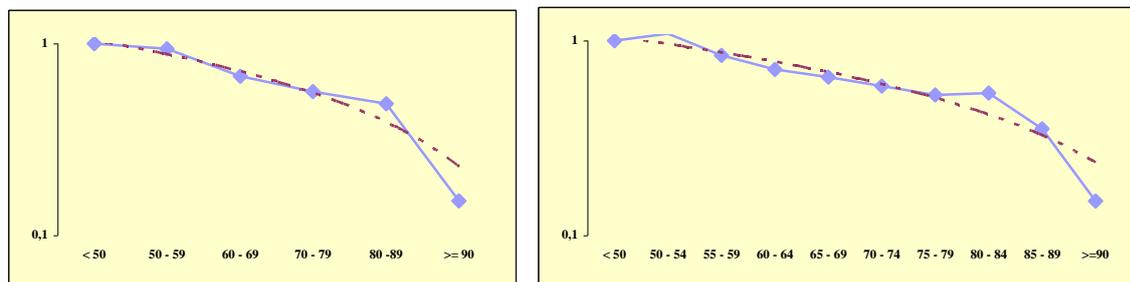
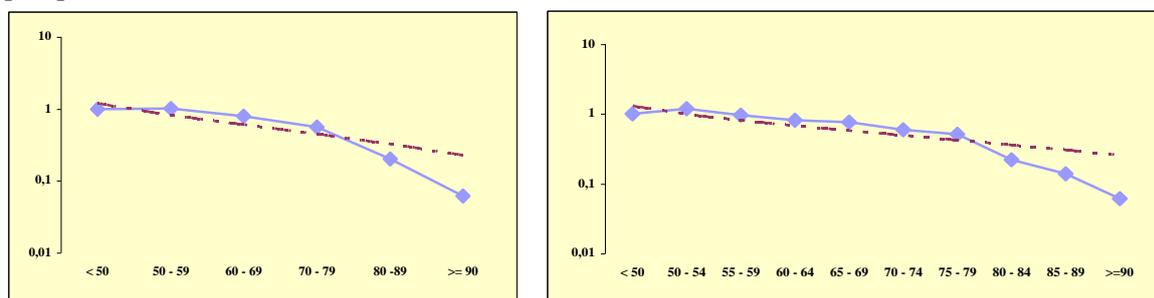


Gráfico 19. Comparación gráfica de la relación lineal (línea discontinua) y categorizada (línea continua) de la edad con la probabilidad de recibir tratamiento con estatinas. A la izquierda categorización en decenios y a la derecha en quinquenios.



Sin embargo, con la coronariografía e intervencionismo coronario en los pacientes con IAMSEST se aprecia una menor realización a partir de los 75-80 años (gráfico 20).

Gráfico 20. Comparación gráfica de la relación lineal (línea discontinua) y categorizada (línea continua) de la edad con la probabilidad de realizarse una coronariografía con ICP en pacientes con IAMSEST. A la izquierda categorización en decenios y a la derecha en quinquenios.



IV.5.2.4. Posible confusión residual por un ajuste inadecuado de la comorbilidad.

A pesar de que los modelos multivariantes realizados incluyeron aquellas variables independientes guiadas por el conocimiento y experiencia clínica actuales, siempre queda la posibilidad de que los modelos no sean lo suficientemente exhaustivos a la hora de recoger la comorbilidad asociada, por lo que se introdujo en todos los

modelos un indicador de comorbilidad reconocido como es el índice de Charlson, observándose que se mantienen los resultados obtenidos previamente (tabla 34).

Tabla 34. Comprobación de un posible efecto de confusión residual por un ajuste insuficiente de la comorbilidad.

Indicador de resultado para cada tratamiento o intervención	Efecto lineal	Efecto lineal ajustado por el índice de Charlson
Aspirina	0,994 (0,983 – 1,005)	0,995 (0,984 – 1,007)
Tienopiridinas	0,988 (0,984 – 0,993)	0,987 (0,982 – 0,992)
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	0,983 (0,977 – 0,989)	0,982 (0,976 – 0,988)
Heparina	0,998 (0,993 – 1,003)	0,997 (0,992 – 1,003)
Bloqueadores beta	0,968 (0,962 – 0,974)	0,969 (0,963 – 0,976)
IECA y/o ARA-II	1,009 (1,004 – 1,015)	1,009 (1,003 – 1,014)
Antagonistas del receptor de aldosterona	0,980 (0,963 – 0,997)	0,984 (0,968 – 1,001)
Estatinas	0,979 (0,974 – 0,984)	0,979 (0,974 – 0,984)
Tratamiento médico óptimo	0,986 (0,981 – 0,992)	0,986 (0,981 – 0,992)
Reperusión con agentes fibrinolíticos	1,006 (1,000 – 1,011)	1,007 (1,002 – 1,013)
Intervencionismo coronario percutáneo primario	0,987 (0,981 – 0,993)	0,987 (0,981 – 0,993)
Coronariografía con intervencionismo coronario en el IAMSEST	0,959 (0,948 – 0,972)	0,960 (0,948 – 0,973)

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IV.5.2.5. Peculiaridades en la utilización de los diferentes tratamientos en los pacientes ingresados en shock cardiogénico.

Los pacientes ingresados en shock cardiogénico (Killip IV), 130 menores de 80 años y 48 de 80 o más años, pueden presentar peculiaridades en cuanto a la administración de los diferentes tratamientos. Por ello, se realizaron los modelos de regresión multivariante tanto con el tratamiento farmacológico como con los tratamientos de reperfusión en estos pacientes que se encuentran en esta situación clínica. El análisis evidencia que no existen diferencias entre los mayores y menores de 80 años (tabla 35).

Tabla 35. Estimaciones del manejo terapéutico en mayores de 80 años frente a menores de 80 años que se encuentran en clase Killip IV.

Indicador de resultado para cada tratamiento o intervención	Efecto global	Efecto en pacientes con Killip I-III	Efecto en pacientes con Killip IV	P interacción*
Aspirina	0,87 (0,63 – 1,22)	0,78 (0,55 – 1,10)	1,46 (0,55- 3,84)	0,23
Tienopiridinas	0,82 (0,70 – 0,97)	0,83 (0,70 – 0,99)	0,58 (0,27 – 1,25)	0,37
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	0,51 (0,40 – 0,66)	0,51 (0,40 – 0,66)	0,52 (0,15 – 1,77)	0,98
Heparina	0,73 (0,61 – 0,87)	0,71 (0,59 – 0,86)	1,13 (0,52 – 2,45)	0,26
Bloqueadores beta	0,53 (0,43 – 0,63)	0,48 (0,40 – 0,58)	1,04 (0,33 – 3,20)	0,19
IECA y/o ARA-II	1,17 (0,96 – 1,43)	1,26 (1,03 – 1,55)	0,78 (0,33 – 1,82)	0,27
Antagonistas del receptor de aldosterona	0,47 (0,26 – 0,85)	0,45 (0,23 – 0,87)	1,46 (0,34 – 6,29)	0,15
Estatinas	0,68 (0,58 – 0,80)	0,65 (0,55 – 0,77)	1,03 (0,48 – 2,24)	0,25
Tratamiento médico óptimo	0,73 (0,59 – 0,90)	0,70 (0,57 – 0,88)	1,13 (0,28 – 4,57)	0,51
Reperusión con agentes fibrinolíticos	1,01 (0,83 – 1,25)	0,98 (0,79 – 1,20)	1,40 (1,55 – 3,56)	0,46
Intervencionismo coronario percutáneo primario	0,90 (0,72 – 1,13)	0,95 (0,75 – 1,20)	0,57 (0,23 – 1,40)	0,28
Coronariografía con intervencionismo coronario en el IAMSEST	0,31 (0,22 – 0,43)	0,31 (0,22 – 0,44)	0,11 (0,01 – 1,11)	0,39

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

*Significación estadística del término de interacción entre la variable indicadora de la edad (mayores de 80 años frente a menores de 80 años) y de la clase Killip (Killip IV frente a Killip I-III).

Todas las estimaciones han sido ajustadas por regresión logística con las mismas variables de confusión tenidas en cuenta en los modelos multivariantes construidos para obtener el efecto global.

V. DISCUSIÓN

El presente estudio evidencia que los pacientes octogenarios constituyen un porcentaje no despreciable de la población que ingresa con el diagnóstico de IAM en las Unidades Coronarias. Además, esta población presenta particularidades en cuanto a los factores de riesgo, forma de presentación y, como era de esperar, un peor pronóstico con una elevada mortalidad precoz, hospitalaria y acumulada durante el primer año. Pese a ello, la tasa de supervivencia al año es relativamente elevada.

Nuestros datos han sido obtenidos de un registro prospectivo realizado a lo largo de 10 años, octubre de 1997 a octubre de 2007, un periodo en el que el tratamiento del IAM ha evolucionado de forma notable dando lugar a la publicación de diferentes guías de práctica clínica y actualizaciones (21-28). Además, en la realización del presente estudio han contribuido dos hospitales de una única región, la Región de Murcia, lo que debería resultar en una población, en cuanto a los aspectos socio-económicos y raciales, más homogénea que la proveniente de los registros en los que participan hospitales de todas o muchas de las regiones de un país (133, 198, 202, 228-233) e incluso centros de diferentes países (197). En sentido contrario, los hospitales del presente estudio tienen sus propias peculiaridades en cuanto al ingreso de los pacientes con síndrome coronario agudo. Así, en el Hospital Santa María del Rosell no había establecida una guardia de cardiología durante el periodo del estudio, por lo que los pacientes que se presentaban con síndrome coronario y sospecha de IAM, especialmente en ausencia de alteraciones significativas del ECG, pudieran haber sido ingresados en la Unidad Coronaria en espera de un diagnóstico de confirmación. Por el contrario, en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, el ingreso en la Unidad Coronaria se producía con frecuencia tras una primera atención por el cardiólogo de guardia, lo que podría haber “filtrado” determinados ingresos. Por ello, nuestra población, considerada globalmente, puede ser

representativa del espectro “real” de los pacientes ingresados con IAM en las Unidades Coronarias.

V.1. CORTE DE EDAD “OCTOGENARIOS” FRENTE A OTROS ESTUDIOS Y PROPORCIÓN DE ELLOS Y CAMBIOS DE PROPORCIÓN A LO LARGO DEL ESTUDIO.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva sólo hemos podido identificar otro estudio en el que la comparación de los pacientes mayores de 80 años con el resto de pacientes que presentan un IAM se realiza tanto en aquellos con elevación persistente del segmento ST como con los que se presentan sin elevación del segmento ST (229). Con frecuencia los estudios se limitan a pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (incluyendo a los pacientes con angina inestable y a los pacientes con IAMSEST) (204, 230) y otros analizan sólo a pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (228). Por otro lado, la comparación entre edad avanzada se determina mediante un corte de edad diferente a los 80 años (197, 198, 202, 234) del presente estudio. Hay otro estudio que, aunque realiza algunas de las mismas comparaciones que en nuestro estudio, considera 6 grupos de edad (menores de 50, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 y mayores de 90 años) y fue realizado en pacientes atendidos en los departamentos de emergencias de 5 hospitales (235).

La proporción de pacientes con 80 o más años encontrada en este registro es prácticamente idéntica a la del estudio de Schoenenberger et al (229) (14,44% frente al 14,09%, respectivamente) y ligeramente superior al de otros registros previos, como el PRAIS-UK (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom), cuya proporción de pacientes de 80 o más años fue del 11,38% (230).

Respecto a la evolución de la proporción de pacientes octogenarios a lo largo del estudio, ésta mostró un aumento discreto tras los primeros años para mantenerse estable en los años siguientes. Esta estabilización es, hasta cierto punto, contraria a los cambios demográficos conducentes a una progresivamente mayor proporción de pacientes de edad avanzada, tal y como se ha comentado en la introducción. No obstante, nuestra Región experimentó un rápido movimiento inmigratorio (5, 6), resultando en una población globalmente más joven, que puede explicar la estabilización del porcentaje de pacientes octogenarios respecto al total de pacientes ingresados con IAM.

V.2. ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO.

Es una constante de los estudios previos el que al estudiar la distribución del sexo por grupos de edad, la proporción de mujeres aumente en los grupos de edad más avanzada (197, 198, 202, 204, 230, 234, 235), hecho que también ocurre en nuestro estudio, siendo la proporción de mujeres entre los pacientes octogenarios más del doble con respecto a los de menor edad (48% frente al 22,6%, respectivamente). Curiosamente, esta diferencia en el porcentaje de mujeres entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad es casi idéntica a la referida por Schoenenberger et al (229) (49,7% y 23,9%, respectivamente).

