



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

**Tendencias en el Tratamiento de Reperfusión en
Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con
Elevación del Segmento ST.
Estudio de 16 años de Duración**

D. Germán Escudero García

2016



D^a. NURIA ALONSO FERNÁNDEZ, Doctora de Universidad del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. ESTUDIO DE 16 AÑOS DE DURACIÓN", realizada por D. GERMÁN ESCUDERO GARCÍA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 6 de Marzo de 2016



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. MIGUEL ÁNGEL FERNÁNDEZ-VILLACAÑAS MARÍN,
Profesor Titular de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Humana
en el Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN DE LOS PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST. ESTUDIO DE 16 AÑOS DE DURACIÓN", realizada por D. GERMÁN ESCUDERO GARCÍA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 2 de marzo de 2016



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Luciano Consuegra Sánchez, Doctor de Universidad del Área de Medicina Interna en el Departamento de Medicina, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Tendencias en el tratamiento de reperfusión en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Estudio de 16 años de duración", realizada por D. Germán Escudero García, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 6 de Marzo de 2016



D. José Antonio Melgarejo Moreno, Doctor de Universidad del Área de Medicina, Profesor asociado en el Departamento de Cirugía, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada " Tendencias en el tratamiento de reperfusión en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Estudio de 16 años de duración", realizada por D. Germán Escudero García, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 6 de 03 de 2016

" Si podéis curar, curad; si no podéis curar, calmad; y si no podéis calmar, consolad"

Augusto Murri.

" When you make the finding yourself - even if you're
the last person on earth to see the light - you'll never forget it"

Carl Sagan.

AGRADECIMIENTOS

Durante todos estos años son muchas las personas con las que he trabajado codo con codo para poder llevar a cabo este proyecto y a quienes me gustaría expresar mi agradecimiento por el apoyo que he recibido de forma desinteresada.

En primer lugar, me gustaría agradecer a José Antonio Melgarejo Moreno, principal motor de este proyecto, todo su apoyo, paciencia y trabajo sin parangón, pues hace tiempo supo plantar una semilla que, poco a poco, ha ido creciendo hasta dar el presente fruto. Sin sus conocimientos, ayuda y tesón, este trabajo nunca se podría haber llevado a cabo. Gracias por haberme orientado, dirigido y aconsejado hasta hacerme sentir como si fuera "algo tuyo"

Al hablar de los motores de este proyecto, no puedo olvidar a José Galcerá Tomás, cuya colaboración en este grupo de trabajo de cardiopatía isquémica ha sido fundamental, tanto en su origen como en su desarrollo.

También me gustaría agradecer a Miguel Ángel Fernández Villacañas, profesor de Anatomía Humana y director científico de este proyecto de tesis, su ayuda desde aquel día que aparecí lleno de dudas y miedos en el departamento de Anatomía (hace ya unos cuántos años).

Mención especial merecen Nuria Alonso y Luciano Consuegra, codirectores clínicos de este proyecto, con los que he tenido el privilegio de trabajar, poder realizar comunicaciones científicas y de aprender día a día. Gracias, Nuria, por todo tu trabajo realizado en la base de datos, por soportar mis (no pocas) preguntas y dudas científicas, de estilo de redacción y de metodología y sobre todo, por tu apoyo. Luciano, gracias por

participar en este proyecto y por colaborar con tus conocimientos sobre metodología estadística.

Han sido varias las personas que han colaborado a la hora de completar la base de datos y que me han brindado el apoyo y facilitado el tiempo para llevar a cabo este proyecto de tesis doctoral: Juan Martínez, Francisco Javier Gil, Amparo del Rey, Leticia Jaulent y Marta Gilabert. Además, he tenido el orgullo de poder formarme con ellos, compartir buenos y malos momentos tanto dentro como fuera del hospital.

Me gustaría mostrar agradecimiento también a mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

Y "last but not least", a mi querida Ángela Díaz, compañera y amiga, con la que he compartido tanto durante estos años, dentro y fuera del hospital, y sin cuya ayuda nunca habría superado la fase de "los archivadores y carpetas". Muchas gracias, Ángela.

Por supuesto, esto nunca hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia, mis padres, mi hermano Antonio, Coín y sin el amor, comprensión y paciencia de Enrique, además del ánimo de todos aquellos a los que considero "mi familia urbana" (vosotros sabéis quienes sois). Este trabajo también es vuestro.

Germán Escudero García

ÍNDICE

	Página
Glosario de figuras.	9
Glosario de tablas.	11
Glosario de abreviaturas y acrónimos.	13
Resumen	17
Abstract.	19
1-. Introducción.	21
2-. Situación actual del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	27
2.1 Epidemiología.	29
2.1.1 Prevalencia.	30
2.1.2 Incidencia.	30
2.1.3 Mortalidad.	32
2.1.4 Situación actual de la mortalidad.	35
2.2 Anatomía Patológica. La placa de ateroma y su rotura.	39
2.2.1 Fisiopatología.	46
2.3 Diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	49
2.3.1 Características clínicas.	50
2.3.2 Cambios en el electrocardiograma.	50
2.3.3 Marcadores de necrosis miocárdica.	53
2.3.4 Clasificación clínica del infarto agudo de miocardio.	55
2.4 Tratamiento de reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	57
2.4.1 Tratamiento farmacológico.	57
2.4.1.1 Fármacos fibrinolíticos.	58
2.4.1.2 Limitaciones del tratamiento fibrinolítico.	64
2.4.1.3 Fracaso de la trombolisis.	68
2.4.2 Revascularización mecánica: angioplastia.	70
2.4.3 Situaciones de no reperfusión.	76
2.4.4 Tratamiento quirúrgico.	76
2.5 El tiempo importa.	77
2.5.1 Tiempos de retraso.	80
2.5.2 La estrategia fármaco-invasiva.	83
2.5.3 Recomendaciones de las guías de práctica clínica.	85
3-. Hipótesis y objetivos.	89
4-. Material y métodos.	93
4.1 Población a estudio.	95
4.2 Criterios de inclusión.	97

4.3 Recogida de datos y variables del estudio.	98
4.4 Seguimiento de la población a estudio.	101
4.5 Análisis estadístico.	102
5-. Resultados.	105
5.1 Características de los pacientes sometidos a estudio.	107
5.2 Tendencias en la reperfusión.	113
5.3 Diferencias entre los pacientes con y sin reperfusión.	120
5.4 Mortalidad de los pacientes sometidos a estudio.	126
5.5 Predictores de reperfusión.	128
5.6 Predictores de mortalidad.	128
6-. Discusión.	133
6.1 Características de los pacientes.	135
6.2 Reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	145
6.3 Mortalidad en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	149
6.4 Limitaciones del estudio.	151
7-. Conclusiones.	153
Anexos.	157
Bibliografía	165

GLOSARIO DE FIGURAS

	Página
• Figura 1. Tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio entre 1.998 y 2.008.	32
• Figura 2. Descenso de la mortalidad de la cardiopatía isquémica en relación con los avances científicos entre 1.950 y 2.010.	35
• Figura 3. Mortalidad global estimada para 2.015 y 2.030 y sus causas en países de alto, medio y bajo nivel económico.	36
• Figura 4. Principales causas de muerte en Europa en 2.013 entre hombres y mujeres.	37
• Figura 5. Inicio, progresión y complicación de una placa de ateroma en una arteria coronaria humana.	42
• Figura 6. Fases evolutivas en la formación de la placa de ateroma.	43
• Figura 7. Representación esquemática de la progresión de la necrosis miocárdica tras la oclusión arterial coronaria.	46
• Figura 8. Esquema del marco temporal de la reperfusión precoz y tardía del miocardio en el territorio de una arteria coronaria ocluida.	47
• Figura 9. Diferenciación entre infarto de miocardio tipo 1 y tipo 2 según el estado de las arterias coronarias.	56
• Figura 10. Mortalidad precoz en los ensayos randomizados más importantes desde 1.996 hasta 2.008.	59
• Figura 11. Importancia de tiempo hasta que se realiza la trombolisis en un infarto agudo de miocardio y reducción absoluta de la mortalidad a 35 días.	66
• Figura 12. Oclusión trombótica aguda de una arteria coronaria y realización de intervencionismo coronario mediante angioplastia percutánea.	71
• Figura 13. Manejo prehospitalario, intrahospitalario y estrategias de reperfusión tras el primer contacto médico.	86
• Figura 14. Cronograma del estudio.	96

• Figura 15. Uso del tratamiento de reperfusión desde 1.998 a 2.014.	113
• Figura 16. Reperfusión realizada según la edad de los pacientes.	114
• Figura 17. Reperfusión en el sexo masculino desde 1.998 hasta 2.014.	115
• Figura 18. Reperfusión en el sexo femenino desde 1.998 hasta 2.014.	116
• Figura 19. Tiempos de retraso en el tratamiento de reperfusión en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	117
• Figura 20. Porcentaje de pacientes con tiempos de reperfusión menores a los indicados en las guías de práctica clínica según periodos de tiempo.	118
• Figura 21. Mortalidad intrahospitalaria según el tipo de reperfusión recibida.	126
• Figura 22. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier.	127

GLOSARIO DE TABLAS

	Página
• Tabla 1. Causas de infarto de miocardio sin aterosclerosis coronaria.	45
• Tabla 2. Tercera definición universal del infarto agudo de miocardio.	49
• Tabla 3. Presentaciones atípicas en el electrocardiograma en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.	52
• Tabla 4. Elevaciones de los títulos de troponinas cardiacas debidas a otras situaciones diferentes de isquemia miocárdica primaria.	54
• Tabla 5. Clasificación TIMI del flujo coronario.	64
• Tabla 6. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico.	67
• Tabla 7. Criterios de reperfusión tras la trombolisis.	68
• Tabla 8. Estrategias útiles en la reducción del tiempo puerta-balón.	82
• Tabla 9. Características basales de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a estudio según periodos de tiempo.	108
• Tabla 10. Antecedentes cardiológicos y comorbilidades de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a estudio según periodos de tiempo.	108
• Tabla 11. Situación clínica y hemodinámica al ingreso de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a estudio.	109
• Tabla 12. Características del infarto agudo de miocardio según periodos.	110
• Tabla 13. Complicaciones intrahospitalarias durante la evolución.	111
• Tabla 14. Procedimientos intrahospitalarios realizados durante el periodo de estudio.	111
• Tabla 15. Tratamientos médicos recibidos por los pacientes durante su ingreso y al alta.	112
• Tabla 16. Tiempos de retraso prehospitalario en los pacientes	117

sometidos a estudio.

• Tabla 17. Intervencionismos realizados según el tipo de reperfusión en los diferentes periodos de tiempo.	119
• Tabla 18. Características basales según tratamiento de reperfusión recibido.	120
• Tabla 19. Antecedentes cardiológicos y comorbilidades según la reperfusión recibida.	121
• Tabla 20. Situación clínica al ingreso de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a estudio según reperfusión dicotómica.	122
• Tabla 21. Características de los infartos agudos de miocardio según reperfusión.	123
• Tabla 22. Complicaciones intrahospitalarias según reperfusión dicotómica.	124
• Tabla 23. Complicaciones hemorrágicas según reperfusión recibida.	124
• Tabla 24. Procedimientos intrahospitalarios realizados según reperfusión dicotómica.	125
• Tabla 25. Tratamientos médicos recibidos por los pacientes durante su ingreso y al alta.	125
• Tabla 26. Tasas de incidencia de mortalidad tras el alta.	127
• Tabla 27. Modelo de regresión logística binaria para predictores de reperfusión.	130
• Tabla 28. Modelo de regresión logística binaria para mortalidad intrahospitalaria.	131
• Tabla 29. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad tras el alta a largo plazo.	132

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS	Ácido acetil-salicílico
ACC	American College of Cardiology
ACTP	Angioplastia
ACTP1 ^a	Angioplastia primaria
ACTPR	Angioplastia de rescate
ACV	Enfermedad cerebrovascular
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AHA	American Heart Association
AI	Angina inestable
AIR PAMI	Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
APRIMUR	Angioplastia PRIMaria en la región de MURcia
ARA II	Antagonistas del receptor de la angiotensina
ARIAM	Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio
ARTP	Arteriopatía periférica
ASSENT	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic
ATP	Adenosín trifosfato
BB	Betabloqueante
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda del haz de His
CABG	Cirugía de revascularización aortocoronaria
CAPITAL-AMI	Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis ALone in Acute Myocardial Infarction
CAPTIM	Comparison of Angioplasty and Pre-hospital Thrombolysis In acute Myocardial Infarction
CCP	Cooperative Cardiovascular Project
CCU	Coronary Care Unit
CI	Cardiopatía isquémica
CKMB	Fracción MB de la creatincinasa
CLARITY-TIMI	CLopidogrel as Adjunctive ReperfusIon TherapY - Thrombolysis In Myocardial Infarction
DANAMI	DANish Acute Myocardial Infarction trial
DIOCLES	Descripción de la Cardiopatía isquémica en el territorio Español
ECG	Electrocardiograma

ECR	Ensayo controlado randomizado
ECS	European Cooperative Studio
ECV	Enfermedad cardiovascular
EMIP	European Myocardial Infarction Project group
EO	Estudio observacional
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC	European Society of Cardiology
DM	Diabetes mellitus
FA	Fibrilación auricular
FAST-MI	French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FTT	Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinase nell'Infarto miocardico
GOT	Aspartato aminotransaminasa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GRACIA	Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda
GREAT	Grampian Region Early Anistepase Trial
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Ocludded Coronary Arteries
HC	Hemorragia cerebral
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
INE	Instituto nacional de estadística
IRC	Insuficiencia renal crónica
ISIS	International Study of Infarct Survival
I.C.	Intervalo de confianza
i.v.	Intravenoso
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MASCARA	MANejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado
MITI	Myocardial Infarction Triage and Intervention trial

NRMI	National Registry of Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAMI	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction
PCM	Primer contacto médico
PRIAMHO	Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio HOSPitalario
PROGALIAM	PROgrama Gallego de Atención aL Infarto Agudo de Miocardio
RIQ	Rango intercuartílico
RIVA	Ritmo idioventricular acelerado
RPA	Retepfase
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SK	Estreptoquinasa
SM	Stent metálico
SMS	Servicio Murciano de Salud
SR	Stent recubierto
STOPAMI	Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction
STREAM	Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
TAS	Tensión arterial sistólica
TAPAS	Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TL	Trombolisis
Tn	Troponina
TNK	Tenecteplase
TPA	Alteplase
TPA	Tiempo puerta-aguja
TPB	Tiempo puerta-balón
UC	Unidad coronaria
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VI	Ventrículo izquierdo

OBJETIVOS. El objetivo de este estudio fue analizar las tendencias en características clínicas y tratamientos de reperfusión en los pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del segmento ST (IMEST) en un periodo de tiempo de 16 años, su implicación pronóstica y los potenciales determinantes de reperfusión y mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se estudiaron de forma prospectiva y consecutiva todos los pacientes ingresados con IMEST de ≤ 12 horas de evolución en dos Unidades Coronarias (UC) en Cartagena durante 16 años (1.998-2.014). Para su análisis, los pacientes fueron agrupados en cuatro periodos de tiempo de duración similar. Se realizaron modelos de regresión para conocer los determinantes del tratamiento de reperfusión y los predictores de mortalidad.

RESULTADOS. Durante el periodo del estudio ingresaron 3.468 IMEST, con una edad media de 67 años y siendo el 75,9% varones. Se objetivó un aumento significativo de las tasas de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, antecedentes de infarto previo, y revascularización previa, de arteriopatía periférica, de insuficiencia renal crónica, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de neoplasia. El uso de tratamientos basados en la evidencia aumentó significativamente a lo largo del estudio. El 79% de los pacientes recibieron tratamiento de reperfusión, de los cuales el 54,1% fue tratado con trombolisis (TL) el 24,9% de los pacientes fueron tratados mediante angioplastia primaria (ACTP1^a). A lo largo del estudio, la tasa de ACTP1^a se incrementó de un 4,5% a un 57% ($p < 0,001$) mientras que la proporción de TL se redujo de un 70,8% a un 28,4% ($p < 0,001$). La mortalidad intrahospitalaria se redujo del 16,1% al 7,7% ($p < 0,001$). Los factores relacionados con la reperfusión (todos de riesgo) fueron el tabaquismo activo, la ausencia de comorbilidades tales como cardiopatía isquémica, ictus o insuficiencia renal crónica previas, el mayor tiempo de retraso prehospitario, la clase Killip $>I$ al ingreso y el mayor valor pico de la creatinina. En el análisis multivariable los factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria (todos de riesgo) fueron la mayor edad, el sexo femenino, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la clase Killip $>I$ al ingreso, una menor

tensión arterial sistólica al ingreso, mayor glucemia y valor pico de la creatinina, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la ausencia de reperfusión. En el análisis multivariable de Cox resultaron predictores independientes de mortalidad a largo plazo (todos de riesgo) la mayor edad, el sexo femenino, el antecedente de ictus, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el antecedente de neoplasia, la clase Killip >I al ingreso, la mayor frecuencia cardíaca y glucemia al ingreso, una menor tensión arterial sistólica al ingreso y fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la ausencia de reperfusión.