Respecto a la mayor comorbilidad encontrada en los pacientes octogenarios de nuestro estudio, coincidimos con estudios previos en los que se documentan que los pacientes ancianos poseen mayor prevalencia de antecedentes como insuficiencia cardíaca (197, 198, 202, 204, 230, 234, 235), hipertensión arterial (197, 198, 202, 204, 234, 235) e insuficiencia renal (204, 234). Así, nuestros pacientes octogenarios con IAM, al igual que los pacientes mayores de 80 años del estudio de Schoenenberger et al (229), presentan más frecuentemente que los de menor edad antecedentes de

hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y renal, infarto de miocardio e ictus. Otra coincidencia con el mencionado estudio (229), pero en sentido contrario, es que los pacientes octogenarios presentan, respecto a los de menor edad, una menor frecuencia de los antecedentes de hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo activo.

Referente a la menor proporción de tabaquismo activo en el grupo de pacientes de mayor edad, puede obedecer a un “sesgo de supervivencia”, de modo que los pacientes no fumadores tengan una mayor expectativa de vida y, por tanto, una mayor probabilidad de alcanzar la edad avanzada con respecto a los pacientes fumadores. Algo similar podría decirse de la influencia en una mayor longevidad de los pacientes no obesos y sin hipercolesterolemia. Por el contrario, otras comorbilidades tales como la hipertensión arterial, insuficiencia renal y eventos cardiovasculares previos pueden tener una diferente expresión. De este modo, la aparición de hipertensión arterial, insuficiencia renal e ictus puede guardar relación con la probabilidad de presentarse ligados a una mayor longevidad e, independientemente de conferir un mal pronóstico, tener un significado diferente a cuando estas comorbilidades se presentan en edades relativamente tempranas. Así, aunque la población de menor edad presente estas comorbilidades en menor proporción, éstas acarreen un peor pronóstico y, por ello, limiten la posibilidad de alcanzar una edad avanzada (236).

Un hallazgo llamativo de nuestro estudio es la alta proporción de antecedentes de diabetes mellitus, mucho mayor que la documentada en los pacientes del estudio de Schoenenberger et al (229) (40,4% frente al 25,2%, respectivamente). Nuestra alta proporción de diabetes mellitus es probable que resida en la epidemiología de nuestra Región, dado que en el estudio IBERICA (237) (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda), entre las 8 comunidades autónomas españolas que participaron en el estudio, la Región de Murcia mostró la mayor proporción de

diabetes mellitus en pacientes con IAM, un 36,4%, lejos del 20% de otras regiones como Navarra.

Respecto al mayor retraso al ingreso de los pacientes octogenarios, es un hallazgo en coincidencia con el hecho habitual de que los pacientes ancianos soliciten atención hospitalaria con mayor retraso (197, 234, 238, 239). Sin embargo, algunas diferencias entre el estudio de Schoenenberger et al (229) y nuestros resultados pueden residir en que, a pesar de que en ambos estudios los pacientes octogenarios ingresaron con mayor retraso que los de menor edad, la mediana fue de 130 minutos en nuestro caso frente a los 260 minutos en el caso de los pacientes del referido estudio (229). Un retraso excesivo en los pacientes de mayor edad puede atribuirse tanto a razones culturales o sociales como al que presentan con mayor frecuencia una clínica más abigarrada y menos frecuentemente síntomas típicos de dolor torácico irradiado a cuello, mandíbula o brazo izquierdo y acompañado de cortejo vegetativo (197, 235). Otra razón que puede explicar el mayor retraso al ingreso de los pacientes de edad avanzada con IAM es que en el electrocardiograma inicial presenten en menor proporción hallazgos electrocardiográficos que lo identifiquen como un IAMEST (198, 202, 234, 235, 240). Además de la forma atípica de la presentación, otros factores que pueden contribuir al mayor retraso en el grupo de pacientes ancianos es el deterioro cognitivo que puede existir en una proporción no desdeñable en este grupo de pacientes y/o la presencia de otras comorbilidades que pueden enmascarar el diagnóstico del IAM (241).

En cuanto a la presentación clínica, nuestros resultados coinciden con repetidas evidencias de que los pacientes de edad avanzada con IAM acuden a los centros hospitalarios en peor situación clínica que los grupos de pacientes más jóvenes. Esta peor situación clínica se traduce en cifras más bajas de tensión arterial sistólica (200),

mayor frecuencia cardíaca (195, 196, 200, 233) y más frecuente ingreso en insuficiencia cardíaca, clase Killip II-III o IV, que los pacientes más jóvenes (197, 198, 202, 234, 235). En nuestro estudio y en el de Schoenenberger et al (229) los pacientes ancianos también se presentaron con mayor frecuencia con una clase Killip II-III o IV. Sin embargo, nuestro estudio evidenció una mayor proporción de pacientes ancianos que se presentó en clase Killip IV, más del doble de la referida por Schoenenberger et al (229) (6% frente al 2,3%, respectivamente). Esta diferencia en la proporción de pacientes ancianos que se presentó en clase Killip IV es posible que se deba a que el referido estudio, a diferencia del nuestro, incluyó a pacientes con angina inestable, una situación clínica, en general, menos grave. Otra coincidencia entre los mencionados estudios es que, respecto a los de menor edad, los pacientes de 80 o más años presentaron con menor frecuencia síntomas típicos, de tal manera que, nuestro estudio presentó un 76,9% frente al 87% y el de Schoenenberger et al (229) un 71,7% frente al 76,9% ($p < 0,001$ en ambos estudios). Los dos estudios también coinciden en presentar con menor frecuencia hallazgos electrocardiográficos con elevación del segmento ST o IAMEST en los pacientes mayores de 80 años, con respecto a los de menor edad, mostrando nuestro estudio un 68,8% frente al 78,4% y el de Schoenenberger et al (229) un 52% frente al 56,9% ($p < 0,001$ en ambos estudios). Esta peculiar presentación del IAM en los pacientes ancianos, con una menor frecuencia de IAMEST, puede ser debido a una mayor prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad multivazo y/o hipertrofia ventricular que pueden producir una isquemia subendocárdica global y una peor perfusión miocárdica (236, 242). Otros hallazgos encontrados en nuestro estudio, que traducen una peor situación clínica al ingreso de los pacientes mayores de 80 años, son unas cifras de glucemia y una frecuencia cardíaca más elevadas y unas cifras de tensión arterial media más bajas.

Tampoco es sorprendente el hecho de que nuestros pacientes octogenarios presentaran más frecuentemente bloqueo de rama en el ingreso, ya que es bien conocido que tanto el bloqueo de rama derecha como, especialmente, el de rama izquierda se dan en pacientes con mayor edad, un promedio de más de 3 y 5 años, respectivamente (243).

V.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Un hecho paradójico es el que los pacientes mayores de 80 años, a pesar de tener una mayor prevalencia de antecedentes que originan un peor pronóstico y de presentarse en una peor situación clínica, reciban con menos frecuencia los tratamientos médicos con una clara recomendación en el tratamiento del IAM (21-29). Este es el caso de diferentes fármacos, como la aspirina (197, 198, 202, 230, 235), tienopiridinas (198, 204), inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (197, 198, 204), bloqueadores beta (197, 202, 234, 235), heparinas no fraccionadas (197, 198, 230) y estatinas (197, 234). Por el contrario, otros fármacos como los IECA (197), bloqueadores de los canales de calcio (197), nitratos (229) y heparinas de bajo peso molecular (197, 198) se utilizan con mayor frecuencia en los ancianos.

En el estudio de Schoenenberger et al (229), tras el análisis ajustado por el género, índice de comorbilidad de Charlson, clase Killip al ingreso y edad como variable continua, se observó que conforme aumenta la edad disminuye la administración de aspirina (OR 0,976; IC95% 0,969-0,980; $p < 0,001$), tienopiridinas (OR 0,975; IC95% 0,973-0,979; $p < 0,001$) y bloqueadores beta (OR 0,985; IC95% 0,981-0,989; $p < 0,001$). En cambio, no se observó una asociación significativa con la administración de heparina (OR 0,999; IC95% 0,994-1,003; $p = 0,63$) (229). Contrariamente, nuestro estudio, al analizar el efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir estos tratamientos, evidenció que no existen diferencias entre los

pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en cuanto a la administración de aspirina (OR 0,994; IC95% 0,983-1,005; $p=0,27$), tienopiridinas (OR 0,988; IC95% 0,984-0,993; $p=0,82$) y bloqueadores beta (OR 0,968; IC95% 0,962-0,974; $p=0,72$), mientras que, la probabilidad de recibir heparina en nuestros pacientes disminuye conforme aumenta la edad (OR 0,998; IC95% 0,993-1,003; $p=0,001$). Curiosamente, nuestro estudio demuestra la ausencia de un efecto lineal de la edad en la frecuencia con que se administra la heparina y, además, evidencia que es a partir de los 80 años cuando los pacientes comienzan a recibir con menos frecuencia el tratamiento con heparina. Esta diferencia entre ambos estudios puede ser debida a que no tuvimos en cuenta para el ajuste de los modelos lineales el tratamiento crónico con anticoagulantes orales. Podemos concluir, por tanto, que en nuestro estudio cuando se introduce la edad como variable continua en los modelos lineales no parece existir un efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir aspirina, tienopiridinas y bloqueadores beta, mientras que, respecto a la administración de heparina es a partir de los 80 años cuando se produce una menor administración.

Respecto a la aspirina y bloqueadores beta disponemos de datos sobre su administración en 6 grupos de edad (menores de 50, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 y mayores de 90 años), aunque se trata de pacientes atendidos en los departamentos de emergencias de 5 hospitales (235). Según este estudio la administración de aspirina y bloqueadores beta disminuyó paulatinamente conforme avanzaba la edad, reduciéndose la probabilidad de recibir aspirina y bloqueadores beta un 15% y 21%, respectivamente, en cada grupo de edad. En el estudio de Rathore et al. (202), que incluyó a pacientes de 65 o más años ingresados por un IAM, también se observó una menor administración de aspirina (OR 0,96; IC95% 0,95-0,97, en el subgrupo de edad de los 80 a 84 años y OR 0,95; IC95% 0,94-0,97, en el subgrupo de edad de los 85 o más años) y bloqueadores

beta (OR 0,89; IC95% 0,87-0,92, en el subgrupo de edad de los 80 a 84 años y OR 0,82; IC95% 0,79-0,84, en el subgrupo de edad de los 85 o más años) en los grupos de edad más avanzada.

Considerando en nuestro estudio la edad como variable dicotómica (80 o más años frente a menores de 80 años), el análisis no ajustado mostró que el grupo de pacientes de 80 o más años se asoció con una menor administración de aspirina, tienopiridinas, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, heparina, bloqueadores beta, nitratos y estatinas. Por el contrario, no se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto al tratamiento con IECA y/o ARA-II y antagonistas del receptor de aldosterona. Cuando en el análisis de regresión se realizó un ajuste con la introducción de los antecedentes, características clínicas al ingreso y género observamos que dejan de existir diferencias entre ambos grupos en cuanto a la administración de aspirina y nitratos pero que sigue habiendo una infrautilización de las tienopiridinas, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, heparina, bloqueadores beta y estatinas. Además, con el análisis ajustado se observa una menor administración de antagonistas del receptor de aldosterona, así como, una menor administración del conjunto de fármacos que componen el tratamiento médico óptimo.

El que a los pacientes ancianos se le administre con menor frecuencia los tratamientos médicos recomendados en las guías de práctica clínica se puede atribuir a la frecuente comorbilidad asociada a la edad avanzada. Sin embargo, tanto nuestro estudio como otros (203, 229), pese a considerar la comorbilidad asociada, coinciden en que el aumento de la edad se asocia significativamente con una menor administración de estos tratamientos médicos. Además, nuestro estudio no contempló todas las posibles enfermedades subyacentes, especialmente la demencia ni lo que se podría definir como “percepción subjetiva de un deterioro marcado de la condición biológica”, que pudieran

haber sido introducidas en el ajuste de los análisis multivariantes. Por ello, no podemos excluir que comorbilidades no bien definidas hubieran inducido a una limitación del esfuerzo terapéutico. A favor de esta interpretación tenemos el hecho de que no observemos diferencias en la administración de nitratos y aspirina, fármacos que se administran de forma sistemática en la primera atención, en urgencias e incluso extrahospitalaria. Por el contrario, las tienopiridinas, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, heparina, bloqueadores beta y estatinas se indican tras el ingreso hospitalario y, frecuentemente, en el caso de los antiagregantes plaquetarios intravenosos, tras decidir una estrategia intervencionista. Por otro lado, la mortalidad precoz y el ingreso en insuficiencia cardiaca avanzada dificultan la administración oral de fármacos, como es el caso de las estatinas.

Otra de las razones que pudiera haber influido en el tratamiento médico del IAM entre los pacientes mayores de 80 años y los de menor edad es la frecuencia con la que los primeros se presentan con una clínica atípica o con otras enfermedades concomitantes, como la insuficiencia cardiaca congestiva o la neumonía (244), que da lugar en un principio a una incertidumbre en el diagnóstico y que podría contribuir a explicar las variaciones asociadas a la edad en el tratamiento médico.

Otro motivo por el que los pacientes ancianos reciben menos frecuentemente que los pacientes más jóvenes determinados tratamientos médicos podría residir en la percepción, por parte de los médicos que atienden a estos pacientes, de sobrestimar los efectos adversos asociados a los mismos en la población de edad avanzada (202, 235).

Existe, además, la evidencia de que la atención de los pacientes con IAM por especialistas específicos, cardiólogos, mejora la adherencia a los tratamientos médicos recomendados por la evidencia científica (245). Creemos que en nuestro caso pudiera haber contribuido sólo en parte, puesto que la atención inicial a su llegada al hospital

fue con frecuencia a cargo del cardiólogo de guardia, quien inició el tratamiento y/o indicó el tratamiento de reperfusión mediante ICP primario. Por otro lado, ambas Unidades Coronarias han mantenido una buena adherencia a las recomendaciones habituales y aportado evidencias de sus resultados (243, 246-260) en estrecha relación con los respectivos Servicios de Cardiología. Además, la atención y adherencia a las recomendaciones fue adecuada dado que la frecuencia con la que se utilizan los fármacos en los más jóvenes es similar a la de otros estudios (232). Por todo ello creemos que, en nuestro caso, es improbable imputar a los facultativos de las Unidades Coronarias que el grupo de pacientes mayores de 80 años hubieran recibido con menor frecuencia los tratamientos médicos recomendados por la evidencia científica.

En nuestro estudio, como se puede observar en el análisis ajustado, no hay diferencias entre ambos grupos de edad en cuanto a la administración de aspirina, y esa discreta tendencia a una menor administración de la misma en el grupo de los mayores de 80 años puede ser debido a otros factores como alergia o intolerancia al fármaco, variables por la que no ha sido ajustado el análisis. Por el contrario, incluso en el análisis ajustado, hay una menor administración de tienopiridinas e inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa. En el caso del clopidogrel no fue hasta la publicación de las guías de práctica clínica del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST del año 2004 (25) cuando se indicó su administración asociado a la aspirina durante un mes o más si se realizaba un ICP y se implantaba un stent “recubierto” o no. Con anterioridad a lo previamente comentado, el clopidogrel sólo se indicaba en el tratamiento del IAM como antiagregante alternativo en caso de hipersensibilidad o intolerancia gastrointestinal a la aspirina. Por otro lado, en las guías de práctica clínica posteriores al 2004, tanto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST publicadas en el año 2007 (26, 28) como en las del síndrome coronario

agudo con elevación persistente del segmento ST publicadas en el año 2008 (27, 29), ya se indica la administración de clopidogrel en todos los pacientes, salvo contraindicaciones, asociada a la aspirina. En el caso de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa fue a partir de las guías de práctica clínica del IAM publicadas en 1999 (22) cuando se indicó este fármaco, con una recomendación clase IIa en los pacientes con IAMSEST y solo en aquellos con isquemia persistente o con otros factores de alto riesgo. No fue hasta la publicación de las guías de práctica clínica del síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST por parte de la ESC y la AHA/ACC en los años 2003 (24) y 2004 (25), respectivamente, cuando se indicó, con una recomendación clase IIa, la administración del abciximab junto al ICP primario. Además, continuó su indicación, con una recomendación clase IIa, en los pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (23, 26, 28). Es muy probable que una de las causas principales de la no administración de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa y del clopidogrel es que, a diferencia de los datos que sustentan desde hace décadas la administración de la aspirina (30) en un grupo de alto riesgo hemorrágico como son los pacientes mayores de 80 años, carecemos de evidencia científica del beneficio de estos fármacos en todos los grupos de riesgo (37, 41, 45).

De nuestros resultados no podemos sacar ninguna conclusión que pueda explicar la menor administración de bloqueadores beta en los mayores de 80 años, pero puede ser debido a que los médicos que atendieron a estos pacientes pensaran que no iban a ser tan bien tolerados como en los pacientes más jóvenes. Además, es posible que en lugar de los bloqueadores beta se prefiera administrar en este grupo de edad, dado el similar efecto hipotensor, fármacos como los IECA o ARA-II de reconocido beneficio sobre la

existencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus e insuficiencia renal (261), tan prevalentes en los pacientes ancianos.

La menor administración de heparina en los mayores de 80 años se puede explicar por el miedo al riesgo de que desarrollen complicaciones hemorrágicas, dado que son pacientes que con mucha frecuencia reciben tratamiento con antiagregantes plaquetarios. En nuestro estudio, además, se ha observado que los pacientes mayores de 80 años reciben significativamente más anticoagulantes orales que el grupo de pacientes más jóvenes. No hemos podido obtener conclusiones respecto a la administración de los inhibidores del factor Xa (fondaparinux), dado que es una medicación introducida recientemente y nunca llegó a utilizarse en nuestros pacientes, tanto en los menores como en los mayores de 80 años.

En nuestros resultados llama la atención una menor administración de las estatinas en los pacientes octogenarios, a pesar de que en dos grandes estudios (113, 114) se haya demostrado el beneficio de las mismas en todos los grupos de edad e incluso en aquellos pacientes con una corta expectativa de vida (262). No obstante, nuestros resultados son similares a estudios previos (197), donde la administración de estatinas descendió del 59% en los pacientes de 45 a 54 años al 24,2% en los pacientes de 85 o más años. Es posible que se continúe pensando que los pacientes mayores de 80 años no se vayan a beneficiar de la prevención secundaria de las estatinas y, por ese motivo, sean menos administradas en este grupo de edad.

Resulta curioso lo que ocurre con la administración de los antagonistas del receptor de aldosterona, donde el análisis no ajustado no encuentra diferencias entre ambos grupos de edad, mientras que, tras el ajuste por género, antecedentes y características clínicas al ingreso se aprecia una menor administración en el grupo de pacientes mayores de 80 años. Es posible que este hallazgo sea consecuencia de no

haber podido introducir en el análisis multivariante otras circunstancias como por ejemplo el aclaramiento de creatinina, valores discretamente elevados de creatinina plasmática, hiperpotasemia o cifras de potasio en el límite alto de la normalidad que indujeran a una menor administración de estos fármacos a los pacientes octogenarios, en los cuales estas circunstancias pueden ser frecuentes, aunque no se recogieron en nuestra base de datos (263).

Respecto a lo que hemos denominado como “tratamiento médico óptimo”, como se ha podido observar los bloqueadores beta y las estatinas se administran menos frecuentemente a los pacientes octogenarios que a los pacientes de menor edad. Teniendo en cuenta que los mencionados fármacos junto a la administración concomitante de doble antiagregación y los IECA y/o ARA-II forman parte del mencionado “tratamiento médico óptimo”, era de esperar que los pacientes octogenarios lo recibieran con menor frecuencia. Sin embargo, cuando se explora la administración del “tratamiento médico óptimo” en el grupo de pacientes mayores de 80 años en los tres periodos en que se dividen los 10 años en que se llevó a cabo este estudio, se observa una tendencia hacia una mayor administración en este grupo de edad.

Cuando se explora la administración de los IECA y/o ARA-II y las estatinas en los pacientes mayores de 80 años y en los 3 periodos en los que se dividió el estudio se observa una tendencia contraria, hacia una menor y mayor utilización, respectivamente. El que la tendencia de la administración de los IECA y/o ARA-II a los mayores de 80 años sea cada vez menor puede ser debido a que en su lugar se esté dando preferencia a otros fármacos también indicados en la fase aguda del infarto de miocardio como puedan ser los bloqueadores beta. En este sentido se observó como la administración de bloqueadores beta en el grupo de pacientes mayores de 80 años fue subiendo durante esos tres periodos en los que se ha dividido el estudio.

Los antagonistas del receptor de aldosterona son otros fármacos indicados en la fase aguda del infarto de miocardio complicado con insuficiencia cardiaca. No es improbable que estos fármacos puedan haber influido en el descenso de la administración de los IECA y/o ARA-II en los pacientes de edad avanzada, posiblemente motivado por la alta prevalencia de insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal ligera en este grupo de edad.

A diferencia de los cambios evidenciados en la frecuencia de la administración de los IECA y/o ARA-II a lo largo del estudio, la tendencia de una mayor administración de las estatinas a los mayores de 80 años puede ser la consecuencia de que dicho tratamiento no presente ningún inconveniente que limite la más que probable progresiva concienciación de los médicos que tratan a estos pacientes del beneficio clínico de estos fármacos en estos pacientes.

Una situación clínica especial, que condiciona en gran medida el tratamiento farmacológico, es aquella en la que los pacientes ingresan en clase Killip IV. El deterioro clínico y, especialmente, la necesidad de fármacos inotrópicos y/o soporte respiratorio mediante ventilación mecánica pueden limitar la administración oral de los fármacos. Igualmente, la hipotensión arterial contraindica la administración de fármacos hipotensores como los IECA y/o ARA-II. Por todo ello, nos pareció interesante establecer las posibles diferencias entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad en esta situación. Por tanto, cuando se estudian las diferencias en el manejo terapéutico entre los mayores y menores de 80 años que ingresan en clase Killip IV se puede observar que desaparecen todas las discrepancias descritas previamente, apreciándose, por tanto, un manejo terapéutico similar entre ambos grupos de edad. Este hallazgo puede residir en la particular estrategia terapéutica que merecen estos pacientes. La mortalidad del shock cardiogénico es muy elevada a pesar de establecer

cualquier tratamiento, aunque la estrategia intervencionista parece tener sus ventajas (264). En este sentido, optar por un tratamiento agresivo no siempre depende de la decisión del facultativo responsable, sino que, puede tener más influencia la disponibilidad de la estrategia intervencionista, lo que introduciría un factor de variabilidad ajeno, en muchas ocasiones, a la edad del paciente.

En relación a las posibles diferencias en el tratamiento con respecto a los mayores y menores de 80 años y entre los dos hospitales que han participado en el presente estudio, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital Santa María del Rosell, son relativamente superponibles con la excepción de dos fármacos. Así, los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa se administran más frecuentemente en el Hospital Santa María del Rosell, mientras que, las estatinas se administran más frecuentemente en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El que los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa se administren más frecuentemente en el Hospital Santa María del Rosell puede ser debido a que en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca estos fármacos fueron administrados casi exclusivamente durante la realización del ICP primario, mientras que, el Hospital Santa María del Rosell atendió, en comparación al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, a una mayor proporción de pacientes con IAMSEST (31,7% frente al 10,7%; $p < 0,001$) y con una gran expectativa de realizarse de forma diferida un intervencionismo coronario. En cambio, no encontramos ninguna explicación para la menor administración de estatinas en el Hospital Santa María del Rosell, por lo que posiblemente sólo se deba a un diferente criterio en su utilización entre los dos hospitales.

V.4. TRATAMIENTOS DE REPERFUSIÓN.

Como ya se ha comentado, tanto los pacientes mayores de 80 años de nuestro estudio como los de otros (197, 198, 202, 229, 235), se presentan con menos frecuencia que los pacientes más jóvenes con un IAMEST. Igualmente, existe coincidencia entre los distintos estudios en que el grupo de pacientes ancianos con IAMEST, en comparación al grupo de pacientes más jóvenes, reciban con menos frecuencia los tratamientos de reperfusión (ICP primario o fibrinólisis) (197, 198, 202, 234, 235). Además, al grupo de ancianos se le realiza con menos frecuencia cirugía de revascularización coronaria durante el ingreso hospitalario por IAM (197, 198).

En nuestro estudio, el porcentaje de reperfusión en el IAMEST, un 73,7%, fue ligeramente superior a la de los estudios PRIAMHO II (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario) (231) y MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) (232) (71,6% y 68%, respectivamente). Atendiendo exclusivamente al grupo de pacientes mayores de 80 años, éste también tuvo una tasa de reperfusión superior a la que presentó el estudio TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) (69,1% frente al 58%), a pesar de que éste último estudio se realizó en pacientes ligeramente más jóvenes (edad media de 80 años frente a 82,9 años) (228).