CONCLUSIONES. En los últimos años se ha documentado un aumento de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades en los pacientes con IMEST. Se objetivó un incremento en las tasas de reperfusión en los pacientes con IMEST, con una mayor utilización de la ACTP1^a frente a la TL. A lo largo del estudio se observó también una reducción de la mortalidad intrahospitalaria.

PALABRAS CLAVE. Tendencias • Infarto agudo de miocardio • IMEST • Segmento ST elevado • Terapia de reperfusión • Trombolisis • Angioplastia primaria • Mortalidad.

ABSTRACT

OBJETIVES. The aim of this study was to analyze the tendency of baseline characteristics and reperfusion therapies in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) over a period of 16 years, the impact on adverse outcomes and to determine potential factors associated with failure to provide reperfusion therapy and factors related to in-hospital and long-term mortality.

MATERIAL AND METHODS. The present investigation was carried out prospectively with all patients consecutively admitted at two Coronary Care Units in Cartagena with STEMI \leq 12 hours after symptoms onset, from 1.998 to 2.014. With the purpose of analyses, the population was divided into four groups according to the time of admission. Multivariable regression models were performed to assess factors related to reperfusion and those variables associated with all-cause mortality.

RESULTS. Over the period of this study, 3.468 patients were enrolled, with a median age of 67 years, being 75,9% male. We observed an increase in the rates of hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, smoking, chronic kidney disease, prior myocardial infarction, prior coronary intervention, peripheral artery disease, chronic obstructive pulmonary disease and neoplasm. The use of evidence-based medications increased throughout the study. Seventy nine percent of patients underwent reperfusion therapy, of whom 54,1% received fibrinolytic therapy (FT) and 24,9% primary percutaneous coronary intervention (PPCI). During the study period there was an increase with regards the use of PPCI from 4,5% to 57% ($p<0,001$), whilst the use of FT decreased from 70,8% to 28,4% ($p<0,001$). In-hospital mortality declined from 16,1% to 7,7% ($p<0,001$). Risk factors associated with reperfusion therapy included active smoking, absence of comorbidities such as prior coronary heart disease, stroke or chronic kidney disease, patient delay from symptom onset to hospital arrival, Killip class $>I$ at admission, and higher creatinkinase levels. Variables associated with a higher in-hospital mortality were higher age, female sex, chronic pulmonary obstructive disease, Killip class $>I$ at admission, lower systolic blood pressure and higher blood glucose at admission, higher creatinkinase peak levels, lower left ventricle ejection fraction and absence of reperfusion therapy. Long-term all-cause mortality assessed by Cox's

regression analysis were age, female sex, stroke, chronic kidney disease, chronic pulmonary obstructive disease, neoplasm, Killip class >I, lower systolic blood pressure, higher heart rate and blood glucose at admission, lower left ventricle ejection fraction and the absence of reperfusion therapy.

CONCLUSIONS. In recent years an increased trend in the rates of cardiovascular risk factors and comorbidities has been documented in patients with STEMI. An increment in the use of reperfusion therapies has been observed in our population, with a wide utilization of PPCI over FT. In-hospital mortality declined over the years.

KEYWORDS: Trends • Acute myocardial infarction • STEMI • ST-segment elevation • Reperfusion therapy • Thrombolysis • Primary angioplasty • Mortality.

1. INTRODUCCIÓN

En la primera mitad de siglo XX se producen importantes cambios en las condiciones de vida de la población y se desarrollan varias vacunas y antibióticos. Estos cambios se traducen en una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas y en un aumento de la esperanza de vida, lo que produce que las enfermedades crónicas y degenerativas emerjan como causa importante de mortalidad en detrimento de las enfermedades infecciosas. Como consecuencia de este nuevo equilibrio, las enfermedades cardiovasculares (ECV) pasan a ser la principal causa de mortalidad en los países desarrollados a mediados del siglo XX (1).

Dentro de las ECV se incluye un grupo de trastornos relacionados con la formación y desarrollo de procesos ateroscleróticos que incluyen la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular (ACV), la hipertensión arterial (HTA) y la arteriopatía periférica (ARTP). Las ECV se han convertido en la primera causa de muerte y de años potenciales de vida perdidos tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo (1-4).

Dentro de la CI se pueden distinguir dos formas evolutivas: una forma aguda, también denominada síndrome coronario agudo (SCA) y la forma crónica (cardiopatía isquémica crónica).

El término síndrome coronario agudo (SCA) engloba un conjunto de entidades clínicas en las que el flujo coronario arterial sufre una interrupción u obstrucción repentina, habitualmente como proceso terminal de la evolución de una enfermedad vascular progresiva que afecta a una o varias de las arterias coronarias (5).

Mediante los cambios objetivados en el electrocardiograma (ECG) se establece la diferenciación de SCA Con Elevación del segmento ST (SCACEST) y SCA Sin Elevación del segmento ST (SCASEST) (6). Esta diferenciación traduce mecanismos

fisiopatogénicos diferentes, puesto que el grado de obstrucción es diferente entre ambas entidades: en los SCACEST la oclusión de la arteria coronaria afectada resulta completa mientras que en los SCASEST la oclusión arterial resulta incompleta.

Siempre que el aporte de flujo sanguíneo coronario se sitúa por debajo del umbral necesario para satisfacer la demanda metabólica del miocardio, se produce una situación de isquemia miocárdica que se asocia a un paso de metabolismo aerobio a anaerobio (5), y si la situación es lo bastante significativa o persistente, se produce necrosis del tejido miocárdico y muerte celular (7), lo que se conoce como infarto agudo de miocardio (IAM).

Puesto que los SCACEST presentan una obstrucción completa y persistente de la arteria responsable, llevan asociada necrosis miocárdica, de ahí que para referirnos a los SCACEST también se utilice el término de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). Además, debido a la existencia de una obstrucción completa, el tratamiento debe ir dirigido a restablecer la permeabilidad de la arteria responsable del infarto mediante métodos farmacológicos (trombolisis, TL) o mecánicos (angioplastia primaria, ACTP1^a).

En el caso de los SCASEST se distinguen dos entidades en función de que exista necrosis (Infarto de Miocardio Sin Elevación del segmento ST, IMSEST) o no (Angina Inestable, AI) (6).

Con los avances en el conocimiento de la fisiopatología, el tratamiento del IMEST en los últimos 50 años ha pasado por diferentes estadios en su manejo, desde la monitorización electrocardiográfica para tratar la fibrilación ventricular en los años 50-60, lo que fomentó el auge de las unidades coronarias (UC), al tratamiento de reperfusión coronaria, inicialmente farmacológica y después con la reperfusión

mecánica, hasta mejoras del tratamiento médico concomitante (8). Aunque se ha conseguido reducir la mortalidad de forma progresiva con los diferentes avances en el tratamiento médico del IMEST y la prevención de factores de riesgo, probablemente sea el tratamiento de reperfusión el que más peso tiene a la hora de reducir la mortalidad, por lo que el tratamiento de reperfusión representa un elemento clave en el manejo de los pacientes con IMEST (9).

La reperfusión farmacológica (TL) o mecánica (ACTP1^a) están indicadas durante las primeras 12 horas en pacientes con IMEST o con un nuevo o presuntamente nuevo bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) (10, 11). Existe una relación claramente demostrada de que la ACTP1^a es superior a la TL en determinadas ventanas temporales, con una disminución significativa de la mortalidad, la tasa de reinfarto y la incidencia de ictus hemorrágico (10, 11).

Sin embargo, aunque el manejo actual del IMEST se dirige a conseguir la reperfusión coronaria lo más precozmente posible con la ACTP1^a, su generalización a toda la población es la limitación principal (12). Esto hace que la TL tenga todavía cabida, además de en zonas en las que no es posible la reperfusión mecánica, en su aplicación extrahospitalaria en IMEST muy precoces (10).

El presente estudio se centra en el análisis de las tendencias del tratamiento de reperfusión en el área de Salud de Cartagena en un periodo de tiempo de 16 años y si la introducción de nuevos tratamientos ha mejorado la supervivencia de los pacientes ingresados por IMEST a corto largo plazo.

2. SITUACIÓN ACTUAL DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La CI es una de las causas de muerte más frecuentes en los países desarrollados (13). Aunque la mortalidad debida a CI ha disminuido en las últimas 4 décadas, la CI todavía es responsable de más de una tercera parte de las muertes en sujetos mayores de 35 años (13-15). Se ha estimado que en Estados Unidos uno de cada dos varones en edad media y una de cada tres mujeres desarrollarán en algún momento de su vida alguna manifestación de la CI (16, 17), mientras que en Europa uno de cada seis varones y una de cada siete mujeres morirán por IAM (10).

A la hora de estudiar el impacto de una enfermedad en una población, se utilizan ciertas medidas epidemiológicas como la evolución de la prevalencia (número de casos de una patología existentes en una población) y la incidencia (números de casos nuevos durante un tiempo determinado en la población en riesgo).

La mayoría de la información sobre riesgo cardiovascular se obtiene de datos que provienen de encuestas nacionales (estimación de la prevalencia) y estudios observacionales de cohortes (para la incidencia). Aunque estos tipos de estudios son muy útiles, hay que interpretarlos con precaución, pues son estudios no controlados en los que, en muchas ocasiones, los sujetos declaran la información directamente, sin filtros para comprobar la veracidad de la misma. Por otro lado, la generalización de sus hallazgos a otros momentos diferentes de cuando se realizaron puede ser peligrosa y, además, hay que interpretar críticamente las comparaciones entre ellos por las posibles diferencias metodológicas (17).

2.1.1 PREVALENCIA

Recientemente, la oficina de estadística de la American Heart Association (AHA) ha estimado que aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años en Estados Unidos padecen CI (18). Ello corresponde a una prevalencia total de CI entre los mayores de 20 años de 6,4% (el 7,9% de los varones y el 5,1% de las mujeres). En lo que refiere al IAM, la tasa de prevalencia se estima en el 2,9% (4,2% para varones y 2,1% para mujeres). Aunque se ha observado una tendencia en la disminución de prevalencia entre varones y un incremento entre las mujeres, los datos más recientes siguen mostrando predominio masculino de la CI en general (17, 18). Además, la prevalencia aumenta con la edad en ambos sexos.

No se tienen datos de la prevalencia real de la CI en Europa. Sin embargo, en nuestro país, se puede realizar alguna aproximación indirecta a través de los datos de las dos últimas encuestas del Instituto Nacional de Estadística (INE), donde se hizo referencia explícita al IAM, observando en todos los grupos de edad un descenso significativo del IAM desde 2.006 a 2.012 (17, 19).

2.1.2 INCIDENCIA

Datos de 44 años de seguimiento de la cohorte original del Framingham Heart Study y 20 años de la descendencia de la cohorte original han objetivado que la incidencia de eventos coronarios aumenta en rápida progresión con la edad y que las mujeres tienen un retardo de 10 años respecto a los varones (20). En el caso del IAM y la muerte súbita, el retardo de las tasas de incidencia en mujeres es alrededor de 20 años, aunque el margen disminuye en edades avanzadas. El IAM predomina entre los

varones de todos los grupos de edad, y sólo un 20% se precede de angina de pecho (21-23).

La incidencia de las ECV ha disminuido en general en Estados Unidos, incluida la CI (24). Esta evolución temporal es aplicable en general a los países desarrollados, pero no a los países en vías de desarrollo. En varios países de nuestro entorno se ha observado en la última década una tendencia general a la disminución de la incidencia desde la mitad de la presente década (17). En nuestro país, a partir de los datos del INE, se puede sacar una conclusión similar (4). Sin embargo, los incrementos más marcados en la incidencia de eventos coronarios en el mundo corresponden a Oriente Medio, América Latina y Extremo Oriente (25-27).

En cuanto al IAM, aunque la mayoría de los estudios han demostrado una evolución a la baja en la incidencia del IAM en Estados Unidos desde la década de los setenta, hay algún estudio que ha mostrado resultados contradictorios, sobre todo los que abarcan el periodo posterior al año 2.000 (28, 29). Entonces se comenzó a usar la troponina (Tn) como marcador de necrosis miocárdica, mucho más sensible que la fracción MB de la creatincinasa (CKMB), lo que podría enmascarar una reducción en la tasa de infarto.

Respecto a la estimación del SCA (*Figura 1*), se ha documentado un aumento relativo en la incidencia de SCASEST en comparación con el SCACEST (30, 31). Este cambio en la proporción relativa se ha atribuido a un descenso en la incidencia absoluta del IMEST junto con un aumento o estabilización de la tasa de IMSEST según se emplee la Tn o la CKMB como criterio diagnóstico (18, 29). En todo caso, hay ciertas diferencias entre registros: mientras que en el registro GRACE (The Global Registry of

Acute Coronary Events) el 38% de los paciente tenían IMSEST, en el segundo Euroheart Survey, la tasa alcanzó el 47% (32).

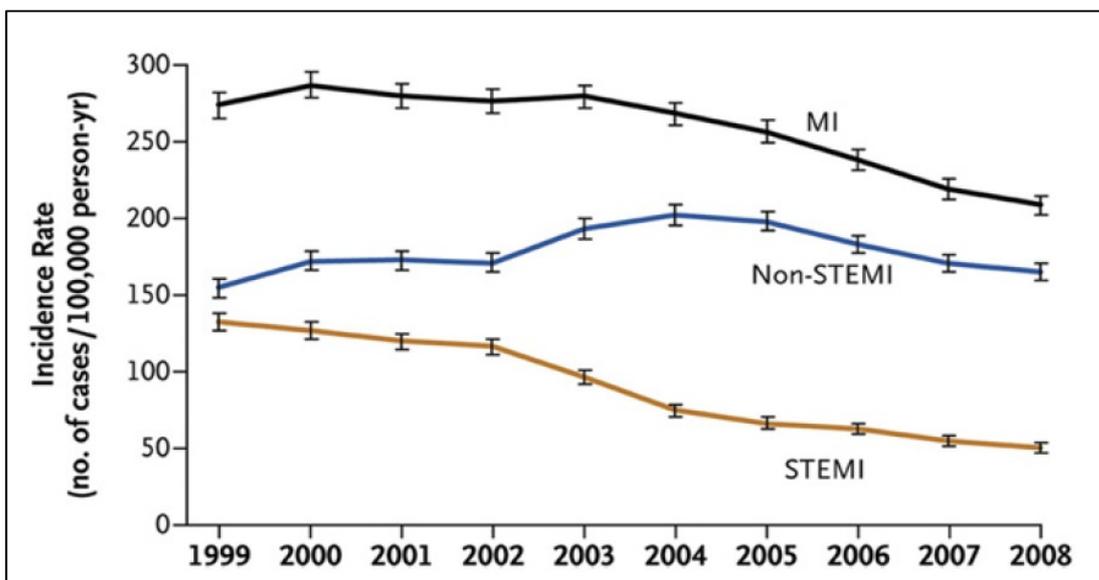


Figura 1. Tasas de incidencia de IAM entre 1.999 y 2.008. Tomado de Yeh et al (30).

En nuestro país, un reciente estudio estimó tasas de incidencia de IMEST similares a las del registro GRACE, junto a un aumento esperable de la incidencia de SCA en los próximos 35-40 años, paralelo al envejecimiento de la población (4).

2.1.3 MORTALIDAD

La tasa de mortalidad por CI ha ido disminuyendo en las últimas 4 décadas (*Figura 2*). El descenso de la mortalidad se ha relacionado con la disminución de la incidencia (por un mayor control de los factores de riesgo cardiovascular) y con una disminución de la mortalidad tras un evento cardiovascular (debido a las mejoras en el tratamiento y en la profilaxis secundaria).

Tras la segunda guerra mundial se observó la relación entre la concentración plasmática de colesterol y las diferencias geográficas en la frecuencia de aparición de la CI, por lo que se empezó a considerar la aterosclerosis como un problema de salud pública relevante (33). Además, durante esa época se realizaron los primeros estudios prospectivos identificándose los principales factores predisponentes de la cardiopatía isquémica: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes y hábito tabáquico (20).

Durante la segunda mitad del siglo XX, la mortalidad por CI aumentó primero y disminuyó después en todos los países de renta alta del mundo; el aumento y la disminución más intensos se dieron en Estados Unidos y el norte de Europa, mientras que en el sur de Europa el aumento y la disminución fueron más lentos (34, 35).

Durante los años 50 del pasado siglo, el manejo del IAM se consideraba como "expectante". De hecho, en la primera edición de Principios de Medicina Interna de Harrison, publicada en 1.950, el tratamiento del IAM incluía oxigenoterapia, analgesia, atropina y papaverina subcutáneas, nitroglicerina sublingual para reducir el espasmo coronario y anticoagulantes (con la intención de prevenir el reinfarto, embolias pulmonares y trombosis murales), e indicándose en aquella época descanso no sólo físico (con reposo absoluto en cama de hasta 5 días), sino también emocional, siendo ingresados los pacientes con sospecha de IAM en zonas del hospital alejadas de controles de enfermería. A pesar de las medidas descritas anteriormente, la mortalidad del IAM en esta época era considerablemente alta. No obstante, a pesar de dicha actitud expectante, en esta época se pudieron aprender importantes aspectos sobre las manifestaciones clínicas, historia natural, y hallazgos electrocardiográficos del IAM, evidenciando que las arritmias ventriculares eran la causa más común de muerte en estos pacientes (36).

De cara a actuar más precozmente sobre las arritmias ventriculares, a partir de los años 60 se crearon las primeras UC, áreas hospitalarias especializadas donde se aislaba a los pacientes con IAM, permitiendo disponer de monitorización electrocardiográfica continua, con alarmas audibles para arritmias malignas, con personal médico y de enfermería entrenado en reanimación cardiaca y, quizás lo más importante, disponer de personal de enfermería con autoridad y responsabilidad para realizar determinado tipo de procedimientos como la desfibrilación externa en caso de ausencia de personal médico (37, 38). La introducción de las unidades coronarias redujo de forma considerable las muertes por fibrilación ventricular, bloqueos auriculo-ventriculares completos y otras arritmias malignas, consiguiendo que la mortalidad se redujera del 30% de la década anterior al 15%.

Con la aparición de las unidades coronarias sobre los años 70 se comenzó con el tratamiento intensivo de las arritmias cardíacas, y posteriormente con la monitorización hemodinámica invasiva y los inicios de la terapia de reperfusión, que se desarrolló en los años 80, tanto a nivel farmacológico como a nivel metálico, primero con angioplastia con balón y posteriormente con la implantación de stents.

Otro factor decisivo en la reducción de la mortalidad ha sido el avance de los tratamientos médicos en el IAM y los cambios en el estilo de vida. Los tratamientos médicos que han demostrado mejorar el pronóstico del IAM son los betabloqueantes (BB) (39), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (40, 41), los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA-II) (42), los fármacos antiagregantes plaquetarios (43-45) y los hipolipemiantes (46).

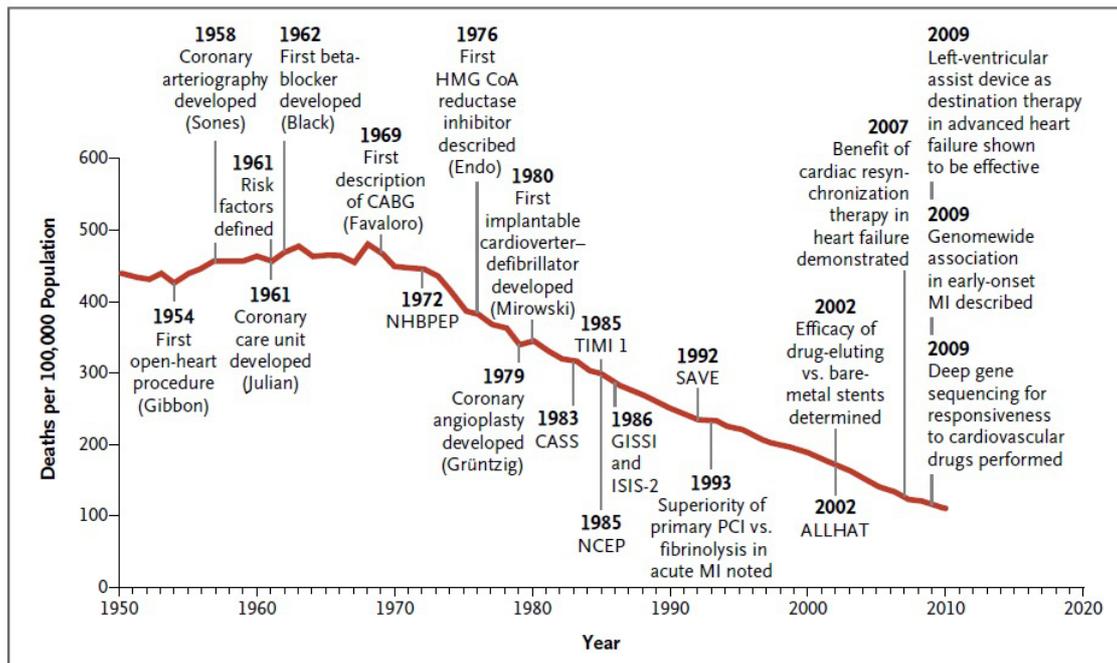


Figura 2. Descenso de la mortalidad de la cardiopatía isquémica en relación con los avances científicos. Tomado de Nabel & Braunwald (38).

2.1.4 SITUACIÓN ACTUAL DE LA MORTALIDAD

Actualmente las ECV suponen la primera causa de muerte en los países desarrollados tanto a nivel nacional, europeo, como mundial, y es probable que lo sea en un futuro además en los países en vías de desarrollo gracias a la disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas y por adopción de estilos de vida occidentalizados (2, 47) (Figuras 3 y 4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 2005 que para 2015 habría 20 millones de muertes debidas a ECV, lo que supondría un 30% de la mortalidad anual (2). En nuestro entorno se estima que cada año la ECV causa, en total unos 4 millones de fallecimientos en Europa, la mayor parte por CI (17).

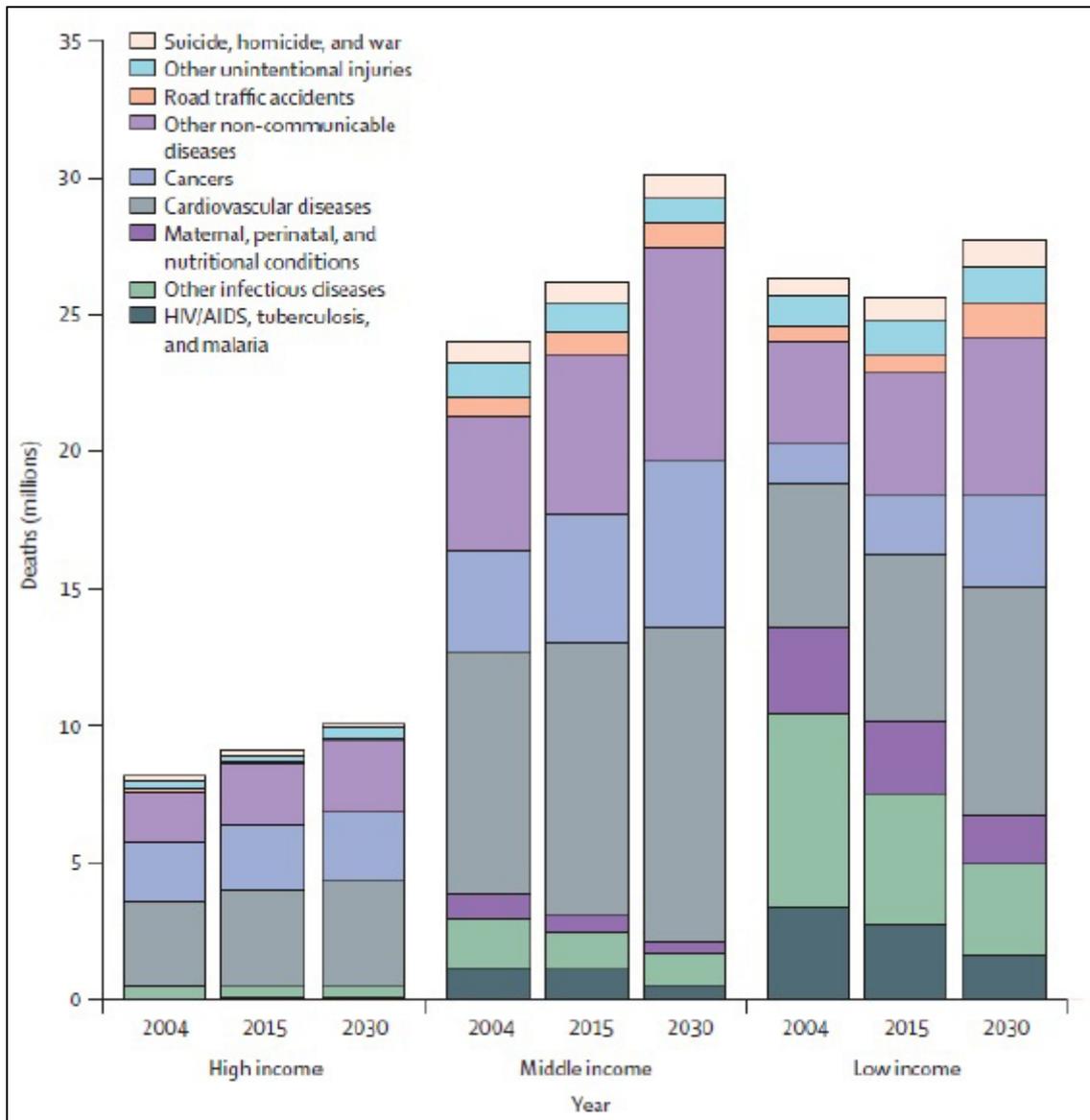


Figura 3. Mortalidad global estimada para 2015 y 2030 y sus causas en países de alto, medio y bajo nivel económico. Fuente Beaglehole and Bonita, tomado de Institute of Medicine (2).

Recientemente, se ha publicado que en Estados Unidos la persistencia de la CI como principal causa de muerte, con un descenso de la mortalidad en 2.013 de 0,4% respecto al año 2.012. Además, cabe destacar que otra ECV, la ACV, ha pasado de ser la cuarta causa más frecuente en 2.012 a ser la quinta en 2.013 (48).

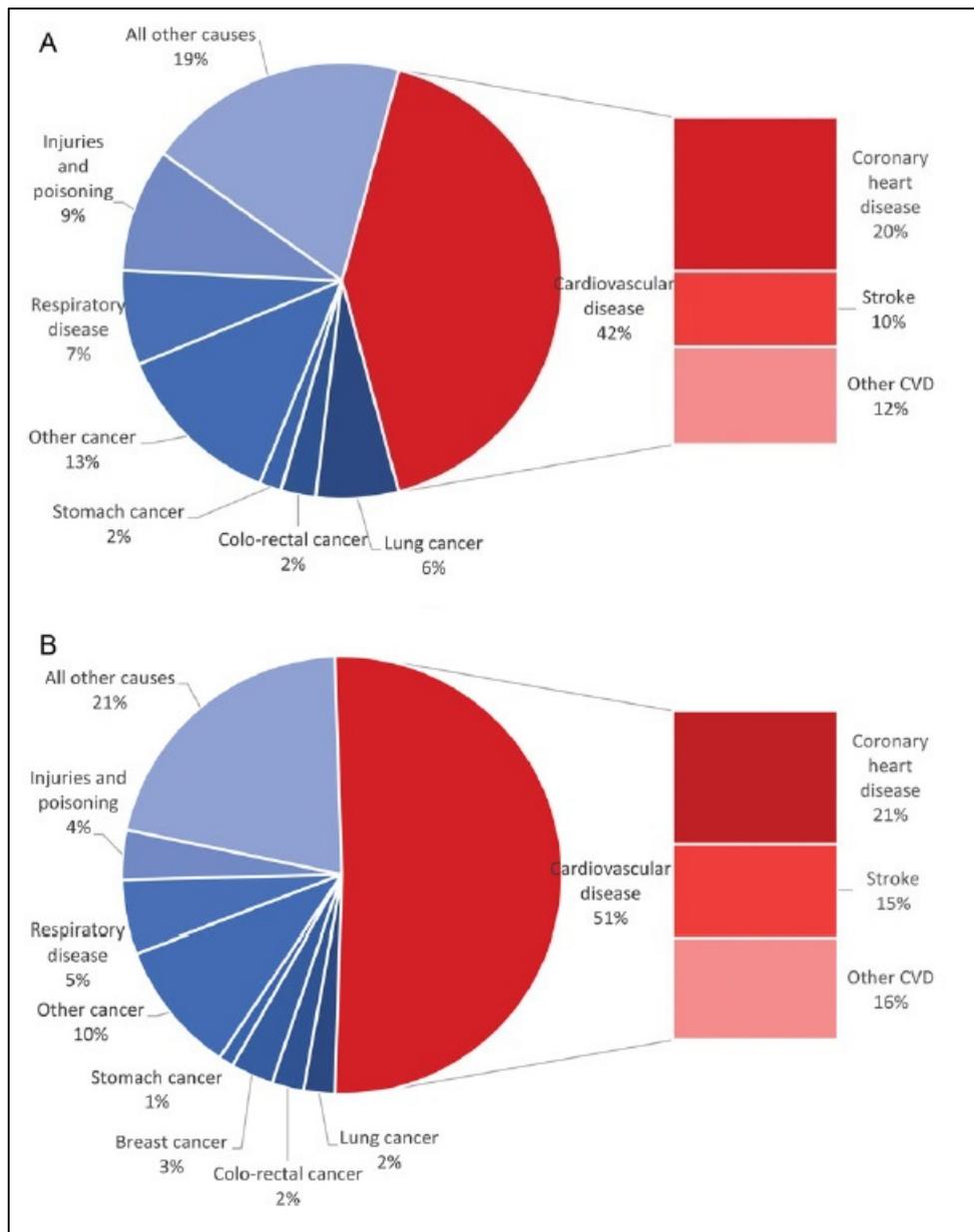


Figura 4. Principales causas de muerte en Europa en 2013 entre hombres (A) y mujeres (B). Tomado de Nichols (14).

En la mortalidad de los pacientes con IMEST intervienen diversos factores: edad avanzada, grado de clasificación Killip y Kimball (38), tiempos de retraso, tipo de tratamiento de revascularización recibido, antecedente de IAM previo, presencia de diabetes mellitus (DM) y/o insuficiencia renal crónica (IRC), número de arterias

coronarias enfermas, fracción de eyección y tratamiento médico recibido, entre otros (10).

En los últimos años, varios estudios han destacado una disminución de la mortalidad a corto y a largo plazo en los pacientes con IMEST, en paralelo a un uso más extendido de terapias de reperfusión, angioplastia primaria (ACTP1^a), nuevos tratamientos antiagregantes y tratamientos de profilaxis secundaria (32, 49-51). La mortalidad intrahospitalaria en pacientes de registros nacionales países pertenecientes a la European Society of Cardiology (ESC) varía entre 6-14% (52) y la mortalidad a 6 meses del 12% (53, 54) e incluso mayor en pacientes de alto riesgo (55) y al año entre 7-18% (11). Por otro lado, los datos de mortalidad prehospitalaria no han variado en los últimos años (56), lo que supone un reto y justifica continuos esfuerzos para mejorar la calidad de la asistencia.

2.2 ANATOMÍA PATOLÓGICA. LA PLACA DE ATEROMA Y SU ROTURA

Los SCA constituyen un conjunto de entidades clínicas con un común denominador: la obstrucción trombótica de una arteria coronaria provocada por la rotura o erosión de una placa de ateroma (o aterosclerótica), y que se caracteriza por una disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio dependiente de la arteria afectada (57).

La fisiopatología de la aterosclerosis empezó a describirse en el siglo XIX por Rokintansky (1.853) y por Virchow (1.856) (37). Virchow propuso, además denominar *endarteritis deformans* a lo que actualmente conocemos como aterosclerosis, vinculando por primera vez un papel de la inflamación en la génesis de la aterosclerosis (58). Desde entonces hasta ahora, los conocimientos han progresado enormemente, de forma que en los años 60 del siglo pasado se estableció la relación de causalidad entre los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo) y aterosclerosis. Sin embargo, esa teoría no explicaría la existencia de pacientes con cardiopatía isquémica sin ninguno de los factores de riesgo.

Con la posibilidad de acceder al lecho vascular y tejido cardiaco con las técnicas de angiografía, se desarrollan rápidamente modelos animales de enfermedad vascular y posteriormente ensayos clínicos en humanos, demostrándose en los años 70 y 80 del siglo pasado (59) que la fisura o rotura de una placa de ateroma provoca una oclusión trombótica que conduce al infarto agudo de miocardio. Cuando DeWood en 1.980 describe la alta prevalencia de la oclusión coronaria (87%) observada mediante la

realización de coronariografías en las primeras horas, el papel de la trombosis coronaria como causa del IAM queda bien establecido (60).