A diferencia de los hallazgos del estudio de Schoenenberger et al (229), en el que los pacientes mayores de 80 años fueron sometidos en menor proporción a ICP primario (24,6% frente al 66,1%; $p<0,001$) y fibrinólisis (7,1% frente al 14,2%; $p<0,001$), en nuestro caso no se evidenciaron esas diferencias, de modo que, respecto a los de menor edad, los pacientes octogenarios con IAMEST recibieron con similar frecuencia ICP primario (25,7% frente al 27%; $p=0,52$) y fibrinólisis (43,4% frente al 47,4%; $p=0,09$). En lo que si encontramos diferencias significativas en nuestro estudio,

entre los referidos grupos de edad, fue en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se realizó el ICP primario (210 minutos frente a 180 minutos; $p=0,012$) o la fibrinólisis (160 minutos frente a 130 minutos; $p<0,001$).

Comparado con nuestros datos, la mayor proporción de tratamiento de reperfusión mediante ICP primario y la menor con fibrinólisis en el estudio de Schoenenberger et al (229) puede ser debido a que en dicho estudio sólo participaron hospitales con capacidad para realizar ICP y hospitales que aún sin capacidad de realizar ICP podían trasladar a sus pacientes a otros hospitales para realizar un ICP en menos de 90 minutos. Por el contrario, durante el periodo de nuestro estudio uno de los hospitales participantes disponía del ICP mientras que el otro no, y no siempre se disponía de una infraestructura de traslado que garantizara un traslado para un ICP con un retraso admisible. Adicionalmente, ambas Unidades Coronarias asumieron enfermos procedentes de otros hospitales próximos a su área de influencia que no disponían de Unidades Coronarias y que, con frecuencia ante un IAMEST, administraban el tratamiento fibrinolítico en esa primera atención para su traslado inmediato al centro de referencia.

Respecto a la posible influencia de la edad en la realización del ICP primario, el estudio de Schoenenberger et al (229) tras el ajuste por el género, índice de comorbilidad de Charlson, clase Killip al ingreso, hospitales con disponibilidad de ICP, creatinfosfocinasa y edad (como variable continua) evidenció que conforme aumenta la edad disminuye la probabilidad de recibir un ICP primario (OR 0,968; IC95% 0,964-0,973; $p<0,001$) o fibrinólisis (OR 0,992; IC95% 0,986-0,999; $p=0,02$). A diferencia del referido estudio, no observamos este hecho en nuestro estudio en el efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir un ICP primario (OR 0,987; IC95% 0,981-0,993; $p=0,72$) ni sobre la de recibir fibrinólisis (OR 1,006; IC95% 1,000-1,011; $p=0,44$). La

ausencia de un “previsible” efecto negativo de la edad avanzada sobre la probabilidad de recibir tratamiento fibrinolítico se confirmó cuando introducimos la edad como variable dicotómica (pacientes de 80 o más años frente a menores de 80 años) en los modelos de regresión logística y los ajustamos por los antecedentes, características clínicas al ingreso y género: ICP primario (OR 0,90; IC95% 0,72-1,13; p=0,38) y fibrinolisis (OR 1,01; IC95% 0,83-1,25; p=0,90).

En sentido contrario, el referido estudio (229) y el nuestro coinciden en que a los pacientes mayores de 80 años se les realiza con menos frecuencia una cirugía de revascularización coronaria durante el ingreso por el IAM, aunque en este caso la proporción del 7,1% en los mayores de 80 años en el estudio de Schoenenberger et al (229) contrasta llamativamente con el hecho de que ninguno de nuestros pacientes octogenarios fuera sometido a revascularización quirúrgica durante el ingreso hospitalario.

El que los pacientes ancianos hayan recibido con menor frecuencia un tratamiento fibrinolítico se ha intentado explicar por la discordancia que hay entre los resultados de los diferentes estudios publicados. Así, un metanálisis (154) evidenció un beneficio en los ancianos, mientras que, en otro estudio observacional (183) se halló un mal resultado en los mayores de 75 años (202). También se ha intentado explicar por la prevención, por parte de los médicos responsables, ante la posibilidad de que ese tratamiento favorezca la aparición de complicaciones, como la hemorragia cerebral, en un grupo de especial riesgo como son estos pacientes de edad avanzada (234). En nuestro caso, cuando se analiza el efecto lineal de la edad ocurre justo lo contrario, una tendencia a una mayor realización de fibrinolisis en los ancianos. Esta mayor tendencia a la fibrinolisis es difícilmente explicable por un posible rechazo de los pacientes ancianos a someterse a un procedimiento invasivo ya que, salvo excepciones, en

situaciones de urgencia como el IAMEST y con las evidencias actuales (21, 22, 24, 25, 27, 29), no es frecuente que el paciente decida la modalidad de reperfusión. En cuanto a la menor frecuencia de realización del ICP primario en los pacientes ancianos se ha postulado que éstos suelen ingresar con mayor frecuencia en hospitales que no disponen de laboratorio de coronariografía (197), circunstancia que coincide con el hecho de que en nuestro caso fuese el Hospital Santa María del Rosell el que aportó una mayor proporción de pacientes mayores de 80 años con respecto al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (16,3% frente al 11,7%; $p < 0,001$). Se podría especular con que ante un IAMEST que ingresa en un centro sin disponibilidad de ICP, el facultativo responsable se muestre renuente a su traslado a otro centro con esta finalidad si no dispone de un dispositivo de transporte que garantice el traslado en los tiempos recomendados.

Otro aspecto a valorar es la demora desde el ingreso al centro y la instauración del tratamiento de reperfusión. Los denominados tiempos “puerta-aguja” y “puerta-balón” no son despreciables en la práctica clínica. El estudio PRIAMHO II, en pacientes de edad media de 65,4 años, mostró una mediana del tiempo puerta-aguja de 48 minutos y del tiempo puerta-balón de 80 minutos (231), mientras que, en el estudio TRIANA, dirigido a pacientes mayores de 75 años, estos tiempos fueron de 49 y 90 minutos (228), respectivamente. En nuestro caso, por anticipar la dificultad de que estos tiempos se recogieran con rigurosidad, especialmente en los frecuentes casos en los que la administración del fibrinolítico se produjera en una primera atención en otro centro, no se consideró la recogida prospectiva de los tiempos puerta-aguja y puerta-balón. Para atenuar esta limitación y tener datos fiables de los retrasos al tratamiento de reperfusión, se puso especial énfasis en documentar el momento exacto del inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento. Con este fin, la recogida prospectiva en el formulario obligaba

a rellenar el apartado “hora inicio de los síntomas” detallado en horas y minutos (sobre las 24 horas del día). Este dato se verificaba mediante el contraste de la información aportada por el paciente, la familia y/o los posibles testigos. Adicionalmente, se revisó cualquier documentación que aportara datos relevantes para la confirmación de este dato, “volantes” de primera atención extrahospitalaria y hojas de una atención previa en otro centro. De igual forma, el momento del tratamiento de reperfusión se estimó mediante todo tipo de registro documentado, incluidos los informes de atención, así como, las hojas de registro de constantes y medicación, tanto de otro centro, transporte mediante el dispositivo 112, de urgencias de cada centro y/o del informe del laboratorio de hemodinámica. De este modo consideramos que, con un margen de error aceptable pudimos aproximarnos al tiempo real transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la administración de un tratamiento de reperfusión (fibrinólisis o ICP primario) y que hemos denominado “tiempo a la fibrinólisis” y “tiempo a la ACTP”, respectivamente. Por todo ello, no podemos establecer comparaciones entre los tiempos referidos y los tiempos puerta-aguja o puerta-balón, que eluden el intervalo previo, y si deben ser comparables con los que se refieren al retraso a la reperfusión desde el inicio de los síntomas. En este sentido, los tiempos a la fibrinólisis y a la ACTP en el grupo de los pacientes mayores de 80 años, 160 y 210 minutos, respectivamente, se encuentran por debajo de los 228 minutos del tiempo a la fibrinólisis que mostró otro estudio realizado en la Región de Murcia (256) y los más de 280 minutos del tiempo a la ACTP que muestra otro estudio recientemente publicado (265). El estudio TRIANA también mostró unos tiempos a la fibrinólisis y a la ACTP (240 y 234 minutos, respectivamente) mayores que nuestro estudio (228). El mayor retraso con el que se establecen los procedimientos de reperfusión en nuestros pacientes octogenarios, una diferencia en la mediana de 30 minutos, parece claramente en relación con su mayor retraso al ingreso

de los pacientes que ingresan con IAMEST, mediana de 130 minutos frente a 115 minutos, unos 15 minutos superior. Probablemente, un retraso adicional puede atribuirse a la mayor dificultad de establecer la contraindicación de estos tratamientos de reperfusión en los pacientes de edad avanzada dada su elevada comorbilidad.

Aunque este no es el objetivo del presente estudio, ni pretendemos extraer conclusiones respecto al tratamiento de reperfusión ideal en los pacientes de edad avanzada, el alto riesgo de éstos sugiere un mayor beneficio del ICP primario, pero hay que tener en cuenta que éste obtiene sus resultados óptimos cuando cumple unas rigurosas exigencias (188). Es probable que, esta consideración unida a la evidencia de que la fibrinólisis extrahospitalaria en las dos primeras horas consigue una supervivencia a corto y largo plazo, al menos, igual que el ICP (174, 175), nos permita considerar adecuadas las recomendaciones actuales del tratamiento del IAMEST en las que no se establece que el género femenino y/o la edad avanzada constituyan, por sí mismas, una contraindicación para la fibrinólisis ni una preferencia para el ICP (189). Creemos que en tanto este aspecto se resuelva de acuerdo con la evidencia, en los pacientes con edad avanzada e IAMEST no debiera desestimarse, en ausencia de su contraindicación, la fibrinólisis, especialmente en las dos primeras horas de evolución o cuando tengamos serias dudas de que el ICP primario pueda ser llevado a cabo sin una demora excesiva. Además, la administración precoz de un fibrinolítico no impide un subsiguiente intervencionismo de considerarse indicado (266).

Cuando se analizan las diferencias en la administración de los tratamientos de reperfusión entre los mayores y menores de 80 años y los dos hospitales participantes, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital Santa María del Rosell, destaca una mayor realización del ICP primario en el Hospital Universitario Virgen de la

Arrixaca, y se puede explicar porque éste es el único hospital que disponía de laboratorio de coronariografía las 24 horas.

V.4.1. REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

Con respecto a los pacientes con IAMSEST, también se ha observado en estudios previos una menor realización de coronariografía con intervencionismo coronario, así como, una menor realización de cirugía de revascularización en el grupo de pacientes ancianos durante el ingreso hospitalario, oscilando el porcentaje de pacientes mayores de 80 años sometidos a ICP entre el 3,4% y el 30% (204, 230). En nuestro estudio apreciamos en el grupo de pacientes mayores de 80 años, en comparación a los menores de 80 años, una menor realización de coronariografía con intervencionismo coronario, pero la frecuencia de su realización, 26,8%, se encuentra en el extremo superior de los resultados aportados por los estudios anteriormente mencionados. Considerando que el intervencionismo precoz tiene ventajas en los pacientes de edad avanzada (126, 267), es de destacar en nuestro estudio que no se observaron diferencias entre ambos grupos de edad en cuanto a recibir la estrategia intervencionista precoz. Por otro lado, también apreciamos la ausencia de realización de cirugía de revascularización en estos pacientes durante el ingreso por el IAM. En el análisis de regresión multivariante ajustado por género, antecedentes personales y situación clínica al ingreso vemos que el grupo de pacientes mayores de 80 años tiene un 69% menos probabilidad de recibir una coronariografía con intervencionismo coronario en comparación al resto de pacientes más jóvenes. Cuando analizamos el efecto lineal de la edad sobre la probabilidad de recibir una coronariografía con intervencionismo coronario observamos que nuestros pacientes tienen a partir de los 75

años una menor probabilidad de recibirla que los pacientes más jóvenes (OR 0,959; IC95% 0,948-0,972; $p < 0,001$), resultados que son muy similares a los obtenidos en el estudio de Schoenenberger et al (229) (OR 0,943; IC95% 0,937-0,949; $p < 0,001$), aunque este estudio no nos muestra la edad a partir de la cual se produce la menor realización.