Durante las dos últimas décadas el conocimiento de la fisiopatología ha crecido casi exponencialmente. Se describen las particularidades de cada factor de riesgo y la relación entre éstos y la aterogénesis (61, 62). Además, se conocen nuevos factores de riesgo (sobrepeso y obesidad, síndrome metabólico, fibrinógeno y otros marcadores de hemostasia y de inflamación, factores relacionados con las plaquetas, otros factores como la homocisteína, etc.) que ayudan a explicar la aparición de manifestaciones ateroscleróticas en pacientes sin factores de riesgo clásicos conocidos (63).

Desde la formación de la placa ateromatosa, su desarrollo en la edad adulta y su posible complicación por rotura o erosión, todos los mecanismos fisiopatológicos están basados en la interacción, retroalimentación y potenciación del eje inflamación-trombosis (64).

Hoy en día se acepta que, independientemente del factor de riesgo desencadenante (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc.), la alteración inicial del proceso aterogénico es la disfunción endotelial (58, 64, 65). La disfunción endotelial inicia la expresión de diversas glicoproteínas de adhesión que son reconocidas por las integrinas de la superficie de los monocitos y los linfocitos T (65, 66), de forma que la interacción entre ellas facilita el rodamiento y la adhesión de los leucocitos al endotelio (*Figuras 5 y 6*).

Una vez fijados en la superficie endotelial, los monocitos y los linfocitos T migran hacia el interior de la pared vascular a través de los espacios intercelulares (67), hasta el espacio subintimal y capa media arterial, donde se realiza el acúmulo de lípidos (65). Una vez en el interior de la pared vascular, los monocitos adquieren características

morfológicas de macrófagos. En presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL), los macrófagos internalizan y acumulan ésteres de colesterol en gotas citoplasmáticas (por lo que reciben el nombre de células espumosas). Durante este proceso, los macrófagos liberan factores de crecimiento y citocinas que atraen a nuevos macrófagos y a células musculares lisas hacia el lugar donde se produce la inflamación (58, 66, 68).

Las células inflamatorias de la placa aterosclerótica producen una enorme variedad de sustancias que inducen la proliferación, quimiotaxis, liberación de moduladores inmunológicos y la acumulación de diferentes componentes de la matriz extracelular (colágeno). Las células espumosas desatan una reacción antigénica en los linfocitos T induciendo la producción de interferón- γ , al mismo tiempo que sufren fenómenos de apoptosis y necrosis, liberando el contenido al interior de la placa y formando el núcleo lipídico/necrótico característico de las lesiones ateroscleróticas (69). Las células musculares lisas también captan moléculas lipídicas, perdiendo su fenotipo contráctil y transformándose en células secretoras que finalmente son difíciles de diferenciar de las células espumosas. En fases avanzadas de la placa aterosclerótica los linfocitos T son aproximadamente el 10-20% de la población celular de la placa y suelen situarse en las zonas donde se romperá la placa de ateroma y se desencadene la reacción trombótica.

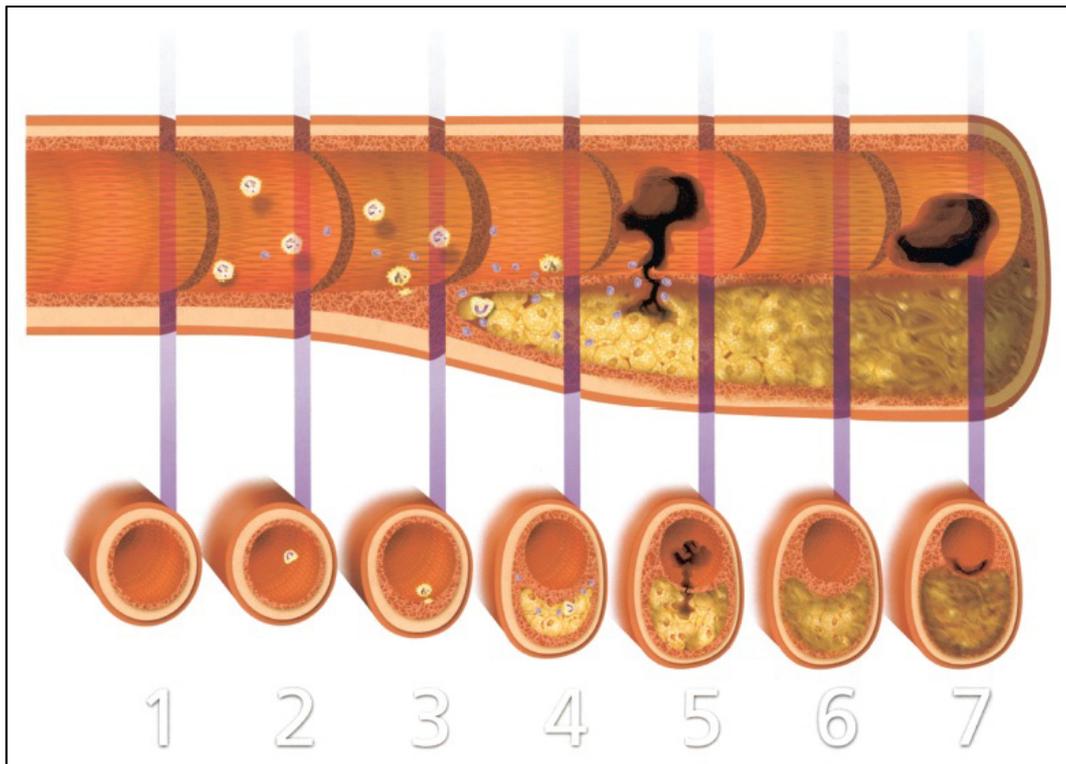


Figura 5. Inicio, progresión y complicación de una placa de ateroma en una arteria coronaria humana. Arriba: corte longitudinal mostrando la evolución a lo largo del tiempo, desde la normalidad hasta la complicación de la placa de ateroma por trombosis o estenosis (5,6,7). Abajo: cortes transversales de la arteria en diferentes momentos evolutivos. 1, Arteria normal. Nótese que en arterias humanas, la íntima está mucho más desarrollada que en otras especies. 2, La lesión se inicia cuando las células endoteliales, activadas por diferentes factores de riesgo, expresan glicoproteínas de adhesión que atraen a monocitos y linfocitos T, al mismo tiempo que empiezan a acumularse lípidos en el espacio extracelular de la íntima. 3, Evolución fibroadiposa. Los monocitos se convierten en macrófagos que comienzan a rodear al material lipídico hasta fagocitarlo. Los leucocitos y células endoteliales activan una cascada de citocinas y factores de crecimiento que atraen más leucocitos y provocan la migración y proliferación de células musculares lisas. 4, Conforme progresa la lesión se expresan proteínas que degradan la matriz, debilitando la cápsula fibrosa de la placa. 5, Si la cápsula fibrosa se rompe en ese punto más débil, los factores de coagulación de la sangre entran en contacto con elementos trombogénicos de la placa, provocando trombosis. 6, Cuando el trombo se reabsorbe, se produce un aumento del depósito de colágeno y de las células musculares lisas. De este modo, la placa originalmente fibroadiposa se convierte en fibrosa e incluso a veces se produce la calcificación de la misma. 7, En algunos casos, los trombos oclusivos se producen por erosiones superficiales del endotelio. Tomado de Libby (66).

Por otra parte la inflamación influye de forma decisiva en el armazón estructural de la arteria, disminuyendo la síntesis de proteínas estructurales y aumentando su destrucción, lo que provoca una mayor debilidad de la placa fibrosa e incrementa las posibilidades de que se fisure o rompa. En un entorno inflamatorio, las células endoteliales producen moléculas procoagulantes como el factor de Von Willebrand,

factor tisular y los inhibidores del activador tisular del plasminógeno. Además, las células inflamatorias sintetizan moléculas que modulan la cascada trombótica, favoreciendo la división celular, la activación plaquetaria (58).

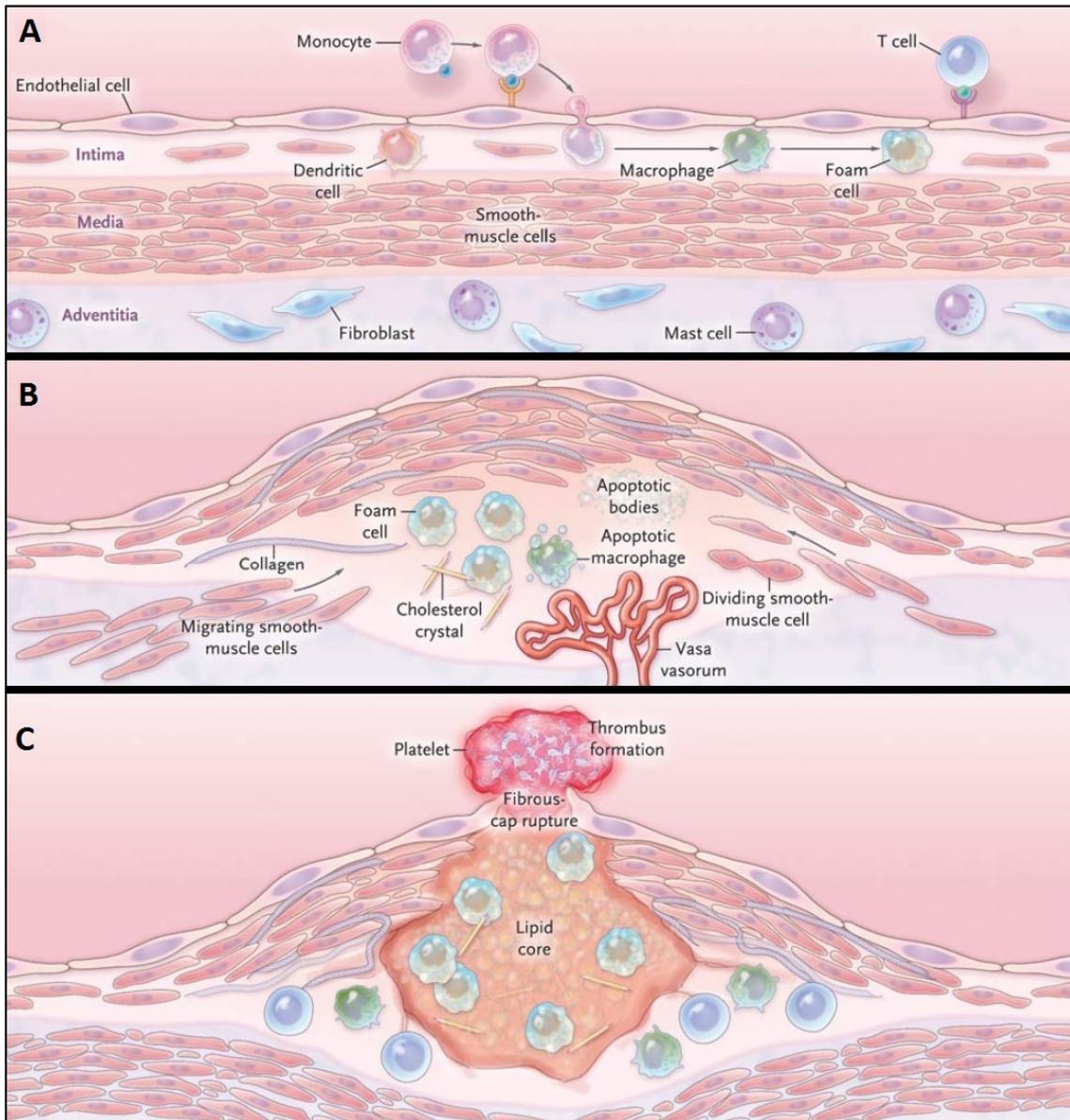


Figura 6. Fases evolutivas en la formación de la placa de ateroma. Las fases iniciales incluyen la adhesión de leucocitos procedentes del torrente sanguíneo a células endoteliales activadas, migración de los leucocitos hacia la íntima y maduración de los monocitos a macrófagos con absorción de material lipídico (imagen A). La lesión progresa conforme las células musculares lisas migran desde la media a la íntima, las células nativas de la media y de la íntima proliferan y se sintetizan macromoléculas de la matriz extracelular (imagen B). La fractura de la cápsula fibrosa pone en contacto los elementos sanguíneos con factores de la placa, desencadenando la cascada de la coagulación, originando un trombo oclusivo en la luz de la arteria coronaria (imagen C). Tomado de Nabel & Braunwald (65).

Actualmente se aceptan tres mecanismos por los que se puede producir la rotura de la placa: la erosión del endotelio (25% de los casos), la rotura de la capa fibrosa de la lesión aterosclerótica (75% de los casos) y la hemorragia intraplaca (58).

Aunque habitualmente se ha considerado la respuesta inflamatoria desde la perspectiva endotelial, recientes estudios han recuperado otras hipótesis y se está demostrando que la adventicia podría tener un papel relevante. Es más, la neovascularización que se produce desde la adventicia puede tener un papel clave no sólo en el flujo de las células inflamatorias o en el transporte inverso de colesterol, sino que también aporta cantidades destacables de colesterol al interior de la placa. El mecanismo tendría relación con el incremento de la permeabilidad de los *vasa vasorum* debida a la inflamación (58).

Aunque hoy en día está demostrado el papel de la placa de ateroma y de la trombosis asociada en la patogenia del IAM, numerosos trastornos diferentes de la aterosclerosis (70) pueden afectar a las arterias coronarias y provocar IMEST (*Tabla I*).

Además no son infrecuentes los pacientes con IMEST con arterias coronarias normales (71). Estos pacientes tienden a ser jóvenes, con relativamente pocos factores de riesgo coronario, salvo por el hecho de que a menudo tienen antecedentes de tabaquismo. Muchos de estos casos se deben a espasmos arteriales coronarios (71), quizás con disfunción endotelial subyacente o pequeñas placas no visibles en la angiografía coronaria. El aumento de consumidores de cocaína se ha asociado a un aumento de casos de IM por consumo de cocaína (72), tanto en pacientes con coronarias normales, como con IM previo o coronariopatía confirmada y con espasmo arterial coronario (73).

Tabla 1. Causas de infarto de miocardio sin aterosclerosis coronaria. Tomado de Antman (71).

· **Enfermedad coronaria no aterosclerótica.**

- Arteritis: sifilítica, granulomatosa (enfermedad de Takayasu), panarteritis nudosa, síndrome ganglionar mucocutáneo (Síndrome de Kawasaki), lupus eritematoso sistémico, espondilitis reumatoide, espondilitis anquilosante.

- Traumatismo de arterias coronarias: desgarro, trombosis, yatrogenia, radiación (radioterapia antineoplásica).

- Engrosamiento mural con enfermedad metabólica o proliferante de la íntima: mucopolisacaridosis (enfermedad de Hurler), homocistinuria, enfermedad de Fabry, amiloidosis, esclerosis juvenil de la íntima, fibrosis coronaria por radioterapia.

- Estrechamiento de la luz coronaria por otros mecanismos: espasmos de arterias coronarias (angina de Prinzmetal con arterias coronarias normales), espasmos tras retirada de nitroglicerina, disección aórtica, disección de arterias coronarias.

· **Embolia de arterias coronarias:** endocarditis infecciosa, endocarditis trombótica no bacteriana, prolapso de válvula mitral, trombos murales, émbolos por prótesis valvulares, mixomas cardíacos, asociados a cirugía con circulación extracorpórea, embolias paradójicas, trombos por catéteres o guías intracoronarias.

· **Anomalías congénitas de la arterias coronarias:** origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar, arteria coronaria izquierda del seno de Valsalva anterior, fistula coronaria arteriovenosa y arteriocavitaria, aneurisma arterial coronario.

· **Desproporción demanda-suministro de oxígeno:** estenosis aórtica, diferenciación incompleta de la válvula aórtica, insuficiencia aórtica, intoxicación por monóxido de carbono, tirotoxicosis, hipotensión prolongada, miocardiopatía de Takotsubo.

· **Hematológicos:** policitemia vera, trombocitosis, coagulación intravascular diseminada, hipercoagulabilidad, trombosis, púrpura trombótica trombocitopénica.

· **Infeciosos:** Coxackie B, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, citomegalovirus, Bacteroides gingivalis.

· **Otras:** consumo de cocaína, contusión miocárdica, infarto de miocardio con arterias coronarias normales, complicación de cateterismo cardíaco.

2.2.1 FISIOPATOLOGÍA

A los pocos segundos de la oclusión coronaria los niveles intracelulares de adenosín trifosfato (ATP) comienzan a disminuir, de forma que la disfunción contráctil miocárdica puede aparecer en menos de 2 minutos (74). Aproximadamente durante 30 minutos después de la isquemia, la lesión miocárdica es potencialmente reversible. Conforme caen los niveles de ATP, el daño microvascular se extiende particularmente hacia el subendocardio (75). Si la oclusión no se resuelve, el área miocárdica en riesgo desarrolla isquemia seguida de necrosis, con un fenómeno de frente de onda desde el endocardio al epicardio (76), provocando un infarto transmural (Figura 7).

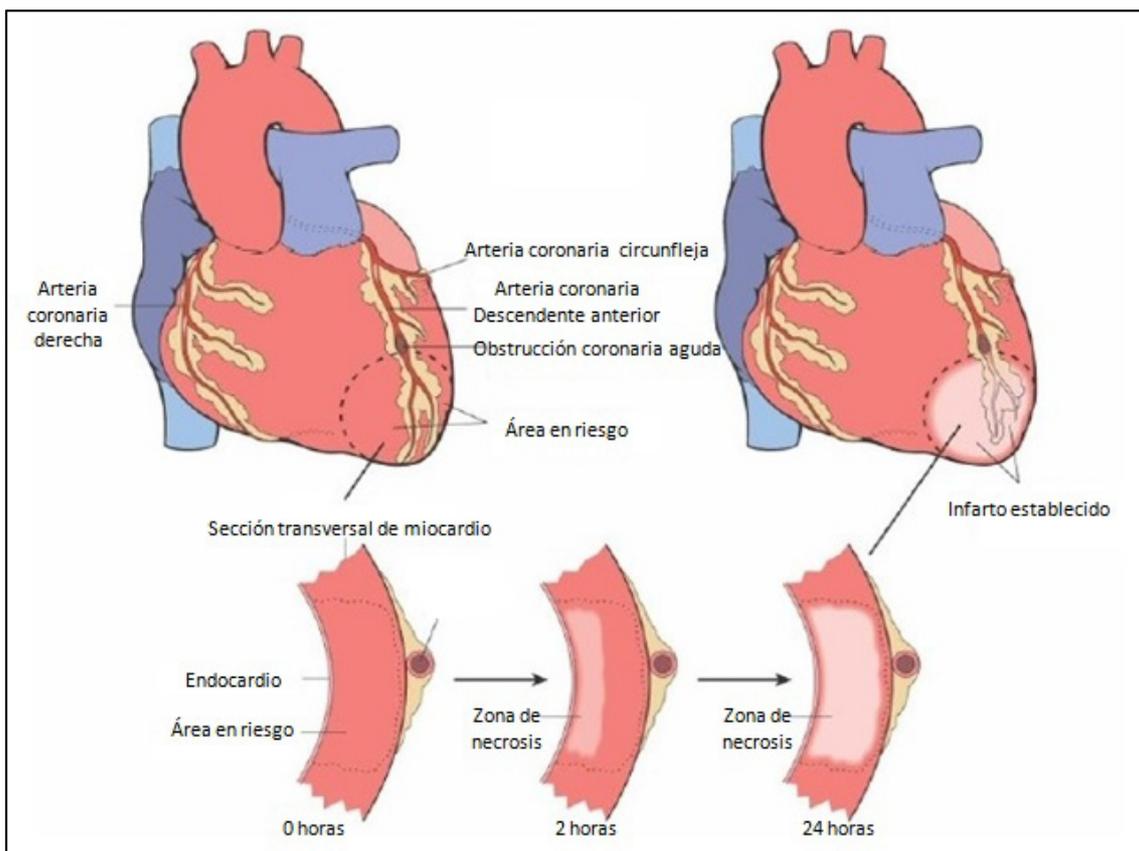


Figura 7. Representación esquemática de la progresión de la necrosis miocárdica tras la oclusión arterial coronaria. La necrosis comienza en una zona de miocardio por debajo del endocardio en el centro de la zona isquémica. Toda esa zona de miocardio (línea discontinua) depende del vaso ocluido para su perfusión y es el área de riesgo. La necrosis respeta a una estrecha zona de miocardio justo por debajo del endocardio que puede oxigenarse por difusión desde el ventrículo. Tomado de Schoen (75).

La mayor pérdida de miocardio se produce en las 2 primeras horas. Posteriormente, el miocardio va perdiendo viabilidad de forma progresiva, resultando completa a las 6-12 horas (*Figura 8*). Mientras el área infartada se extiende, las funciones eléctricas y mecánicas del corazón se deterioran progresivamente, aumentando el riesgo de arritmias malignas y shock cardiogénico (74, 75, 77).

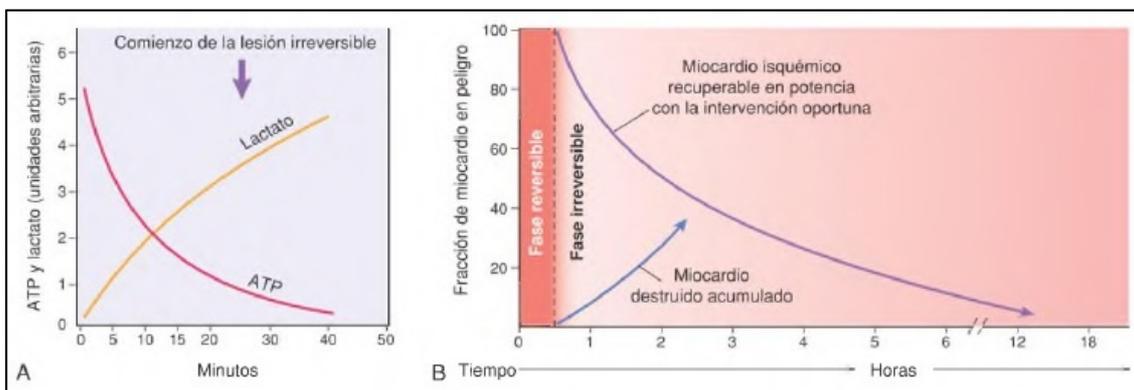


Figura 8. Esquema del marco temporal de la reperfusion precoz y tardía del miocardio en el territorio de una arteria coronaria ocluida. Aproximadamente durante 30 minutos después del comienzo de la isquemia más grave, la lesión miocárdica es potencialmente reversible. Después se produce una pérdida progresiva de viabilidad, que resulta completa a las 6-12 horas. Tomado de Schoen (75).

Tras la interrupción del flujo anterógrado en una arteria coronaria epicárdica, la zona de miocardio irrigada por dicho vaso pierde de inmediato su capacidad para acortarse y realizar trabajo contráctil (71). Al principio, la disfunción del segmento infartado va acompañada de hipercinesia del resto del miocardio normal, pero parte de esta hipercinesia compensadora representa un trabajo ineficaz porque la contracción de los segmentos no infartados provoca discinesia en la zona infartada. Además, si una cantidad suficiente de miocardio sufre lesión isquémica se altera la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): disminuye el gasto cardiaco, volumen sistólico y la presión arterial (75).

La disfunción del ventrículo izquierdo está relacionada con el tamaño del IAM, de forma que cuando la disfunción miocárdica regional es limitada y la función del resto del ventrículo izquierdo es normal, los mecanismo compensadores mantienen la FEVI global, pero si la necrosis afecta a una porción mayor del 25% de la masa del ventrículo izquierdo (78), se produce una insuficiencia de bomba, desencadenándose una serie de procesos que se retroalimentan y que, si no se tratan adecuadamente, conducen al shock cardiogénico y a la muerte (71). Entre ellos, destacan los procesos de aturdimiento miocárdico e isquemia (el primero responde a la estimulación inotrópica y el segundo a la reperfusión), la activación neurohormonal, el proceso de remodelado ventricular y los fenómenos inflamatorios (79).

2.3 DIAGNÓSTICO DE INFARTO MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La (OMS) (80) y la AHA (81) exigían antes para el diagnóstico del IAM dos de las siguientes condiciones: aparición de síntomas característicos, cambios eléctricos y un aumento y reducción de los marcadores bioquímicos de necrosis.

Los avances en las técnicas diagnósticas llevaron a un documento de consenso publicado en 2.000, la primera definición del IAM (6), que implicaba que cualquier necrosis en el ámbito de la isquemia miocárdica debería clasificarse de IAM. En 2.007 se perfeccionaron aún más estos principios, lo que dio lugar a la definición universal del IAM (82), en la que se resaltaban los distintos trastornos que pueden desencadenar un IAM. En 2.012 se publicó la tercera definición universal del IAM (57), integrando estas perspectivas y reconociendo que se pueden detectar cantidades muy pequeñas de necrosis o lesión miocárdica mediante marcadores bioquímicos y por técnicas de imagen (*Tabla 2*).

Tabla 2. Definición universal del IAM. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His; Tn: troponinas cardíacas; IAM: infarto agudo de miocardio. Tomado de Thygensen et al (57).

- Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente Tn) con al menos un valor por encima del percentil 99 y con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del ST o nuevo BRIHH, aparición de ondas Q patológicas en el ECG, pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared y la identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o en la autopsia.
- Muerte cardíaca con síntomas de isquemia miocárdica y supuestas nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo BRIHH, pero que se produjo antes de determinar biomarcadores cardíacos o antes de que aumenten los valores de éstos.
- La trombosis de stent asociada a IAM si se detecta en la angiografía coronaria o la autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con un aumento o descenso de los títulos de biomarcadores cardíacos con al menos un valor superior al percentil 99.

2.3.1 Características clínicas del infarto agudo de miocardio

La manifestación clínica clásica de la isquemia es el dolor torácico, ángor o angina, que normalmente se describe como una intensa presión u opresión torácica, con irradiación hacia el hombro, cuello, brazo izquierdo o región epigástrica, de duración superior a 20 minutos. El dolor puede comenzar con ejercicio o con estrés psicológico, aunque lo más habitual es que el SCA se produzca sin factores desencadenantes obvios (83). A menudo, la molestia es difusa, no localizada, ni afectada por el movimiento ni la posición y puede estar acompañada de diaforesis. Algunos pacientes presentan síntomas atípicos como náuseas, vómitos, sensación de disnea, cansancio, palpitaciones o síncope. Estos pacientes tienden a consultar más tarde y son con mayor probabilidad mujeres, diabéticos, de edad avanzada y reciben con menor frecuencia tratamientos basados en la evidencia respecto a pacientes con dolor torácico de características típicas (10). Los registros objetivan que hasta un 30% de los pacientes con IMEST presentan síntomas atípicos (84).

Según diferentes estudios (85-88), entre 9-37% de los casos de IAM pueden aparecer criterios electrocardiográficos compatibles con IAM sin que el paciente haya referido síntomas de isquemia, lo que se conoce como IAM silente.

2.3.2 Cambios en el electrocardiograma

En pacientes con sospecha de isquemia miocárdica, se debe realizar e interpretar de forma inmediata (en 10 minutos) un ECG de 12 derivaciones en el lugar del primer contacto médico (82, 89), y en el caso de objetivar elevación del segmento ST o BRIHH nuevo o presuntamente nuevo realizar de forma precoz tratamiento de reperfusión. Sin

embargo, aunque las guías de actuación clínica (10, 11) recomiendan la realización de un ECG de 12 derivaciones, pensamos que sería más recomendable realizar, además, las 6 derivaciones derechas y posteriores para descartar infartos en dichas localizaciones.

La monitorización del ritmo debería iniciarse tan pronto como sea posible en todos los pacientes con sospecha de IMEST para detectar arritmias malignas y facilitar la desfibrilación.

Incluso en momentos iniciales, el ECG es raramente normal (10). Los cambios agudos o en curso de las formas de onda ST-T y ondas Q, si están presentes, pueden permitir al facultativo identificar la arteria relacionada con el infarto, estimar la cantidad de miocardio en riesgo, el pronóstico y determinar la estrategia terapéutica (57).

La presencia de dominancia de las arterias coronarias, la distribución de los segmentos arteriales, los vasos colaterales, la localización, el grado de estenosis coronaria y los antecedentes de necrosis miocárdica pueden afectar a las manifestaciones electrocardiográficas de la isquemia miocárdica (90). Por lo tanto, siempre que sea posible, hay que comparar el ECG de la primera asistencia médica con ECG anteriores si están disponibles (57).

Las anomalías en el ECG del IAM pueden inscribirse en el complejo QRS, el segmento ST o la onda T. Las primeras manifestaciones de la isquemia miocárdica suelen ser cambios en la onda T y el segmento ST. Una mayor amplitud de la onda T, hiperaguda y simétrica en al menos dos derivaciones contiguas, es una señal precoz que puede preannunciar la elevación del segmento ST.

El punto J se utiliza para determinar la magnitud del cambio del segmento ST. Típicamente, la elevación del segmento ST en el IMEST, medida en el punto J, debe objetivarse en dos derivaciones contiguas y ser $\geq 0,25$ mV en hombres menores de 40

años, $\geq 0,20$ mV en hombres de más de 40 años, o $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones V_2-V_3 y/o $\geq 0,1$ mV en otras derivaciones, siempre que no exista hipertrofia del ventrículo izquierdo ni bloqueo de rama izquierda de haz de His (BRIHH) (82). En pacientes con IMEST de localización inferior es aconsejable realizar registro de las derivaciones precordiales derechas (V_3R y V_4R) buscando elevación del segmento ST para identificar un IMEST (82, 91) de ventrículo derecho concomitante. Así mismo, la infradesnivelación del segmento ST en V_1-V_3 sugiere isquemia miocárdica en región posterior, sobre todo si se acompaña de onda T positiva, y puede ser confirmada por la elevación concomitante del segmento ST $\geq 0,1$ mV objetivada en las derivaciones V_7-V_9 (82). No obstante, existen determinadas situaciones en las que resulta difícil diagnosticar un IMEST mediante el ECG (*Tabla 3*).

Tabla 3. Presentaciones atípicas en el ECG en el IMEST. Tomado de Steg (10)
● Bloqueo de rama izquierda del haz de His
● Ritmo de estimulación ventricular (marcapasos)
● Pacientes sin elevación diagnóstica del segmento ST pero con síntomas de isquemia persistente
● Infarto de ventrículo derecho aislado
● Elevación del segmento ST en la derivación aVR

La presencia de necrosis viene definida por la onda Q en el ECG. Si la onda Q se asocia a cambios del segmento ST y/o cambios de la onda T en las mismas derivaciones, el diagnóstico de IAM en el ECG queda establecido, independientemente de los síntomas (92, 93).

2.3.3 Marcadores de necrosis miocárdica

El daño miocárdico se confirma mediante la elevación de los niveles de determinados marcadores. Con el paso del tiempo se han ido abandonando diversos biomarcadores anteriormente utilizados (aspartato aminotransaminasa o GOT y lactato deshidrogenasa o LDH) debido a la baja especificidad y por su distribución tisular ubicua (5). Actualmente se utilizan marcadores más sensibles y específicos de necrosis miocárdica (10), como las Tn o la CKMB. Se han propuesto varias explicaciones para la liberación de estas proteínas estructurales desde los miocitos: recambio normal de los miocitos, apoptosis, liberación celular de los productos de degradación de Tn, aumento de la permeabilidad de la pared celular, formación y liberación de vesículas membranosas y necrosis de los miocitos (5). Independientemente de la biopatología, la necrosis miocárdica (y consiguiente elevación de marcadores) debida a isquemia miocárdica se designa como infarto de miocardio (IAM). Sin embargo, también se pueden detectar pequeñas cantidades de lesión miocárdica con necrosis asociadas a insuficiencia cardiaca (IC), insuficiencia renal (IR), miocarditis, arritmia, embolia pulmonar o procedimientos quirúrgicos coronarios o percutáneos (5). En cualquier caso, la confirmación del aumento de los marcadores de necrosis no debe retrasar en ningún caso el inicio del tratamiento de reperfusión en un IMEST (10, 11).

El marcador preferido actualmente (10, 11) es la Tn (en cualquiera de sus fracciones T o I), concretamente el análisis de la Tn ultrasensible; gracias a su mayor especificidad tisular y mejor sensibilidad es el biomarcador de referencia. Para establecer el diagnóstico de IAM, se necesita un aumento o reducción de los valores de Tn con al menos un valor por encima del umbral; por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca pueden presentar elevaciones crónicas significativas de la Tn, como se observa en muchos pacientes con IAM, pero no

cambian de modo agudo (94). La Tn ultrasensible tiene un valor predictivo negativo de 95% en una sola prueba realizada al ingreso en individuos que consultan por dolor torácico, y casi de 100% en una repetición de la muestra a las 3 horas (95). Se emplea el percentil 99 (3 desviaciones estándar por encima del valor medio normal) para la toma de decisiones en la confirmación de la lesión miocárdica (5, 57). Aun así, existen diferentes circunstancias clínicas asociadas a valores elevados de Tn diferentes del IAM (Tabla 4). En el caso de que no se disponga de un test de Tn la mejor alternativa es la determinación de la CKMB medida mediante un test de masa (57).