El que se realice con menor frecuencia una coronariografía con intervencionismo coronario en el grupo de pacientes mayores de 80 años con un IAMSEST se podría explicar porque estos pacientes ancianos rechacen realizarse un procedimiento invasivo, aunque lo habitual en la práctica clínica es que los pacientes acepten los consejos dados por los médicos que los atienden. Además, es llamativo que no encontremos diferencias entre los dos grupos de edad en cuanto a realizarse un ICP precoz (en los tres primeros días). Por todo ello, es posible que diferentes motivos, como pueden ser una mala condición biológica percibida pero no siempre atribuida a una comorbilidad específica u otros no recogidos, contribuyan a que al grupo de pacientes mayores de 80 años se le realice con menos frecuencia un ICP pasado este periodo de tiempo.

V.5. COMPLICACIONES HOSPITALARIAS Y MORTALIDAD.

La mayor edad de los pacientes ancianos y su más frecuente comorbilidad se acompañan de una mayor frecuencia de aparición de complicaciones entre las que se podría incluir, en muchos casos, su peor situación clínica al ingreso como una expresión de complicación precoz. Es posible que su mayor mortalidad precoz limite la posibilidad de recibir con mayor frecuencia los tratamientos indicados tras un IAM contribuyendo al desarrollo de las complicaciones durante la hospitalización (ictus isquémico, insuficiencia cardiaca congestiva, shock cardiogénico) y su peor pronóstico

(197, 198, 204, 230). De acuerdo con estas evidencias, nuestros pacientes octogenarios, en comparación al resto de pacientes más jóvenes, presentaron con mayor frecuencia complicaciones tales como un bloqueo de rama, arritmias, a excepción de la taquicardia ventricular sostenida, insuficiencia cardiaca congestiva, shock cardiogénico, ictus isquémico, complicaciones mecánicas y complicaciones hemorrágicas menores.

En cuanto a la mortalidad, tanto la referida en las primeras 24 horas como a los 30 días y al año, es mayor en el grupo de pacientes mayores de 80 años. El estudio de Schoenenberger et al (229) también mostró una mayor mortalidad en las primeras 24 horas en el grupo de pacientes mayores de 80 años, aunque discretamente inferior al obtenido en nuestro estudio (5,4% frente al 8,9%, respectivamente). Las diferencias entre ambos estudios se pueden justificar por una peor condición clínica basal de nuestros pacientes, al presentar con mayor frecuencia diabetes mellitus (40,4% frente al 25,2%) e ingresar en peor situación clínica, dado que se presentan más frecuentemente en clase Killip IV (6% frente al 2,3%) y, además, porque el estudio de Schoenenberger et al (229) incluyó a pacientes con un perfil clínico más, leve reclutando no sólo a pacientes con IAM sino también a aquellos con angina inestable. En nuestro estudio, además, en el análisis de supervivencia se observa que la mortalidad intrahospitalaria llega a ser dos veces superior en el grupo de pacientes mayores de 80 años (HR 2,00; IC95% 1,67-2,38; $p < 0,001$) y la mortalidad en el primer año llega a ser hasta más de dos veces superior (HR 2,28; IC95% 2,00-2,60; $p < 0,001$).

V.6. IMPLICACIONES CLÍNICAS.

Los tratamientos médicos y las terapias intervencionistas consideradas en el presente estudio lo han sido por haber demostrado un beneficio y, por lo tanto, mejor pronóstico de los pacientes ancianos con IAM (268). Por ello, es relevante conocer

hasta que punto se administran con menor frecuencia de lo deseable, así como, si su menor aplicación puede estar justificada, ya que de no ser así estaríamos contribuyendo a sustraer un potencial beneficio y empeorar todavía más el mal pronóstico en estos pacientes. Se ha demostrado que las guías de práctica clínica influyen en la labor asistencial y han dado lugar a una mejora de los cuidados a los pacientes con IAM en los últimos años (136). Los programas de implantación de las guías de práctica clínica pueden ayudar a su aplicación en el futuro (269). Estudios previos han sugerido que una mejor implantación y adherencia a los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica podría influir de forma significativa en la calidad de los cuidados a los pacientes ancianos (268). Por otro lado, es recomendable valorar la aplicación de las guías de práctica clínica mediante la creación de registros, teniendo en cuenta la comorbilidad, contraindicaciones a dichos tratamientos y la voluntad del paciente.

En nuestra opinión, se deberían realizar estudios centrados en los cuidados de los pacientes más mayores para determinar las causas y consecuencias de las diferencias observadas en el tratamiento del IAM de este grupo de edad. Estos estudios deberían recoger muy bien no solo toda la comorbilidad, como puede ser a través del índice de Charlson el cual ha mostrado predecir la mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria (270), sino también la situación de fragilidad y el estado funcional de estos pacientes para evitar la infrautilización o bien futilidad de un determinado tratamiento en estas edades de la vida tan avanzadas (196). Un aspecto a considerar es la inclusión de cualquier morbilidad no especialmente aparente pero con impacto pronóstico negativo como es el caso del deterioro de la función renal aún en estados no avanzados (263). Además, en las guías de práctica clínica se debería trabajar más en este aspecto, dado que el grupo de pacientes ancianos es el que más está creciendo en los países desarrollados y en donde la prevalencia del IAM es mayor, teniéndose que enfrentar

cada día el médico que trata a estos pacientes a decisiones donde la evidencia científica aún da cabida a la incertidumbre.

De acuerdo con nuestros resultados, no siempre hemos podido justificar debidamente la ausencia de determinados tratamientos. Por ello es posible que se pudiera haber incurrido, en algunos casos, en una discriminación en línea con el comentado “ageism”.

Como corolario a nuestros hallazgos, el mal pronóstico de los pacientes de edad avanzada debe hacernos reflexionar hasta que punto estos pacientes se identifican e individualizan de forma adecuada en la práctica clínica diaria. La denegación de los tratamientos con beneficio probado en los pacientes ancianos, especialmente la reperfusión en la fase aguda, debe ser justificada y no atribuirse a la ligera a sus riesgos potenciales, lo cual nos llevaría a una discriminación de esta población.

V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

No podemos eludir el considerar las limitaciones del presente estudio. En primer lugar, es muy posible que exista un sesgo de selección, dado que este registro sólo recogió a los pacientes con IAM que ingresaron en las Unidades Coronarias de los dos hospitales participantes, no disponiendo de los datos de los pacientes que fueron atendidos en otras áreas diferentes a las Unidades Coronarias siendo, por tanto, tales resultados sólo aplicables a los pacientes que son ingresados en dichas unidades. Además, es posible que no infrecuentemente estos casos atendidos fuera de las Unidades Coronarias no hubieran sido consultados para su ingreso por asociar gran comorbilidad y, por lo tanto, ser pacientes de avanzada edad. A pesar de esta limitación, nuestros datos no han sido sometidos al sesgo de selección de los estudios clínicos aleatorizados, en los que la limitación en el tiempo de evolución u otros motivos de

exclusión dan como resultado a una población con un mayor porcentaje de hombres que de mujeres del que le correspondería, que presenta menor comorbilidad y consiguientemente un menor riesgo y a la que se le somete con más frecuencia a los tratamientos de reperfusión (271).

En segundo lugar, es concebible que factores que no se hayan medido como por ejemplo la voluntad del paciente, intolerancia a determinadas medicaciones, etc., puedan haber influido en los resultados de este estudio.

En tercer lugar, este estudio se limita sólo a una región del sureste de España, la Región de Murcia, lo cual limita su generalización al resto del país o incluso a otros países. A pesar de ello, nuestros resultados son concordantes a los obtenidos en otros estudios de otras zonas geográficas (197, 198, 202, 204, 229, 230, 234, 235), lo que sugiere que sean representativos de lo que ocurre en la práctica clínica habitual.

En cuarto lugar, los retrasos a la reperfusión no se cuantificaron de la forma que se ha realizado en otros estudios, por las dificultades de establecer con rigor los tiempos puerta-aguja y puerta-balón, dado que el tratamiento fibrinolítico se administró, en ocasiones, en otros centros en una atención inicial. A pesar de ello, se puso especial énfasis en precisar el momento del inicio de los síntomas y tener un dato fiable en el retraso al tratamiento de reperfusión, dato que se registra documentalmente en los diferentes informes que porta el paciente a su llegada a la Unidad Coronaria y que se revisó en todos los casos. De este modo, las diferencias encontradas entre los pacientes octogenarios y los de menor edad en los retrasos a la realización de los tratamientos de reperfusión pueden considerarse representativos de los tiempos “reales” y, aún admitiendo un margen de error, éste se hubiera equilibrado en ambos grupos.

Por último, ante la dificultad de establecer la antigüedad del bloqueo de rama izquierda, cuando éste estuvo presente, se consideró de forma conjunta (antiguo o de

nueva aparición) por lo que no se pudieron analizar los datos del tratamiento de reperfusión limitados a los llevados a cabo en los bloqueos de rama atendiendo al tiempo de aparición.

VI. CONCLUSIONES

Respecto al **objetivo principal**:

1. Los pacientes mayores de 80 años con un infarto agudo de miocardio reciben con menos frecuencia determinados fármacos recomendados en las guías de práctica clínica que han demostrado una mejoría del pronóstico como pueden ser los bloqueadores beta, estatinas, antagonistas del receptor de aldosterona, tienopiridinas, inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa y heparinas (sódica y/o de bajo peso molecular). Sin embargo, no se encuentran diferencias entre ambos grupos de edad en cuanto a la administración de aspirina e IECA y/o ARA-II.
2. En cuanto a los tratamientos de reperfusión, en el caso de los IAMEST no se encontraron diferencias entre los mayores y menores de 80 años con la realización de la fibrinólisis o el ICP primario, mientras que, en el caso de los IAMSEST se realizó con menos frecuencia en el grupo de los mayores de 80 años una coronariografía con intervencionismo coronario.

Con respecto a los **objetivos secundarios**:

1. La proporción de pacientes mayores de 80 años creció en el año 2000-2001, manteniéndose estable desde entonces.
2. En cuanto a los factores de riesgo y otros antecedentes, el grupo de pacientes mayores de 80 años lo integra una alta proporción de mujeres y presenta con frecuencia historia de hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica.
3. Respecto a la situación clínica al ingreso, los pacientes mayores de 80 años ingresan con mayor retraso desde el inicio de los síntomas y en peor situación

- clínica con unas glucemias y frecuencia cardiaca más elevadas y con mayor frecuencia en clase Killip II-III y shock cardiogénico.
4. En lo referente a las complicaciones durante la hospitalización, los pacientes mayores de 80 años presentaron más complicaciones durante la fase aguda del infarto de miocardio (bloqueo de rama, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardiaca congestiva, shock cardiogénico, ictus isquémico, complicaciones mecánicas y complicaciones hemorrágicas menores).
 5. La mortalidad intrahospitalaria y acumulada en el primer año fue mayor en los octogenarios. La mayor mortalidad hospitalaria de los pacientes octogenarios incluyó también cuando se limitó a la ocurrida en las primeras 24 horas.
 6. La administración del tratamiento médico óptimo fue menor en los pacientes octogenarios, aunque la proporción de pacientes que lo recibió aumentó a lo largo del periodo del estudio.

VII. ANEXO

Base datos R.I.M: Variables y códigos

Etiqueta

Entrada

Hospital

Hosregis

horasuci

diashosp

0: angina

1 IAM primer registro de este paciente

2, 3, 4, ...etc registro

9 Ingreso primario por fallo cardiaco (EAP ó shock)

98 ACV hemorrágico porTL o anticoag.

99 Remit de otro centro por complic mecánica **feching** (dd.mm.aaaa)

100 Idem 99 por angor post-IAM

101 TSV

102 TV

103 Taponamiento

104 Otras

107 traslado en shock para cataterismo

777 Bloqueo AV

888 Control postACTP

999 Dolor torácico no aclarado

1000 Post QX cardiaca

Hospital procedencia

Hospital registrado

-Filiación -

nohistor

apelnom (Nombre apellidos)

tno1

dirección

tno2

edad

Sexo

 1 hombre 2 mujer

talla

peso

actividad	Ecivil	profesio	estudios
1 activo	1 Casado	1 No cualific	1 primarios
2 jubilado	2 Soltero	2 labores domésticas	2 medios
3 parado	3 Viudo	3 tec medio/responsabilidad laboral	3 superiores
4 otros	4 otros	4 tec superior	4 analfabeto

-Antec. personales y FF riesgo coronario-

imprevi

 0 No 1 si

acvprevi

 0 No 1 si

revaspre

 0 No 1 ACTP 2 (1+stent) 3 Qx

angor (previo)

icprevia

 Grados NYHA 1 2 3 4

txcardio

 0 no 1 si

Trat. Cardiovasc. previo

0	No
1	> 6 meses
2	6meses-1 mes
3	1 mes-8 días
4	< 8días

Antfamil

 0 no 1 si

Co-morbidad

 1) Fallo Renal* 2) Idem Hemod

Colesterol (↑)

 0 No 1 si conocida 2 si no conocida

cifracol

diabetes

 0 no 1 DMNID 2 DMID 3 DM de novo

añosdm

scoredm

glucingr (glucemia ingreso)

hbglicos

glucemax (valor máximo)

Gluce200

nº veces>200 mg 4 días

hta

 0 No 1 si conocida 2 si no conocida

tabaco

 0 No 1 si 2 exfumador

-Evento motivo del ingreso y terapéutica reperfusión-

hinicio (hora real 24 hs)

síntomas

 1 típicos 2 atípicos 3 Muerte súbita 4 asintomático

tlextrah.