Tabla 4. Elevaciones de los títulos de troponinas cardíacas debidas a otras situaciones diferentes de isquemia miocárdica primaria. Tomada de Thyngsen (57).

- **Lesiones relacionadas con desequilibrio entre suministro y demanda:** taquiarritmias o bradiarritmias, disección aórtica o enfermedad grave de la válvula aórtica, miocardiopatía hipertrófica, shock (cardiogénico, hipovolémico o séptico), insuficiencia respiratoria grave, anemia grave, hipertensión, vasculitis.
- **Lesiones no relacionadas con isquemia miocárdica:** contusión cardíaca, cirugía, ablación, marcapasos o choques con desfibrilador, rabdomiolisis con deterioro cardíaco, miocarditis, agentes cardiotóxicos (antraciclina o herceptina).
- **Lesión miocárdica multifactorial o indeterminada:** insuficiencia cardíaca, miocardiopatía por estrés (Tako-tsubo), embolia pulmonar grave, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, enfermedades neurológicas graves y agudas (ictus y hemorragia subaracnoideas), enfermedades infiltrativas (amiloidosis o sarcoidosis), ejercicio extenuante.

2.3.4 Clasificación clínica del infarto

Más allá de las apreciaciones de índole práctico, en la definición universal del IAM (82), se propone una clasificación en 5 tipos de infarto, basada en diferencias patológicas, clínicas y pronósticas, en el contexto de diferentes estrategias terapéuticas:

- **Infarto de miocardio espontáneo** (IAM tipo 1). Se trata de un episodio relacionado con la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa de ateroma, con resultado de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias, desencadenante de un menor flujo sanguíneo miocárdico o embolia plaquetaria distal, con posterior necrosis miocítica.

- **Infarto de miocardio secundario a un desequilibrio isquémico** (IAM tipo 2). Existe un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico (*Figura 9*). En los pacientes en estado crítico o los sometidos a cirugía mayor (no cardíaca), pueden aparecer valores elevados de biomarcadores, debido a los efectos tóxicos directos de las altas concentraciones de catecolaminas endógenas o exógenas circulantes. También el vasoespasmo coronario y la disfunción endotelial tiene el potencial de causar este tipo de IAM (96-98).

- **Muerte cardíaca debida a infarto de miocardio** (IAM tipo 3). Los pacientes que sufren una muerte súbita, con síntomas que indican isquemia miocárdica acompañados de nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo BRIHH, pero sin valores de biomarcadores disponibles, constituyen un grupo de diagnóstico complicado. Estos individuos pueden fallecer antes de que se puedan tomar muestras de sangre o antes de poder identificar biomarcadores cardíacos elevados (57).

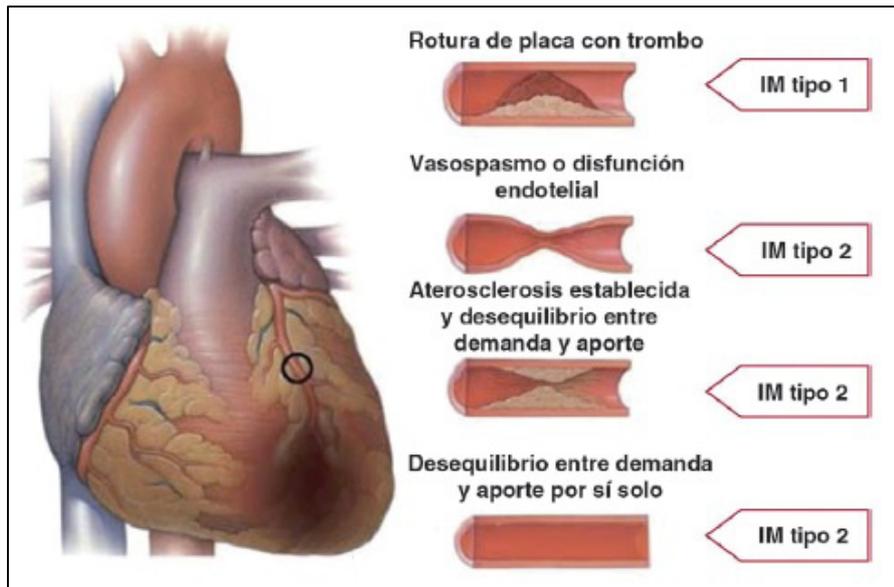


Figura 9. Diferenciación entre infarto de miocardio tipo 1 y tipo 2 según el estado de las arterias coronarias. Tomado de Thyngsen et al (56).

- **Infarto de miocardio asociado a procedimientos de revascularización** (IAM tipos 4 y 5). El infarto perioperatorio puede ocurrir en algunas fases de la instrumentación del corazón que se requiere durante los procedimientos de revascularización mecánicos, ya sea en el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o en la cirugía de revascularización aorto-coronaria (CABG). Se pueden detectar valores elevados de troponina tras estos procedimientos, puesto que pueden ocurrir accidentes que provoquen lesión miocárdica con necrosis (99-102). Las subcategorías del IAM relacionado con la ICP están relacionadas con la reestenosis y la trombosis del stent que pueden ocurrir tras el procedimiento primario.

2.4 TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN EN EL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Dado que el IMEST se produce por una obstrucción completa de una arteria coronaria, el tratamiento prioritario implica el restablecimiento de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto, ya sea mediante método farmacológico o mecánico.

2.4.1 Tratamiento farmacológico

La TL consiste en la disolución farmacológica del coágulo sanguíneo mediante la infusión intravenosa, bien de forma sistémica o a través de catéteres directamente en la sustancia del trombo, de activadores del plasminógeno que activan el sistema fibrinolítico (103). Dicho sistema incluye una proenzima, el plasminógeno, que los activadores del plasminógeno convierten en enzima activa, la plasmina, que a su vez transforma la fibrina en productos de degradación solubles (104).

Existen dos depósitos de plasminógeno en el organismo: el circulante y el ligado a la fibrina. Los fármacos fibrinolíticos, basándose en su capacidad de unión al plasminógeno unido a fibrina o al libre, se dividen en específicos o no específicos (inespecíficos). Los activadores del plasminógeno inespecíficos al no discriminar entre el plasminógeno ligado a la fibrina y el circulante, dan lugar a la producción de plasmina sin resistencia, lo que puede provocar un estado lítico sistémico (103). Por tanto, los agentes fibrino-específicos son fármacos más eficientes y no deplecionan los factores de la coagulación.

2.4.1.1 Fármacos fibrinolíticos

La primera utilización de un fibrinolítico en el tratamiento del infarto agudo de miocardio fue comunicada por Fletcher en 1.958 (105). Debido a la escasa disponibilidad de laboratorios de hemodinámica y a la mayor accesibilidad de la trombolisis en la población general, en los años 70 se realizaron varios estudios con administración intravenosa de agentes trombolíticos (47). A pesar de que la mayoría de estos estudios no consiguieron mostrar un beneficio neto debido a que muchos pacientes fueron tratados demasiado tarde tras el inicio de los síntomas, el estudio realizado por el European Cooperative Studio (ECS) en un grupo de más de 2.000 pacientes randomizados en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas sí objetivó una reducción en la mortalidad a 6 meses (106).

Uno de los primeros fármacos utilizados como trombolítico fue la **estreptoquinasa (SK)**, un polipéptido de cadena única derivado de colonias de streptococo beta-hemolítico sin afinidad por la fibrina (107), que activa tanto al plasminógeno libre como al unido a la fibrina (108, 109). Tanto los pacientes que reciben SK como los pacientes a los que se les hayan inyectado antes vacunas con estreptococos pueden desarrollar anticuerpos contra ella, disminuyendo la eficacia de la SK. Alrededor del 5% de los pacientes que reciben SK presentan reacciones alérgicas de diferente tipo (desde erupciones cutáneas hasta reacciones anafilácticas), siendo también frecuente la hipotensión transitoria (110).

El primer ensayo clínico randomizado a gran escala que demostró una reducción en la mortalidad tras la administración intravenosa de un agente fibrinolítico fue publicado en 1.986 por el Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI-1) (111). En este estudio se incluyeron 11.712 pacientes con IAM

dentro de las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, siendo aleatorizados para recibir o no SK en adición al tratamiento convencional de la época. El tratamiento con SK se asoció a menor mortalidad intrahospitalaria (10,7% frente al 13% en el grupo control; $p=0,002$) (Figura 10). Además, es importante destacar que aquellos pacientes con menor retraso desde el inicio de los síntomas presentaron un mayor beneficio sobre la mortalidad (del 8,2% vs 15,4% en paciente tratados en la primera hora, del 9,2% vs 12% en aquellos tratados en las tres primeras horas, del 11,7% vs 14,1% entre las tres y seis horas tras inicio de los síntomas, sin encontrar diferencias significativas en los pacientes tratados más allá de las seis horas) (112).

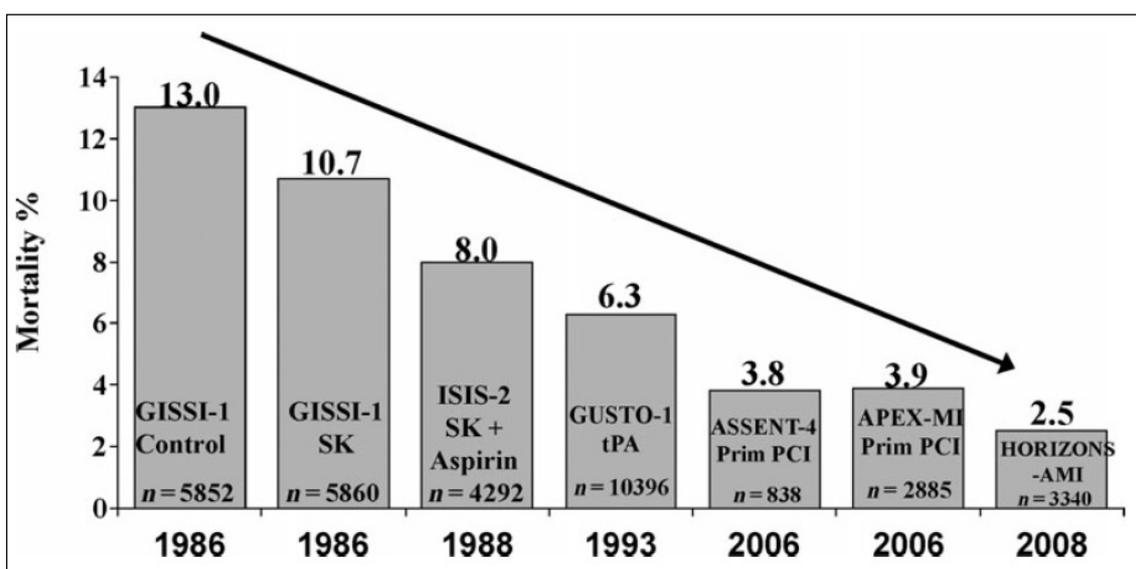


Figura 10. Mortalidad precoz en los ensayos randomizados más importantes desde 1.996 hasta 2.008. Tomado de Van de Werf (46).

En 1.988 se publicó el estudio ISIS-2 (43), encontrando beneficios similares al GISSI-1. En el ISIS-2, se incluyeron 17.187 pacientes con sospecha de IAM en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, siendo aleatorizados en 4 grupos: un grupo recibió tratamiento con infusión intravenosa de SK, otro grupo recibió

tratamiento con ácido acetil-salicílico (AAS), el tercer grupo recibió tratamiento concomitante de SK y AAS, mientras que el cuarto grupo no recibió ningún tipo de tratamiento. En este estudio no sólo se confirmó la eficacia de SK para reducir la mortalidad, sino que descubrió el papel de la aspirina en la fase aguda del IAM y el comportamiento sinérgico de ambos fármacos (consiguiendo una reducción de la mortalidad del 42% frente al placebo, 8% vs 13,2%, $p < 0,00001$).

Otro trombolítico de uso extendido es **alteplase** (o activador tisular recombinante del plasminógeno, **tPA**), una enzima producida en diferentes tejidos, incluyendo células endoteliales. Tiene la particularidad de que es una enzima débil en la sangre circulante pero cuando se encuentra unida a la fibrina incrementa de forma considerable su capacidad de activar el fibrinógeno y transformarlo en plasmina, por lo que es un fármaco fibrinoespecífico (107), con una importante afinidad por el trombo de fibrina, pero con potencia escasa en la sangre circulante, lo que conlleva un menor riesgo de hemorragia (113, 114). El tPA tiene una vida media corta (3 ó 4 minutos), por lo que es preciso administrarlo en perfusión durante horas (115). Existen diferentes pautas de administración de tPA, siendo la pauta más común la conocida como pauta acelerada. Esta pauta consiste en la administración i.v. de 15 mg de tPA en bolo, seguido de una perfusión de 0,75 mg/kg en 30 minutos y posteriormente de 0,5 mg/kg en 60 minutos. De esta forma, a un paciente de peso medio se le administrarán 100 mgr en un periodo de 90 minutos (108). A diferencia de SK, tPA no se asocia a reacciones alérgicas ni cuadros hipotensivos.

A pesar de las ventajas teóricas de tPA, los primeros ensayos clínicos realizados al respecto, GISSI-2 (116) e ISIS-3 (117), no encontraron diferencias en la eficacia entre tPA y SK administradas con o sin heparina subcutánea. El fallo de estos estudios a la hora de mostrar un beneficio en la supervivencia en los pacientes con tPA frente a SK

hizo cuestionar el uso de la heparina subcutánea en estos estudios. Dado que tPA y SK actúan en la cascada trombolítica de manera diferente, muchos investigadores creyeron que la heparina i.v. era necesaria para comparar la eficacia de los dos agentes. Este argumento, influyó de manera directa en el diseño de estudios posteriores como el GUSTO-1 (118).

El metaanálisis publicado en 1.994 por el Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (FTT), incluyó todos los ensayos clínicos hasta el momento con más de 1.000 pacientes. Dicho estudio demostró el beneficio absoluto tras la trombolisis en cuanto a reducción significativa de mortalidad absoluta, con un 3% menos de mortalidad a las cinco semanas en aquellos pacientes tratados en las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas, un 2% para aquellos tratados entre las 7 y 12 horas, mientras que la diferencia resultó del 1% para aquellos pacientes tratados entre 13 y 18 horas (119). No obstante, aunque es poco probable obtener un beneficio sobre la mortalidad al realizar la trombolisis pasadas las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas, podría obtenerse un beneficio en la aplicación tardía de la fibrinólisis (hasta las 24 horas) si el paciente persiste con dolor torácico.

En el estudio GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) se incluyeron 41.021 pacientes con IMEST en las 6 primeras horas procedentes de más de 1.000 hospitales de 15 países diferentes (118, 120). Se aleatorizaron a los pacientes en cuatro pautas trombolíticas: SK administrada junto a heparina subcutánea, SK con heparina intravenosa (i.v.), tPA en pauta acelerada y heparina i.v. y un cuarto grupo tratado con una combinación de tPA y SK con heparina i.v. La pauta de tPA y heparina i.v. se asoció con una reducción absoluta del 1% de la mortalidad a 30 días comparada con SK (6,3% vs 7,3%). La

terapia combinada de tPA y SK mostró peores resultados que la terapia única con tPA (118).

El beneficio en la mortalidad de tPA fue mayor en pacientes menores de 75 años y en aquellos con infartos de localización anterior (115, 118). Sin embargo, en todos los grupos (incluyendo pacientes mayores y pacientes con localización diferente, hipertensos, con infarto previo o con cirugía de revascularización coronaria) se objetivó un beneficio mayor con la pauta acelerada de tPA (120-122). Además, aunque se observó un pequeño aumento de ictus hemorrágico en los pacientes tratados con tPA en comparación con la SK, el beneficio clínico neto (muerte o ictus incapacitante) siguió favoreciendo al tPA (115).

Posteriormente se desarrollaron formas recombinantes de tPA (reteplase y tenecteplase) con una vida media más prolongada (permitiendo su administración en forma de bolo), así como una mayor especificidad para la fibrina y resistencia a los inhibidores endógenos del plasminógeno. La administración en bolo puede minimizar el riesgo desde dosificación, disminuir el tiempo inicio de los síntomas-aguja y permitir la administración prehospitalaria (108).

Reteplase (rPA) es forma mutante por delección recombinante de tPA y con régimen de administración en doble bolo.

Cuando en el estudio GUSTO-III se comparó rPA frente a tPA en 15.059 pacientes con IMEST (123), no se objetivaron diferencias significativas entre los dos fármacos ni en la mortalidad a los 30 días entre la dos drogas (7,47% vs 7,24% con tPA), ni en la incidencia de ACV (1,64% vs 1,74%), ni en la combinación de muerte o ictus no fatal (7,89% vs 7,91%) ni en la mortalidad a largo plazo (11,2% vs 11,1%) (124). Además, aunque el estudio GUSTO-III fue diseñado como estudio de

superioridad, los resultados no apoyaron esa hipótesis e incluso se objetivó un aumento no significativo de la mortalidad del 0,23% en el grupo de rPA (123).

La eficacia de rPA se comparó frente a SK en el ensayo INJECT aleatorizando 6.010 pacientes con IMEST a pauta de doble bolo de rPA (10 m.u. seguidos de otros 10 m.u. a los 30 minutos) o a pauta de SK (1,5 m.u. en 60 minutos) (125). El ensayo fue diseñado para determinar si el efecto de rPA respecto a la supervivencia era, al menos, equivalente al grupo de SK. Todos los pacientes recibieron bolo de heparina seguida de dosis de mantenimiento de heparina i.v. durante al menos 24 horas. El estudio mostró equivalencia en ambas pautas tanto en el endpoint primario, mortalidad a 35 días (9,02% en rPA vs 9,53% con SK), como en las cifras de reinfarto, ictus (2,23% vs 1,00%) y eventos hemorrágicos mayores (0,7% vs 1%). No obstante, se encontraron varios beneficios asociados a rPA: menor número de casos con shock cardiogénico (4,7% vs 6,0%) o hipotensión (15,5% vs 17,6%) y menor incidencia de insuficiencia cardiaca (23,6% vs 26,3%).

Tenecteplase (TNK) es otra forma recombinante de tPA, caracterizada por tener en plasma una vida media mayor (lo que permite su administración en un bolo único) por tener una mayor afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina y por su ajuste de dosis según el peso del paciente (126).

En el estudio ASSENT 2 se demostró que TNK es equivalente a tPA en términos de mortalidad y hemorragia intracraneal, pero se asoció con una tasa más baja de complicaciones hemorrágicas no cerebrales (127).

Hoy en día, TNK es el agente fibrinolítico de elección en Estados Unidos, Canadá y muchos países europeos, ya que es tan eficaz con tPA, mientras que presenta

menor riesgo de hemorragia no cerebral, al mismo tiempo que permite ser administrado en bolo fácilmente y sin riesgo de antigenicidad.

Otros trombolíticos de uso menos frecuente en la práctica clínica para la reperfusión del IMEST son anistreplase, lanotopase y urokinasa.

2.4.1.2 Limitaciones del tratamiento fibrinolítico

La eficacia de los fármacos trombolíticos no es completa. De cara a valorar la eficacia del tratamiento fibrinolítico y el restablecimiento de la permeabilidad coronaria se utiliza la clasificación del flujo coronario TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (128), valorando de forma visual en la coronariografía el flujo sanguíneo coronario en la arteria responsable del infarto tras la administración del tratamiento trombolítico (*Tabla 5*).

Tabla 5. Clasificación TIMI del flujo coronario. Tomado de Chesebro (128).	
TIMI 0	Ausencia de reperfusión
TIMI 1	Penetración de contraste en el trombo sin reperfusión distal.
TIMI 2	Perfusión parcial con penetración lenta de contraste en el lecho distal (en comparación con otras arterias)
TIMI 3	Flujo completamente normal en la circulación coronaria distal

Una de las limitaciones de la TL en los pacientes con IMEST es que el flujo TIMI 3 se alcanza únicamente en el 50-60% de los pacientes trombolizados (118, 129, 130) frente a más del 90% de los pacientes sometidos a ACTP1^a (131, 132). El subestudio angiográfico realizado a partir del GUSTO-1 evaluó la importancia del grado TIMI en 2.431 pacientes con IMEST que recibieron tratamiento trombolítico, objetivando que tanto la mortalidad a corto plazo (4,3% vs 8,9% de aquellos con grado

menor) (118) como la mortalidad a largo plazo (7,9% vs 15,7%) (133) resultó menor en pacientes con flujo TIMI 3 en la arteria responsable del infarto a los 90 minutos.

Por otro lado, el beneficio del fibrinolítico se reduce sustancialmente si se retrasa su administración (9). Un aspecto clave de la preservación del miocardio es la permeabilidad precoz y sostenida de la arteria lesionada. En animales de experimentación, Reimer demostró que la mayoría de la salvación de miocardio se produce en las primeras horas después de la oclusión coronaria y que el infarto está básicamente completo a las 6 horas (77). El área miocárdica de riesgo desarrolla isquemia seguida de necrosis, con un fenómeno de frente de onda, desde el endocardio al epicardio (76). De esta forma, se fue conformando un paradigma que formulaba que la permeabilidad precoz de la arteria del infarto preservaba el miocardio, limitaba el tamaño del infarto y disminuía la mortalidad. Esta supervivencia dependiente del tiempo se demostró claramente en los primeros ensayos clínicos (74). El subestudio angiográfico del GUSTO-1 proporcionó la primera prueba definitiva de que esta reducción de la mortalidad se basaba en la apertura precoz de la arteria (77).

La eficacia de los agentes fibrinolíticos para lisar un trombo disminuye con el tiempo de evolución, por lo que la supervivencia disminuye (*Figura 11*). En un metaanálisis de los ensayos más importantes hasta 1994, el número de vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados disminuyó, pasando de 35 cuando los pacientes eran tratados en la primera hora desde el inicio de los síntomas, a 25 cuando los pacientes recibían el tratamiento trombolítico tras 2 horas de síntomas (119), independientemente del fármaco utilizado.

Las reticencias a la hora de prescribir un fármaco fibrinolítico suelen ser consecuencia del riesgo de sangrado. Los pacientes con un mayor riesgo basal de

mortalidad por el IMEST tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento trombolítico. El beneficio de mortalidad asociado al tratamiento fibrinolítico se debe sopesar frente al exceso de riesgo de accidente cerebrovascular.

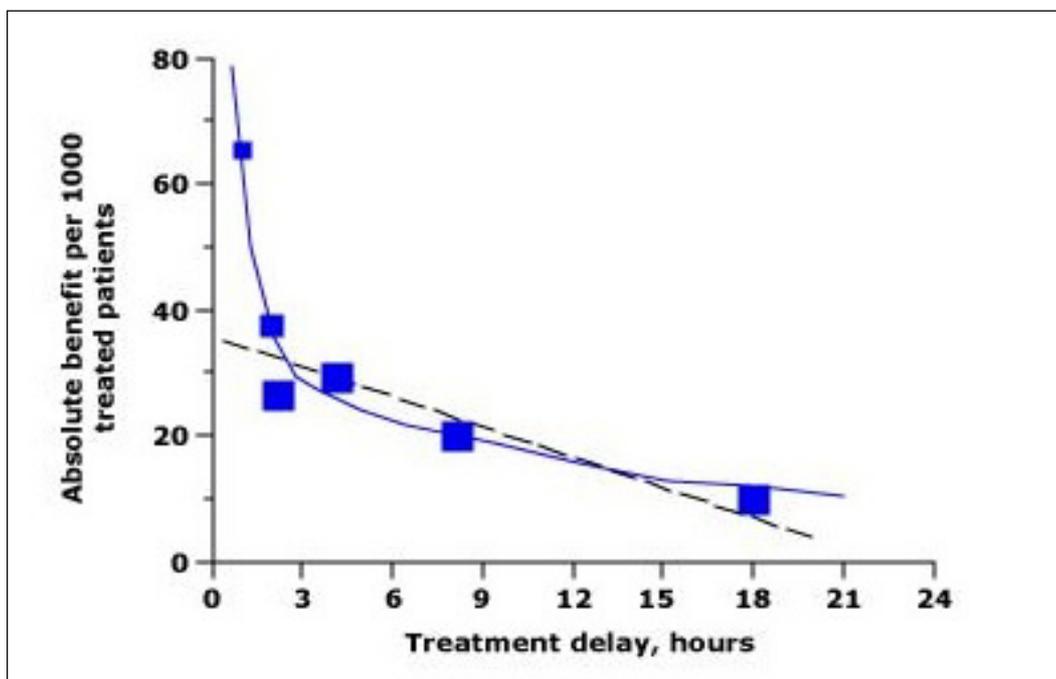


Figura 11. Importancia del tiempo hasta que se realiza la TL en un IMEST y la reducción absoluta de la mortalidad a 35 días en un metaanálisis de más de 50.000 pacientes. El beneficio de la TL es mayor si se administra en las 2 primeras horas. El beneficio de la supervivencia se reduce progresivamente conforme aumenta el retraso en el inicio de la TL. Tomado de Boersma et al (110).

Con objeto de minimizar las complicaciones hemorrágicas, se han definido unas contraindicaciones a la terapia fibrinolítica que se describen en la *Tabla 6*.

El sangrado es la complicación primaria más importante, siendo el ictus cerebral la más temida. De forma global, en el ensayo GUSTO-1 se objetivó un 1,8% de incidencia de sangrado grave (134). La incidencia de sangrado moderado, definido como aquel que precisó de transfusión pero sin compromiso hemodinámico o de necesidad de intervención, fue del 11,4%. El sangrado se relacionó con mayor frecuencia con cirugía de bypass coronario (CABG) (3,6%) y en procedimientos con

punción femoral (2%). El sangrado más frecuente fue la localización digestiva (1,8%) (135).

Tabla 6. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico. Tomado de Steg et al (10).	
Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia intracerebral previa o ictus de origen desconocido en cualquier momento. - Ictus isquémico en los 6 meses previos. - Neoplasia intracraneal, daño en el sistema nervioso central o malformaciones ventriculares. - Intervención quirúrgica reciente o traumatismo (incluyendo traumatismo craneoencefálico) en las últimas 3 semanas. - Sangrado gastrointestinal en el último mes. - Diátesis hemorrágica conocida (excluyendo menstruación). - Disección aórtica. - Hemorragia interna activa. - Punción no compresible en las últimas 24 horas (biopsia hepática, punción lumbar). 	<ul style="list-style-type: none"> - Ictus isquémico transitorio en los últimos 6 meses. - Tratamiento oral anticoagulante. - Embarazo o parto reciente (primera semana). - Hipertensión refractaria (tensión arterial sistólica mayor de 180 mmHg y/o tensión arterial diastólica mayor de 100 mmHg). - Enfermedad hepática severa. - Endocarditis infecciosa. - Úlcera péptica activa. - Reanimación traumática o prolongada.

Las combinaciones de SK con heparina i.v. y de SK con tPA se asociaron a mayor incidencia de sangrado que el uso de trombolíticos aislados (136). La presencia de sangrado grave se asoció a mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad a los 30 días, así como a otros eventos clínicos adversos como isquemia recurrente, disfunción ventricular izquierda, arritmia e ictus (137).

En el GUSTO-1, la cifra de ictus resultó del 1,4%, incluyendo la hemorragia cerebral (HC) en un 0,7%, y la mayoría de los casos ocurrieron en los 5 primeros días tras el tratamiento. El ictus fue fatal en 41% y en el 31% dejó secuelas graves; los resultados fueron peores en los pacientes con HC. Los pacientes con antecedente de ictus isquémico transitorio o ictus previos presentaron un riesgo particularmente alto de desarrollo de HC (5,5% y 6,9%) (137). Posteriormente, el Cooperative Cardiovascular

Project (CCP) analizó 31.732 pacientes que recibieron tratamiento con trombolíticos entre 1.994-1.995 (138), objetivando 455 casos de HC (1,43%).

2.4.1.3 Fracaso de la trombolisis

Tras la administración del tratamiento trombolítico se debe continuar la monitorización del paciente para asegurar que la reperfusión se lleve a cabo de forma efectiva. Aunque existen casos de reperfusión precoz, la reperfusión suele ocurrir entre 60 y 90 minutos tras la TL (139). La resolución de los síntomas clínicos, la reducción de al menos el 50% de la supradesnivelación del segmento ST y la aparición de arritmias de reperfusión (concretamente ritmo idioventricular acelerado o RIVA) son signos de que la trombolisis ha sido efectiva (*Tabla 7*). En cambio, los síntomas persistentes de isquemia, la inestabilidad hemodinámica, la persistencia de elevación del segmento ST y la aparición de taquiarritmias ventriculares deben hacer sospechar el fracaso o ineficacia de la trombolisis (74).

Tabla 7. Criterios de reperfusión tras la TL. Tomado de Steg et al (10).
Resolución de los síntomas clínicos
Reducción de al menos el 50% de la supradesnivelación del segmento ST
Arritmias de reperfusión (RIVA)
Pico enzimático precoz

La cinética de liberación de los marcadores de daño miocárdico se modifica si la arteria coronaria vuelve a tener flujo y "lava" las proteínas de la zona necrótica. La aparición de un pico precoz o un ascenso rápido en la concentración de los marcadores

de daño miocárdico se ha relacionado también con la apertura de la arteria coronaria (140).

La angioplastia de rescate (ACTPR) se define como la angioplastia realizada en una arteria coronaria que sigue ocluida a pesar del tratamiento fibrinolítico (12). Existe evidencia que apoya el papel de la angiografía urgente y ACTPR en casos de reperfusión fallida o no eficaz a los 90 minutos después de la TL. En un metaanálisis de 8 ensayos clínicos con 1.117 pacientes, la ACTPR se asoció con menor mortalidad, insuficiencia cardíaca y reinfarto a los 6 meses, aunque se asoció a un mayor riesgo de ictus y sangrados menores (141, 142). Por otro lado, la repetición del tratamiento trombolítico no se asoció con disminución de la mortalidad o reinfarto, mientras que sí se asoció con un aumento del riesgo hemorrágico. Por tanto, en pacientes en los que se sospeche reperfusión fallida tras la TL, se debería considerar la realización de ACTPR (10, 11, 142, 143).

El beneficio del traslado para realizar ACTPR probablemente justifique los riesgos en casos de shock cardiogénico, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca severa o evidencia de extensión del área miocárdica infartada (incluyendo infarto de localización anterior o inferior con extensión a ventrículo derecho o descenso del segmento ST en cara anterior). En estas circunstancias, los beneficios son mayores si la ACTPR se realiza de forma precoz tras el fallo de la TL (11).

2.4.2 Revascularización mecánica: angioplastia

El intervencionismo coronario percutáneo ha supuesto un progreso significativo en el manejo de la cardiopatía isquémica en las últimas 3 décadas (144). La historia de la ACTP^{1a} va desde los trabajos de Forssmann en 1.929 hasta los de Seldinger en 1.953, que, con sus trabajos, desarrollaron una técnica percutánea de cateterización derecha e izquierda (37). Después de varios experimentos con animales, Gruntzig en 1.977 realizó por primera vez en humanos una angioplastia coronaria con balón (65). En 1.986, Puel y Sigwart implantaron por primera vez un stent para prevenir el cierre del vaso durante el intervencionismo y reducir la incidencia de reestenosis (que en aquella época era del 40%) (145). Sin embargo, a pesar del uso de stents metálicos (SM), la tasa de reestenosis seguía siendo considerablemente alta (20-30%), por lo que se desarrollaron posteriormente stents recubiertos (SR) que inhiben el desarrollo de hiperplasia intimal mediante la liberación de sustancias antiproliferativas y antiinflamatorias en la pared del vaso (144). En los últimos años, con la idea de reducir la embolización distal de trombos, se ha incorporado la técnica de aspiración directa del trombo con implante posterior de stent (36), sin necesidad, de antemano, de dilatación con balón, salvo infraexpansión del stent (146).

La técnica actual de ACTP consiste en, mediante técnica de Seldinger, cruzar la oclusión con un catéter-balón, el cual, tras un breve periodo de inflado, restablece el flujo coronario (*Figura 12*). Seguidamente, se implantan uno o más stents para proporcionar una revascularización estable. El inflado inicial acelera la reperusión y permite visualizar el segmento ocluido para calcular el tamaño del stent. Sin embargo, como consecuencia de las manipulaciones pueden ocurrir fenómenos de embolización distal con reducción de la reperusión distal tanto a nivel macro como microvascular, por lo que en ocasiones se utiliza el sistema de tromboaspiración (147).