 0 no 1 si

tpoingre (min. a ingreso)

tpouci (min hasta ingr UCI)

reperfus*

 0 No 1 TI 2 ACTP

"0": estando ingresado

exctl

 1 Biológica 2 ECG 3 Retraso 4 Contraind 5 Reperf. Espont. 6 ACTP1ria

justnotl

 1 si 2 no

tiempotl (min)

cireperf (crit ind reperf)

 1 si 2 no

minactp (min)

rescate (ACTP)

 0 no 1 si

timiactp

0: IAM periACTP

*3) tI+ACTP; 4)ACTP fallida+tI; 6)Angiografía para ACTP pero no por vaso permeable;

7) 7)Idem 5 por coronarias normales

- ECG inicial - (más representativo del ingreso)

localiza 1 anterior 2 inferior 3 lateral solo 4 posterior solo 5 inferior + VD 6 No Q 7 Inde.

fcecg1 **ritmo** 1 sinusal 2 FA 3 TSV 4 flutter auric 5 BlqAVavanz 6 MP

qrsdura (msg) **qrseje** (° en PF) **qrsbr** (Bloq. Rama) 0 no 1 BCRD 2 BCRI

qrshb (Hemibloqueo) 0 no 1 HBA 2 HBP **nstasc** (n° deriv con ST↑) **sumstas** ($\Sigma mm \uparrow$)

nstdesc (n° deriv con ST↓) **sumstdes** ($\Sigma mm \downarrow$) Ondas Q (> 0,4 seg) 0 no 1 si

-Exploración ingreso-

fcingres **tasingre** **tadingre**

killipin 1 2 3 4 **clasprop** (clasif propia) 0 no IC 1 sospecha IC 2 certeza IC 3 Shock

rxingres 1 normal 2 redistribución 3 Edema intersticial 4 EAP **cardiome** 0 no 1 si

-Complicaciones en evolución-

complica (cualquiera) 0 no 1 si

killipev (máx en evolu.) **día** **disfvd** (fallo VD) 0 no otro dígito es el día aparición

brevoluc 0 no 1 BRD 2BRI **tipobrev** 1 previo 2 Indeterm 3 Nuevo 4 transitorio

arritmia 0 no 1 si **bloqAV** (0 no 1 grado1 2 Mobitz I, 3 Mobitz II, 4 3er rado) **diabav**
(máximo grado) 9 es bradicardia sintomática

TVNS

fa (0 no 1 si) **diafa** (de aparición) * **mp** (marcapaso) (0 no 1 transit profilact 2 Idem terap)

tsv (0 no 1 si) **diatsv** (de aparición)

tv (0 no 1 si) **diatv** (de aparición)

fv (0 no 1 si) **diafv** (de aparición)

acv 0 no 1 isqu. 2 hemorr **día acv**
accid. Cerbrvasc.

* en caso de FA crónica poner díafa "0"

cisquem 0 no 1 angina 2 re-IAM **Compthemorr** 0 1 cerebr 2 díges 3 retroper 4 otras

cmecánica 0 no 1 CIV 2 rotura pared libre 3 alter m papilares 4 Insuf mitral **diacomeca**

pericarditis 0 no 1 clinica 2 ECO 3 ECG 4 dos o más de dos criterios) **diaperic**

exitush (exitus hospital) 0 no, otro dígito expresa las horas transcurridas desde ingreso

motexitu (motivo exitus) 1 shock cardiog 2 Disoc E-M 3 ACV 4 Arritmia 5 sepsis 6 otras

-Tratamientos-

	Clave variable		Clave variable	
fármaco	hospital (txh...)	"marcar" o "rodear" (36 O)	alta (alta...)	"marcar" o "rodear" (36 O)
AAS	txhaas		altaaas	
Antiarrítmicos	txharrit		altarrit	
Ticlopid o clopi	txticlo	1 ticlo 2 clop	altaticlo	1 ticlo 2 clop
Inh IIB-IIIa	InIIBIIIa		AtaIIa-b	
Betabloqueo	Txhbeta	1 iv 2 oral	altabeta	
Nitratos	Txhnitri	1 iv 2 oral	altanitr	
IECAs	txhieca		altaieca	
Heparina	txhhep	1 Na 2 BPM	altahepBPM	
Diurético	txhdiur	1 asa 2espi. 3 (1+2).	altadiur	1asa 2espi. 3 (1+2).
Hipolipemiantes	txhipol		altahipo	
Digital	txhdigi		altadigi	
Inotropos ev	txhinotr			
Antagonistas Ca ⁺⁺	txhantaca		altaantaca	
Sintrom	txhsintr		altasintr	
Alfabloqueantes	altaalfa		altaalfa	
Insulina	txhinsul		altainsu	
Antidiabéticos oral	txhado		altaado	

-Procedimientos-

pico **pickmb** **eco** 0 no 1 si **feeco** **espesept**
esppp

disfdis 0 no 1 si **imeco** (insuf mitral) 0 no 1 leve 2 moderada 3 severa

rcp 0 no 1 si **ventimec** 0 no 1 si **choque** 0 no 1 si **swan** 0 no 1 si **balon** 0 no 1 si

viabil 0 no 1 ecostress 2 isótopos **esfuerzo** 0 no 1 negativa 2 no concluy. 3 Posit ECG 4 Post Clini 5 3+4

mets **minesfu** (minutos)

Pericardiocentesis 0 no 1 si **EEF** 0 no 1 si

cateteri 0 no, si el día **fecate** **vasrespo** 1 DA 2 CD 3 CX 4 tronco 5 ? 6 CN **Tronco** %

nº vasos **restenos** (*) 0 no 1 ACTP 2 stent **revascul** 0 no 1 ACTP 2 ACTP +stent 3 Qx

* Evento atribuible a re-estenosis sobre ACTP/stent previo **cirugía** 0 no 1 revascu 2 CIV 3 insuf. Mitral 4 rotura pared libre 5 Tpte.

SEGUIMIENTO AL AÑO (día llamada: _____)

Nombre:
Dirección

Fecha de Ingreso IAM inicial

Teléfono 1

Teléfono 2

Exitus si/no

<i>Opciones</i>	0 sigue vivo / otro dígito es n° de días desde ingreso al exitus
	-1 significa no localizado

Tratamientos al año

(marcar 3)

AAS	
OTROS antiagregantes	
Ticlopidina	
Clopidogrel	
Inh IIb-IIIa	
β- bloqueo	
IECA	
Statina o hipolip.	
Nitratos	
Antag. Ca ⁺⁺	
Diurético asa	
Espironolactona	
Carvedilol ó similar	
α-bloqueo	
Sintrom	
Insulina	
ADO	

Re-ingresos

Días desde el infarto inicial				
Motivo				
Motivo	Clave			
no	0			
Angina	1			
Nuevo-IAM	2			
Insuf. Cardíaca	3			
Arritmia (TV/FV)	4			
ACV	5			
Otras cardíacas	6			
extracardíacas	7			
Revasc. Programada 1 ingr	8			
Cateterismo x angor	9			
Dolor aparent. No isquémico	10			
Cateterismo diferido sin angor	11			

Revascularización diferida

Días desde el infarto inicial				
Técnica (Claves)				

(Claves): 1 ACTP; 2) ACTP+ stent; 3) Quirúrgica

Reincorporación laboral

0. No 1. Si parcial 2 si total 3 Incapacidad tramitada 4 Jubilado antes y ahora

Situación basa

Tabaquismo

1: Activo; 2 Sedentario; 3) No autosuficiente 4) dependencia psiquiátrica

0: No; 1. Si

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Saez T, Suarez C, Blanco F, Gabriel R. [Epidemiology of cardiovascular diseases in the Spanish elderly population]. *Rev Esp Cardiol*1998 Nov;51(11):864-73.
2. Mackay J. The future of CVD. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004 [10/06/2005]; Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_25_future.pdf.
3. INE. Nota de prensa del 2 de enero del 2010. Instituto Nacional de Estadística; 2010 [19/04/2010]; Available from: <http://www.ine.es/prensa/np588.pdf>.
4. Lorenzo Carrascosa L. Consecuencias del envejecimiento de la población: el futuro de las pensiones.: Instituto Nacional de Estadística; 2010 [08/02/2010]; Available from: http://www.ine.es/daco/daco42/sociales/infosoc_envej.pdf.
5. INE. Nota de prensa del 29 de abril del 2010. 2010 [11/05/2010]; Available from: <http://www.ine.es/prensa/np595.pdf>.
6. INE. Nota de prensa del 4 de junio de 2009. Instituto Nacional de Estadística; 2009 [08/02/2010]; Available from: <http://www.ine.es/prensa/np552.pdf>.
7. UN. Envejecimiento de la población: hechos y cifras. Madrid: Naciones Unidas; 2002 [08/02/2010]; Available from: <http://www.un.org/spanish/envejecimiento/newpresskit/hechos.pdf>.
8. Krumholz HM. The clinical challenges of myocardial infarction in the elderly. *West J Med*1989 Sep;151(3):304-10.
9. AHA. Older americans and cardiovascular diseases statistics. American Heart Association; 2005 [10/06/2005]; Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier3000936>.
10. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. Recent trends in hospital mortality of acute myocardial infarction--the Worcester Heart Attack Study. Have improvements been realized for all age groups? *Arch Intern Med*1994 Oct 10;154(19):2202-8.
11. Forman DE, Bernal JL, Wei JY. Management of acute myocardial infarction in the very elderly. *Am J Med*1992 Sep;93(3):315-26.
12. Aronow WS. Management of older persons after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc*1998 Nov;46(11):1459-68.
13. Rich MW. Therapy for acute myocardial infarction in older persons. *J Am Geriatr Soc*1998 Oct;46(10):1302-7.
14. Aronow WS. Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium antagonists in treatment of elderly patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*2000 Jun;11(4):331-8.
15. Aronow WS. Treatment of the elderly post-myocardial infarction patient. *Am J Geriatr Cardiol*2001 Nov-Dec;10(6):316-22, 76.
16. Aronow WS. Drug treatment of elderly patients with acute myocardial infarction: practical recommendations. *Drugs Aging*2001;18(11):807-18.
17. Aronow WS. Treatment of unstable angina pectoris/non-ST-segment elevation myocardial infarction in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*2003 Oct;58(10):M927-33.
18. Wenger NK, Helmy T, Khan BV, Patel AD. Evidence-based management of acute myocardial infarction in the elderly--current perspectives. *MedGenMed*2005;7(1):73.
19. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*2007 May 15;115(19):2549-69.

20. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007 May 15;115(19):2570-89.
21. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996 Nov 1;28(5):1328-428.
22. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999 Aug 31;100(9):1016-30.
23. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000 Sep 5;102(10):1193-209.
24. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003 Jan;24(1):28-66.
25. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004 Aug 4;44(3):E1-E211.
26. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007 Jul;28(13):1598-660.
27. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2009 Mar;62(3):293.
28. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007 Aug 14;116(7):e148-304.
29. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of

Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008 Jan 15;117(2):296-329.

30. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994 Jan 8;308(6921):81-106.

31. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.

32. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998 May 2;316(7141):1337-43.

33. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003 Oct 7;108(14):1682-7.

34. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):494-502.

35. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001 Aug 18;358(9281):527-33.

36. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002 Sep 24;106(13):1622-6.

37. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005 Mar 24;352(12):1179-89.

38. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.

39. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J* 2002 Dec;144(6):995-1002.

40. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998 Aug 13;339(7):436-43.

41. Hasdai D, Holmes DR, Jr., Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J* 2000 May;139(5):858-66.
42. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 Dec 16;356(9247):2037-44.
43. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 May 21;338(21):1498-505.
44. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 May 21;338(21):1488-97.
45. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002 Jan 19;359(9302):189-98.
46. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988 Oct 27;319(17):1105-11.
47. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol* 1990 Dec 1;66(19):1287-92.
48. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990 Oct 6;336(8719):827-30.
49. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation* 1994 Jan;89(1):81-8.
50. Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994 Jul;24(1):39-45.
51. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995 Aug;26(2):313-8.
52. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996 Mar 2;347(9001):561-8.
53. Boersma E, Van de Werf F, Zijlstra F. Management of acute coronary syndromes. *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing; 2005.
54. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):708-15.

55. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):61-8.
56. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1593-601.
57. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999 Nov;20(21):1553-62.
58. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):55-64.
59. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):45-54.
60. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003 Jan 21;107(2):238-44.
61. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002 Sep;144(3):470-7.
62. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008 Aug;29(15):1827-33.
63. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1602-8.
64. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000 Jun 3;355(9219):1936-42.
65. Cohen M, Stinnett S, Fromell G. Effect of low molecular weight heparin on prespecified patient subgroups with rest unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. [Abstract]. 1998;98(suppl I):1559.
66. Cannon CP. Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Higher Risk and Greater Benefit from Antithrombotic and Interventional Therapies. *Am J Geriatr Cardiol* 2000 Oct;9(5):265-70.
67. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment

elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*2004 Jul 7;292(1):89-96.

68. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*2003 Jul 15;108(2):135-42.

69. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*2007 May;28(9):1066-71.

70. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*2006 Apr 6;354(14):1477-88.

71. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*2006 Apr 6;354(14):1464-76.

72. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*2006 Apr 5;295(13):1519-30.

73. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA*1998 Aug 19;280(7):623-9.

74. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*1985 Mar;6(3):199-226.

75. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*1986 Jul 12;2(8498):57-66.

76. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*1981 Oct 17;2(8251):823-7.

77. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*1998 Sep;32(3):634-40.

78. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2005 Nov 5;366(9497):1622-32.

79. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS. Effect of propranolol in reducing mortality in older myocardial infarction patients. The Beta-Blocker Heart Attack Trial experience. *Circulation*1983 Jun;67(6 Pt 2):I94-7.

80. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*1982 Mar 26;247(12):1707-14.

81. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. *JAMA*1983 Nov 25;250(20):2814-9.

82. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1981 Apr 2;304(14):801-7.

83. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation* 1982 Dec;66(6):1179-84.
84. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1985 Oct 24;313(17):1055-8.
85. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997 Jul 15;80(2):207-9.
86. Park KC, Forman DE, Wei JY. Utility of beta-blockade treatment for older postinfarction patients. *J Am Geriatr Soc* 1995 Jul;43(7):751-5.
87. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997 Jan 8;277(2):115-21.
88. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Marciniak TA. Early beta-blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 1999 Nov 2;131(9):648-54.
89. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995 Mar 18;345(8951):669-85.
90. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol* 1996 Feb;27(2):337-44.
91. Jollis JG, Simpson RJ, Jr., Chowdhury MK, Cascio WE, Crouse JR, 3rd, Massing MW, et al. Calcium channel blockers and mortality in elderly patients with myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999 Oct 25;159(19):2341-8.
92. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994 May 7;343(8906):1115-22.
93. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995 Jan 12;332(2):80-5.
94. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992 Sep 3;327(10):669-77.
95. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993 Oct 2;342(8875):821-8.
96. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001 Feb 26;161(4):538-44.
97. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL

randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*2002 Sep 7;360(9335):752-60.

98. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*2003 Nov 13;349(20):1893-906.

99. White HD, Aylward PE, Huang Z, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*2005 Nov 29;112(22):3391-9.

100. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*1999 Sep 2;341(10):709-17.

101. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*2003 Apr 3;348(14):1309-21.

102. Pfizer. Monografía de Inspra (eplerenone). 2005 [29/03/2010]; Available from: http://www.pfizer.es/docs/pdf/profesional_sanitario/medicamentos/inspra/Monografiaproductofinal.pdf.

103. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*2001 Apr 4;285(13):1711-8.

104. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*2004 Apr 8;350(15):1495-504.

105. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*2005 Oct 18;46(8):1425-33.

106. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*2004 Sep 15;292(11):1307-16.

107. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*1998 Nov 1;129(9):681-9.

108. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

109. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*1996 Oct 3;335(14):1001-9.

110. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*1998 Nov 5;339(19):1349-57.

111. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial

infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997 Dec 16;96(12):4211-8.

112. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001 May 15;134(10):931-40.

113. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.

114. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.

115. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, Cairns R, Kirtane AJ, Wiviott SD, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J* 2006 Oct;27(19):2310-6.

116. Tay EL, Chan M, Tan V, Sim LL, Tan HC, Cheng YT. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality following myocardial infarction in elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2008 Jan-Feb;17(1):21-6.

117. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994 Apr;89(4):1545-56.

118. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995 Dec;26(7):1643-50.

119. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998 Jun 18;338(25):1785-92.

120. Samaha FF, Kimmel SE, Kizer JR, Goyal A, Wade M, Boden WE. Usefulness of the TIMI risk score in predicting both short- and long-term outcomes in the Veterans Affairs Non-Q-Wave Myocardial Infarction Strategies In-Hospital (VANQWISH) Trial. *Am J Cardiol* 2002 Nov 1;90(9):922-6.

121. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):701-7.

122. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 4;40(11):1902-14.

123. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002 Sep 7;360(9335):743-51.

124. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005 Sep 10-16;366(9489):914-20.
125. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001 Jun 21;344(25):1879-87.
126. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004 Aug 3;141(3):186-95.
127. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998 Sep;32(3):596-605.
128. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002 Feb;23(3):230-8.
129. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005 Jun 15;293(23):2908-17.
130. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005 Sep 15;353(11):1095-104.
131. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* Mar 2;55(9):858-64.
132. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008 May;29(10):1275-82.
133. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007 Dec;28(23):2873-8.
134. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Sep 24;290(12):1593-9.
135. Fox KA, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007 Feb;93(2):177-82.
136. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Jr., Brindis RG, et al. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 2006 Oct 9;166(18):2027-34.

137. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, et al. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ*2005 Feb 26;330(7489):441.
138. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*1993 Sep 2;329(10):673-82.
139. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med*1997 Jun 5;336(23):1621-8.
140. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation*1998 Dec 22-29;98(25):2805-14.
141. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*1999 Aug 28;354(9180):716-22.
142. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*2001 Aug 25;358(9282):605-13.
143. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*2001 Jun 16;357(9272):1905-14.
144. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*2001 Dec 1;358(9296):1855-63.
145. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*1993 Mar 11;328(10):673-9.
146. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1993 Mar 11;328(10):680-4.
147. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1999 Nov 4;341(19):1413-9.
148. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*2003 Aug 21;349(8):733-42.
149. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*2003 May;145(5):862-7.
150. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*2003 Jan 4;361(9351):13-20.
151. Ornato JP, Peberdy MA, Tadler SC, Strobos NC. Factors associated with the occurrence of cardiac arrest during hospitalization for acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction in the US. *Resuscitation*2001 Feb;48(2):117-23.

152. Stenestrand U, Wallentin L. Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):965-71.
153. Pabon Osuna P, Aros Borau F, San Jose Garagarza JM, Bermejo Garcia J, Lopez Bescos L, Monton Rodriguez AJ. [Thrombolysis in the elderly with acute myocardial infarction. The PRIAMHO study]. *Rev Esp Cardiol* 2000 Nov;53(11):1443-52.
154. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994 Feb 5;343(8893):311-22.
155. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000 Dec 16;356(9247):2028-30.
156. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. *Circulation* 1996 Oct 15;94(8):1826-33.
157. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):2811-8.
158. Kandzari DE, Granger CB, Simoons ML, White HD, Simes J, Mahaffey KW, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage and nonhemorrhagic stroke after fibrinolytic therapy (from the GUSTO-i trial). *Am J Cardiol* 2004 Feb 15;93(4):458-61.
159. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000 Aug;31(8):1802-11.
160. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1990 Jul 14;336(8707):65-71.
161. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992 Mar 28;339(8796):753-70.
162. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993 Dec 18-25;342(8886-8887):1523-8.
163. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berioli S, Barbash G, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001 Dec;22(24):2253-61.
164. Curtis JP, Alexander JH, Huang Y, Wallentin L, Verheugt FW, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of two unfractionated heparin dosing strategies with tenecteplase in acute myocardial infarction (results from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimens 2 and 3). *Am J Cardiol* 2004 Aug 1;94(3):279-83.
165. Bueno H, Martinez-Selles M, Perez-David E, Lopez-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005 Sep;26(17):1705-11.

166. Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM, Jia G, Sila CA, Booth J, et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction. Dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J*2003 Oct;24(20):1807-14.
167. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol*1995 Feb;25(2):370-7.
168. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*2002 Jun 5;39(11):1723-8.
169. Grines C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; Washington2005.
170. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*1997 Dec 17;278(23):2093-8.
171. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*2003 Jan;145(1):47-57.
172. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*2006 Apr;27(7):779-88.
173. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*2003 Jan;24(1):94-104.
174. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*2003 Dec 9;108(23):2851-6.
175. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*2009 Jul;30(13):1598-606.
176. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*2005 Jun 15;293(23):2865-72.
177. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*2000 Sep;36(3 Suppl A):1063-70.
178. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*1999 Aug 26;341(9):625-34.

179. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR, Jr. Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J*2004 Jun;147(6):1066-70.
180. Dzavik V, Sleeper LA, Picard MH, Sanborn TA, Lowe AM, Gin K, et al. Outcome of patients aged ≥ 75 years in the SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock (SHOCK) trial: do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently to emergent revascularization? *Am Heart J*2005 Jun;149(6):1128-34.
181. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J*2003 May;24(9):828-37.
182. Dauerman HL, Ryan TJ, Jr., Piper WD, Kellett MA, Shubrooks SJ, Robb JF, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention among elderly patients in cardiogenic shock: a multicenter, decade-long experience. *J Invasive Cardiol*2003 Jul;15(7):380-4.
183. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation*2000 May 16;101(19):2239-46.
184. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*2000 Aug;36(2):366-74.
185. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol*1998 May;31(6):1240-5.
186. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, Gore JM, Avezum A, Spencer F, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*2004 Feb;147(2):253-9.
187. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, Pirkzada S, Breall JA, Johnson AE, et al. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA*1999 Jul 28;282(4):341-8.
188. Jollis JG. The New York State Primary Angioplasty Registry and procedural volume. *J Am Coll Cardiol*2009 Feb 17;53(7):580-1.
189. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Circulation*2008 Dec 9;118(24):2596-648.
190. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, Stuckey T, Tcheng JE, Turco M, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation*2004 Sep 21;110(12):1598-604.

191. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, et al. Comparison between stenting and balloon in elderly patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*2007 Jul 31;119(3):306-9.
192. Minai K, Horie H, Takahashi M, Nozawa M, Kinoshita M. Long-term outcome of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for low-risk acute myocardial infarction in patients older than 80 years: a single-center, open, randomized trial. *Am Heart J*2002 Mar;143(3):497-505.
193. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, et al. Comparison of primary angioplasty and conservative treatment on short- and long-term outcome in octogenarian or older patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J*2002 Sep;43(5):463-74.
194. Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, Hu J, Yang ZK, Zheng AF, et al. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction in patients aged over 75 years. *Chin Med J (Engl)*2006 Jul 20;119(14):1151-6.
195. Bowling A. Ageism in cardiology. *BMJ*1999 Nov 20;319(7221):1353-5.
196. Martinez-Selles M, Vidan MT, Lopez-Palop R, Rexach L, Sanchez E, Datino T, et al. End-stage heart disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol*2009 Apr;62(4):409-21.
197. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*2005 Jan;149(1):67-73.
198. Yan RT, Yan AT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Ervin FL, et al. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*2006 Feb;151(2):352-9.
199. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*2006 Apr;27(7):789-95.
200. Barchielli A, Buiatti E, Balzi D, Santoro GM, Carrabba N, Fabiani P, et al. Age-related changes in treatment strategies for acute myocardial infarction: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*2004 Aug;52(8):1355-60.
201. Giugliano RP, Camargo CA, Jr., Lloyd-Jones DM, Zagrodsky JD, Alexis JD, Eagle KA, et al. Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: potential impact of practice guidelines. *Arch Intern Med*1998 May 25;158(10):1113-20.
202. Rathore SS, Mehta RH, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Effects of age on the quality of care provided to older patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*2003 Mar;114(4):307-15.
203. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol*2001 Sep;38(3):736-41.
204. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Jr., Foody JM, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*2005 Oct 18;46(8):1479-87.
205. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, Pashos CL, Newhouse JP, McNeil BJ. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. *JAMA*1992 Nov 11;268(18):2530-6.

206. Rosenthal GE, Fortinsky RH. Differences in the treatment of patients with acute myocardial infarction according to patient age. *J Am Geriatr Soc*1994 Aug;42(8):826-32.
207. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*2001 Aug 8;286(6):708-13.
208. Tsuyuki RT, Teo KK, Ikuta RM, Bay KS, Greenwood PV, Montague TJ. Mortality risk and patterns of practice in 2,070 patients with acute myocardial infarction, 1987-92. Relative importance of age, sex, and medical therapy. *Chest*1994 Jun;105(6):1687-92.
209. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med*1996 Apr 8;156(7):799-805.
210. Montague TJ, Ikuta RM, Wong RY, Bay KS, Teo KK, Davies NJ. Comparison of risk and patterns of practice in patients older and younger than 70 years with acute myocardial infarction in a two-year period (1987-1989). *Am J Cardiol*1991 Oct 1;68(9):843-7.
211. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Maynard C, Eisenberg MS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. The MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol*1991 Sep;18(3):657-62.
212. Montague TJ, Wong RY, Burton JR, Bay KS, Catellier DJ, Teo KK. Changes in acute myocardial infarction risk and patterns of practice for patients older and younger than 70 years, 1987-90. *Can J Cardiol*1992 Jul-Aug;8(6):596-600.
213. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al. Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly Medicare beneficiaries. Patterns of use and outcomes. *Circulation*1995 Nov 15;92(10):2841-7.
214. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison M, Chandra N, Rogers WJ. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*1996 Feb 1;124(3):283-91.
215. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. Beta-blocker therapy in acute myocardial infarction: evidence for underutilization in the elderly. *Am J Med*1992 Dec;93(6):605-10.
216. Smith SC, Jr., Gilpin E, Ahnve S, Dittrich H, Nicod P, Henning H, et al. Outlook after acute myocardial infarction in the very elderly compared with that in patients aged 65 to 75 years. *J Am Coll Cardiol*1990 Oct;16(4):784-92.
217. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, Vaccarino V, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA*1997 Jun 4;277(21):1683-8.
218. Chandra H, Yarzebski J, Goldberg RJ, Savageau J, Singleton C, Gurwitz JH, et al. Age-related trends (1986-1993) in the use of thrombolytic agents in patients with acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med*1997 Apr 14;157(7):741-6.
219. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. European Secondary Prevention Study Group. *Lancet*1996 May 4;347(9010):1203-7.
220. Pfeffer MA, Moye LA, Braunwald E, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. The SAVE Investigators. *JAMA*1991 Jul 24-31;266(4):528-32.

221. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994 Oct;90(4):2103-14.
222. Montague T, Wong R, Crowell R, Bay K, Marshall D, Tymchak W, et al. Acute myocardial infarction: contemporary risk and management in older versus younger patients. *Can J Cardiol* 1990 Jul-Aug;6(6):241-6.
223. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 1999 Mar 20;353(9157):955-9.
224. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967 Oct;20(4):457-64.
225. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
226. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazon P, Aznar J, Bueno H. Control of risk factors in and treatment of patients with coronary heart disease: the TRECE study. *Rev Esp Cardiol* 2009 Jul;62(7):807-11.
227. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep;36(3):959-69.
228. Bardaji A, Bueno H, Fernandez-Ortiz A, Cequier A, Auge JM, Heras M. [Type of treatment and short-term outcome in elderly patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with a primary coronary angioplasty facility. The TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) Registry]. *Rev Esp Cardiol* 2005 Apr;58(4):351-8.
229. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Eberli FR, et al. Age-related differences in the use of guideline-recommended medical and interventional therapies for acute coronary syndromes: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008 Mar;56(3):510-6.
230. Collinson J, Bakhai A, Flather MD, Fox KA. The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). *Age Ageing* 2005 Jan;34(1):61-6.
231. Aros F, Cunat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodriguez JJ, et al. [Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study]. *Rev Esp Cardiol* 2003 Dec;56(12):1165-73.
232. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008 Aug;61(8):803-16.
233. Bueno H, Bardaji A, Fernandez-Ortiz A, Marrugat J, Marti H, Heras M. [Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripcion del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Espanol) study]. *Rev Esp Cardiol* 2005 Mar;58(3):244-52.
234. Schuler J, Maier B, Behrens S, Thimme W. Present treatment of acute myocardial infarction in patients over 75 years--data from the Berlin Myocardial Infarction Registry (BHIR). *Clin Res Cardiol* 2006 Jul;95(7):360-7.

235. Magid DJ, Masoudi FA, Vinson DR, van der Vlugt TM, Padgett TG, Tricomi AJ, et al. Older emergency department patients with acute myocardial infarction receive lower quality of care than younger patients. *Ann Emerg Med* 2005 Jul;46(1):14-21.
236. Devlin W, Cragg D, Jacks M, Friedman H, O'Neill W, Grines C. Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that in younger patients. *Am J Cardiol* 1995 Mar 15;75(8):573-6.
237. Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. [Variability in the in-hospital management of acute myocardial infarction in Spain. IBERICA Study (Investigacion, Busqueda Especifica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda)]. *Rev Esp Cardiol* 2001 Apr;54(4):443-52.
238. Haase KK, Schiele R, Wagner S, Fischer F, Burczyk U, Zahn R, et al. In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from the MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) registry. *Clin Cardiol* 2000 Nov;23(11):831-6.
239. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002 Apr 1;89(7):791-6.
240. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1163-70.
241. Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc* 1986 Apr;34(4):263-6.
242. Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, Anderson KM, Levy D. Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *JAMA* 1992 Sep 23-30;268(12):1545-51.
243. Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Garcia-Alberola A. Prognostic significance of bundle-branch block in acute myocardial infarction: the importance of location and time of appearance. *Clin Cardiol* 2001 May;24(5):371-6.
244. Milner KA, Vaccarino V, Arnold AL, Funk M, Goldberg RJ. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 2004 Mar 1;93(5):606-8.
245. Austin PC, Tu JV, Ko DT, Alter DA. Factors associated with the use of evidence-based therapies after discharge among elderly patients with myocardial infarction. *CMAJ* 2008 Oct 21;179(9):901-8.
246. Torres Martinez G, Rodriguez Garcia P, Palazon Sanchez E, Silla Lopez A, Galcera Tomas J, Canton Martinez A, et al. [Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol* 1987 Nov-Dec;40(6):425-30.
247. Torres Martinez G, Rodriguez Garcia P, Castillo Soria F, Canton Garcia A, Galcera Tomas J, Nicolas Franco S, et al. [Evaluation of clinical heart insufficiency in patients with acute myocardial infarct treated with intravenous streptokinase]. *Rev Esp Cardiol* 1990 May;43(5):300-9.
248. Galcera-Tomas J, Nuno de la Rosa JA, Torres-Martinez G, Rodriguez-Garcia P, Castillo-Soria FJ, Canton-Martinez A, et al. Effects of early use of captopril on haemodynamics and short-term ventricular remodelling in acute anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993 Feb;14(2):259-66.
249. Torres Martinez G, Rodriguez Garcia P, Galcera Tomas J, Castillo Soria F, Canton Martinez A, Palazon Sanchez C, et al. [Thrombolytic therapy in acute myocardial infarct. New performance protocols. Their influence on mortality and the incidence of complications]. *Rev Esp Cardiol* 1993 Apr;46(4):235-41.

250. Torres Martinez G, Rodriguez Garcia P, Canton Martinez A, Castillo Soria F, Galcera Tomas J, Garcia Paredes T, et al. [Intracranial hemorrhage following thrombolytic therapy in acute myocardial infarct]. *Rev Esp Cardiol*1994 Feb;47(2):73-80.
251. Melgarejo Moreno A, Galcera Tomas J, Garcia Alberola A, Valdes Chavarri M, Castillo Soria F, Gil Sanchez J, et al. [The prognostic significance of complete atrioventricular block in patients with acute inferior myocardial infarct. A study in the era thrombolytics]. *Rev Esp Cardiol*1997 Jun;50(6):397-405.
252. Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Garcia-Alberola A, Valdes-Chavarri M, Castillo-Soria FJ, Mira-Sanchez E, et al. Incidence, clinical characteristics, and prognostic significance of right bundle-branch block in acute myocardial infarction: a study in the thrombolytic era. *Circulation*1997 Aug 19;96(4):1139-44.
253. Melgarejo Moreno A, Galcera Tomas J, Garcia Alberola A, Gonzalez Sanchez A, Jimenez Pagan F, Vignote Mingorance G, et al. [The incidence, clinical characteristics and prognostic significance of a left bundle-branch block associated with an acute myocardial infarct]. *Rev Esp Cardiol*1999 Apr;52(4):245-52.
254. Galcera-Tomas J, Melgarejo-Moreno A, Garcia-Alberola A, Rodriguez-Garcia P, Lozano-Martinez J, Martinez-Hernandez J, et al. Prognostic significance of diabetes in acute myocardial infarction. Are the differences linked to female gender? *Int J Cardiol*1999 Jun 1;69(3):289-98.
255. Galcera Tomas J, Melgarejo Moreno A, Garcia Alberola A, Baranco Polo M, Martinez-Lozano Aranaga F, Rodriguez Fernandez S. [Incidence, clinical characteristics and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol*1999 Sep;52(9):647-55.
256. Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Garcia-Alberola A, Rodriguez-Garcia P, Gonzalez-Sanchez A. Clinical and prognostic characteristics associated with age and gender in acute myocardial infarction: a multihospital perspective in the Murcia region of Spain. *Eur J Epidemiol*1999 Aug;15(7):621-9.
257. Melgarejo Moreno A, Galcera Tomas J, Garcia Alberola A, Martinez Hernandez J, Rodriguez Mulero MD. [Prognostic significance of advanced atrioventricular block in patients with acute myocardial infarction]. *Med Clin (Barc)*2000 Mar 11;114(9):321-5.
258. Galcera-Tomas J, Castillo-Soria FJ, Villegas-Garcia MM, Florenciano-Sanchez R, Sanchez-Villanueva JG, de La Rosa JA, et al. Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volume: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circulation*2001 Feb 13;103(6):813-9.
259. Melgarejo Moreno A, Galcera Tomas J, Garcia Alberola A, Gil Sanchez J, Martinez Hernandez J, Rodriguez Fernandez S, et al. [Prognostic significance of the implantation of a temporary pacemaker in patients with acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol*2001 Aug;54(8):949-57.
260. Galcera-Tomas J, Melgarejo-Moreno A, Alonso-Fernandez N, Padilla-Serrano A, Martinez-Hernandez J, Gil-Sanchez FJ, et al. [Female sex is inversely and independently associated with marked ST-segment elevation. A study in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and early admission]. *Rev Esp Cardiol*2009 Jan;62(1):23-30.
261. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*2000 Jan 20;342(3):145-53.
262. Cannon CP. PROVE-IT TIMI 22 Study: potential effects on critical pathways for acute coronary syndrome. *Crit Pathw Cardiol*2003 Sep;2(3):188-96.

263. Cardarelli F, Bellasi A, Ou FS, Shaw LJ, Veledar E, Roe MT, et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009 Mar 15;103(6):766-71.
264. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 2008 Nov 4;149(9):618-26.
265. Nikolic Heitzler V, Babic Z, Milicic D, Bergovec M, Raguz M, Mirat J, et al. Results of the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* May 1;105(9):1261-7.
266. Galcera Tomas J, Melgarejo Moreno A. [Advanced age, female gender, infarction with ST segment elevation and absence of reperfusion therapy: A bad prognostic combination.]. *Med Clin (Barc)* Mar 20;134(8):350-2.
267. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002 May 21;105(20):2378-84.
268. Alter DA, Manuel DG, Gunraj N, Anderson G, Naylor CD, Laupacis A. Age, risk-benefit trade-offs, and the projected effects of evidence-based therapies. *Am J Med* 2004 Apr 15;116(8):540-5.
269. Liem SS, van der Hoeven BL, Oemrawsingh PV, Bax JJ, van der Bom JG, Bosch J, et al. MISSION!: optimization of acute and chronic care for patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007 Jan;153(1):14 e1-1.
270. Chirinos JA, Veerani A, Zambrano JP, Schob A, Perez G, Mendez AJ, et al. Evaluation of comorbidity scores to predict all-cause mortality in patients with established coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007 Apr 12;117(1):97-102.
271. Jha P, Deboer D, Sykora K, Naylor CD. Characteristics and mortality outcomes of thrombolysis trial participants and nonparticipants: a population-based comparison. *J Am Coll Cardiol* 1996 May;27(6):1335-42.