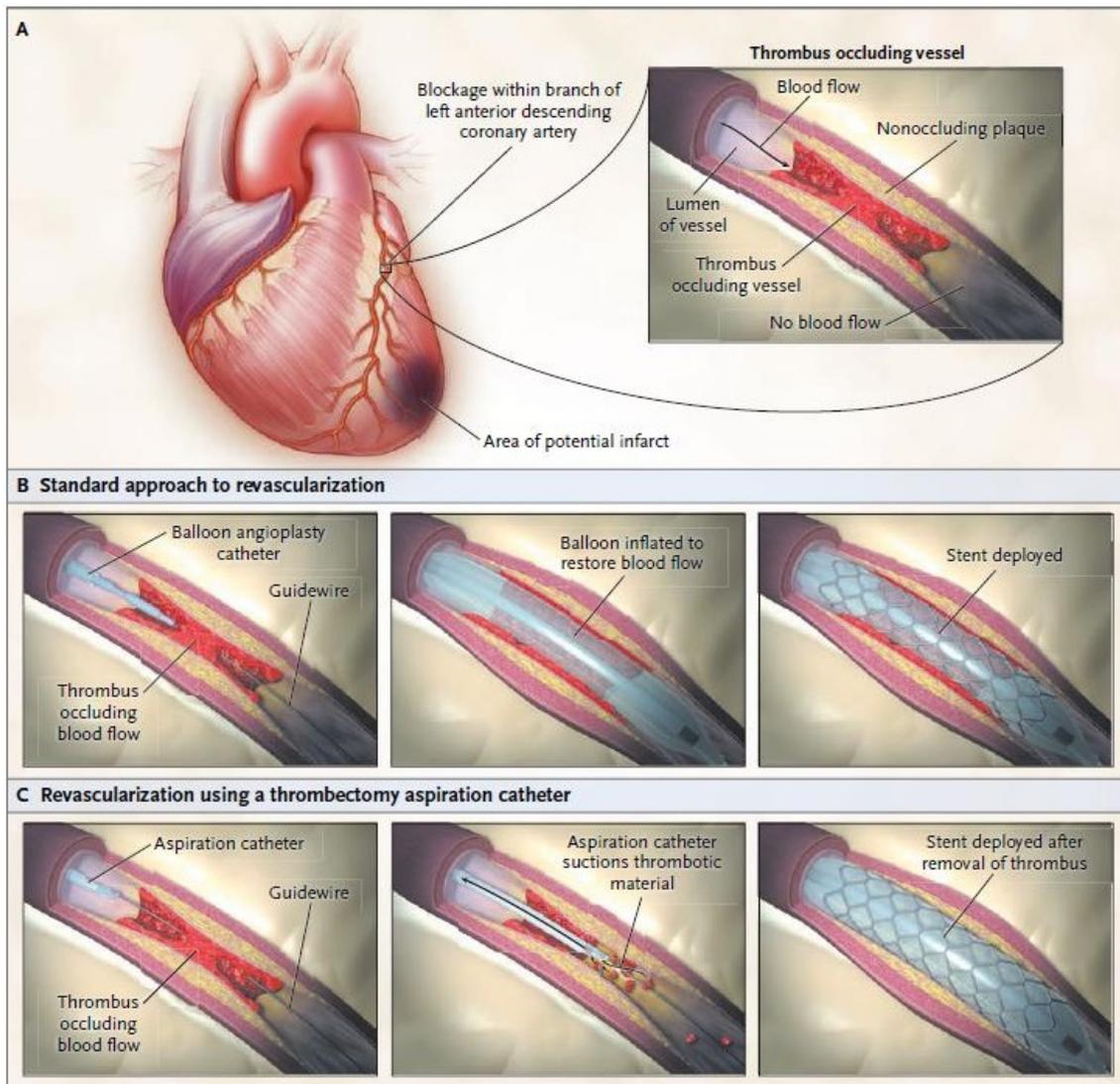


Figura 12. Oclusión trombótica de una arteria coronaria y realización de intervencionismo coronario mediante ACTP. En la arteria coronaria responsable del infarto (A) se produce una obstrucción trombótica produciendo limitación y/o ausencia de flujo coronario. La restauración mecánica del flujo se realiza mediante el inflado del balón de angioplastia e implantación de stent (B) y/o mediante aspiración del trombo (C) añadida a la técnica habitual. Tomado de Vetrovec (147).

A lo largo del tiempo se han llevado a cabo 3 tipos de ensayos clínicos diferentes sobre la ACTP^{1a} en el IMEST: intervencionismo coronario con ACTP^{1a} (sólo con balón) comparada con TL, ACTP^{1a} e implante de stent comparada con TL y ACTP^{1a} (sólo con balón) frente a ACTP^{1a} e implante de stent.

- **ACTP^{1a} con balón vs TL.** Los primeros ensayos clínicos que compararon la ACTP^{1a} con balón frente a la TL mostraron una reducción de la mortalidad asociada al uso de la

ACTP (148, 149). Sin embargo, esos estudios presentan una utilidad limitada en la práctica actual, pues actualmente a la mayoría de los pacientes se les implantan stents, los trombolíticos usados en esos estudios son diferentes a los actuales y el tratamiento antiagregante y anticoagulante utilizado también difiere del actual.

Por otro lado, en un metaanálisis de 1.997 incluyendo 2.606 pacientes randomizados ACTP1^a con balón o TL se objetivó una mortalidad significativamente inferior a 30 días (4,4% vs 6,5%, OR 0,66, 95% IC 0,44-0,94), una tasa más baja de muerte o reinfarto no fatal (7,2% vs 11,9%, OR 0,58, 95% IC 0,44-0,76) y menor incidencia global de ictus (0,7% vs 2,0%) y hemorragias cerebrales (0,1% vs 1,1%) en el grupo de la ACTP1^a (150).

El ensayo PAMI incluyó 359 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución aleatorizados a ACTP1^a con balón o recibir TL con 100 mgr de tPA (148), encontrándose beneficios similares de la ACTP1^a con balón respecto a la TL (148, 151, 152), destacando que el grupo que mayor beneficio obtenía eran aquellos pacientes de alto riesgo (más de 70 años, IAM de localización anterior y frecuencia cardíaca mayor a 100 lpm al ingreso).

- **ACTP1^a con implante de stent vs ACTP1^a con balón.** La eficacia clínica de la ACTP1^a con balón está limitada por el riesgo de reoclusión precoz y reestenosis tardía, por lo que resulta más racional el uso de stents intracoronarios. Tanto ensayos no randomizados (153, 154) como randomizados (131, 155) han confirmado la mayor eficacia del implante de stents frente a la ACTP con balón en pacientes con IMEST.

Un metaanálisis de 2.005 evaluó 9 ensayos clínicos randomizados con un total de 4.433 pacientes (156) en los que el implante de stent comparado con ACTP con balón se asoció de forma significativa con reducción del reinfarto (OR 0,52, 95% IC

0,31-0,87 a 30 días y OR 0,67, 95% IC 0,45-0,98 a un año), sin objetivar diferencias significativas en la mortalidad (OR 1,06 a un año).

- **ACTP1^a con implante de stent vs TL.** Numerosos ensayos randomizados (DANAMI-2, PRAGUE-2, AIR PAMI, STOPAMI-1 y STOPAMI-2) han demostrado mejores resultados con ACTP1^a e implante de stent frente a la TL (157-165).

En el ensayo DANAMI-2 participaron 1.572 pacientes con IMEST de menos de 12 horas de evolución, randomizados a tPA o ACTP1^a con implante de stent (157); la mayoría de los pacientes fueron valorados inicialmente en su centro de referencia y posteriormente trasladados a un centro con ACTP1^a en menos de 3 horas (en el caso de haber sido randomizados a dicho brazo). El ensayo se interrumpió de manera prematura al objetivar una reducción significativa en el endpoint de mortalidad, reinfarcto o ictus a los 30 días con la ACTP1^a (8,0% vs 13,7%). Sin embargo, el beneficio en la mortalidad sólo se objetivó en pacientes de alto riesgo.

El ensayo PRAGUE-2 comparó la TL con SK en el hospital de asistencia frente al traslado a un hospital con ACTP1^a en 850 paciente con IMEST de menos de 12 horas de evolución (160). La ACTP1^a se asoció a una tendencia no significativa de mortalidad menor a 30 días frente a la TL (6,8% vs 10%).

Además, en un metaanálisis de 2.009 con ensayos controlados randomizados (ECR) y estudios observacionales (EO), en el que se comparaba la ACTP1^a (con angioplastia con balón o con implante de stent) con la TL (166), se concluyó que la ACTP1^a se asociaba a una reducción significativa de la mortalidad a 6 semanas (de 34% en los ECR y de 23% en los EO), a una reducción significativa de la mortalidad a más de 1 año del 24% y de reinfarcto del 51% en los ECR, mientras que no se objetivó

beneficio en los EO respecto a la reducción de la mortalidad a largo plazo ni del reinfarto.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con IMEST tienen enfermedad multivaso significativa (10). En ese sentido, sólo la arteria responsable del infarto debería ser tratada en el procedimiento inicial, pues actualmente no hay evidencia que apoye la intervención urgente de lesiones no responsables del infarto (167, 168). La únicas excepciones en la que estaría justificada la realización de ACTP multivaso en el contexto de un IMEST serían en pacientes con shock cardiogénico y presencia de estenosis múltiples y críticas ($\geq 90\%$ de diámetro) o lesiones altamente inestables (signos angiográficos de trombos o lesiones oclusivas) y en el caso de existir isquemia persistente a pesar de haber realizado ACTP sobre el vaso responsable del infarto. Sin embargo, en pacientes con lesión multivaso y shock cardiogénico, las lesiones no responsables sin estenosis crítica no deben ser tratadas de rutina (169).

Debido a la necesidad de potentes agentes antitrombóticos y antiagregantes, el sangrado es más frecuente cuando el intervencionismo se realiza durante un SCA (y en concreto en el IMEST) si se compara con sangrados que ocurren durante procedimientos no urgentes (10). El uso de fármacos con un efecto antitrombótico más potente se acompaña veces de un aumento del riesgo de sangrado, relacionado especialmente con el lugar de punción arterial. En este sentido, el acceso radial ha demostrado reducir la incidencia de sangrados agudos, especialmente en los SCA (170, 171).

En cuanto al uso de los diferentes tipos de stents, la superioridad de los SR frente a los SM fue evidente en un metaanálisis con 12.453 pacientes en el que se compararon diferentes tipos de stents en pacientes con IMEST (172). En ACTP1^a los

SR reducen el riesgo de revascularizar otra vez el vaso tratado, comparado con los SM (173). Sin embargo, a pesar de que los SR han demostrado ser superiores en eficacia comparados con los SM, hay quien pone en duda la seguridad de los SR debido a fenómenos de endotelización incompleta e inflamación que pueden conducir a un potencial riesgo de trombosis del stent (174). No obstante, el uso de SR no se ha asociado con un aumento del riesgo de muerte, IAM o trombosis del stent en el seguimiento a largo plazo (175).

Sólo un ensayo monocéntrico randomizado, el Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction (TAPAS) (176) mostró mejoría en los índices de reperfusión con el uso rutinario de la tromboaspiración manual previa a la introducción de un balón o stent en la arteria coronaria. El seguimiento a un año en ese estudio objetivó una reducción en la mortalidad con la tromboaspiración como endpoint secundario (177). Ni la trombectomía mecánica ni los dispositivos de protección embólica han podido demostrar beneficios similares.

Con la evidencia científica descrita, y puesto que la ACTP1^a se ha demostrado superior a la TL en cuanto a reducción de la mortalidad y de las tasas de reinfarto e ictus, además de mejorar la permeabilidad de la arteria responsable del infarto, mejorar la FEVI residual y reducir la severidad de las lesiones estenóticas residuales, hoy en día la ACTP1^a es la técnica de elección en pacientes con IMEST si se puede realizar en un centro con experiencia y si no supone un retraso excesivo en la aplicación de la reperfusión (10, 150, 178-180).

2.4.3 Situaciones de no reperfusión

A pesar de los beneficios de la reperfusión en el IMEST, se podría valorar la decisión de no intentar realizar la reperfusión en las siguientes circunstancias:

- Comorbilidades importantes o situación terminal.
- Presentación pasadas 12 horas desde el inicio de los síntomas.
- No disponibilidad de intervencionismo coronario y presencia de contraindicaciones absolutas para la TL.

2.4.4 Tratamiento quirúrgico

La cirugía de revascularización coronaria, por su elevada mortalidad en la fase aguda, es una técnica poco empleada en los pacientes con IMEST (181). En España, según los datos del registro ARIAM de los años 2010-2013, sólo se ha empleado entre en 0 y el 1,4% de los casos (182-185). Las indicaciones fundamentales son: a) revascularización completa no posible con ICP y presencia de shock cardiogénico; b) lesión de tronco común izquierdo e inestabilidad hemodinámica o shock; c) lesión de tres vasos con características anatómicas desfavorables y elevado riesgo para ICP; d) complicaciones de la ICP, y e) complicaciones mecánicas asociadas del IMEST que precisen intervención quirúrgica.

2.5 EL TIEMPO IMPORTA

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento de reperfusión juega un papel determinante en el beneficio de la ACTP1^a frente a la TL. Los resultados tanto de la TL como de la ACTP1^a están limitados por el tiempo, y los retrasos en el inicio de la reperfusión se asocian con un aumento de la mortalidad ("tiempo es músculo") (186), de forma que el mayor beneficio de la revascularización se obtiene en las primeras 2 horas tras el inicio de los síntomas (10, 187). Además, los beneficios de la reperfusión se pierden con la TL conforme aumenta el tiempo de retraso. En ningún caso, la espera de los resultados de las pruebas bioquímicas debe retrasar la decisión de iniciar una u otra terapia de reperfusión.

Cuanto antes se realice la TL, mayor será el beneficio obtenido, de forma que la supervivencia es mayor si la TL se realiza en las primeras 4 horas tras el comienzo de los síntomas (112, 118-120, 188-192) y particularmente en los primeros 70 minutos (112, 188). Aunque estas conclusiones, en gran parte, derivan de ensayos clínicos, se han encontrado hallazgos similares en el segundo Registro Nacional de Infarto de Miocardio (NRMI-2) (190). El tratamiento precoz también tiene gran impacto en el tamaño del infarto y en la FEVI (188, 189, 191, 192).

El beneficio en la reducción de la mortalidad es menos probable si la TL se administra entre 13 y 18 horas tras el inicio de los síntomas. Según un metaanálisis del FTT Collaborative Group, se objetivó que el beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad absoluta de la TL a 5 semanas era del 3% para aquellos pacientes asistidos en las primeras 6 horas de evolución, del 2% para aquellos que se presentaban entre las 7 y 12 horas tras el inicio de los síntomas, y del 1% para aquellos que se presentaban entre las 13 y 18 horas (119). Sin embargo, es posible que exista beneficio en pacientes

que se presentan 12 horas después del inicio de los síntomas e incluso hasta 24 horas si el paciente persiste con síntomas; aunque la mayoría de la necrosis miocárdica ocurre en etapas tempranas, las ventajas de la reperfusión tardía están posiblemente relacionadas con la permeabilidad del vaso responsable, pudiendo reducir el tamaño del infarto, mejorar la cicatrización ventricular y proporcionar mayor estabilidad eléctrica (193).

Con los datos obtenidos en ensayos randomizados, las guías clínicas recomiendan que el tiempo entre la llegada del paciente al hospital (o asistencia por servicio de emergencias médicas) y el inicio de la TL sea menor de 30 minutos (10, 11).

Una forma de acortar el retraso en el inicio de TL es la administración prehospitalaria del trombolítico por parte del servicio de emergencias médicas extrahospitalarias. Los primeros estudios no randomizados apoyaron la hipótesis de que la TL prehospitalaria podía mejorar los resultados (menor tamaño del infarto, mejor FEVI y menor mortalidad a corto plazo) (194). En un metaanálisis de seis ensayos randomizados con 6.434 pacientes, en el que se comparó la TL prehospitalaria con la hospitalaria (195), se objetivó un menor tiempo de retraso hasta la TL (104 vs 162 minutos), reducción de todas las causas de mortalidad hospitalaria (OR 0,83, 95% IC 0,70-0,98) y una reducción del riesgo absoluto de 2%. Posteriormente siguieron los ensayos European Myocardial Infarction Project Group (EMIP) trial (196), que comparó tPA prehospitalaria seguida de placebo en el hospital frente a placebo prehospitalario y tPA al ingreso, el Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) trial (188), en el que tanto al grupo pre como al hospitalario se les administró tPA y aspirina, y el Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT) (197), en el que se randomizaron 311 pacientes a TL prehospitalaria o TL tras su llegada al hospital. Aunque los estudios anteriormente descritos demostraron disminución en los tiempos de retraso y en la mortalidad (salvo el MITI, probablemente por problemas en su diseño)

en los pacientes con TL extrahospitalaria, los tres se realizaron antes del uso rutinario de clopidogrel como tratamiento añadido a la aspirina. Por esa razón se diseñó un subestudio del CLARITY-TIMI 28 (198), en el que se randomizaron pacientes con IMEST para recibir TL con clopidogrel o placebo, objetivándose reducción significativa en la frecuencia de arterias responsables del infarto ocluidas (12% Vs 22%).

Por otro lado, la TL prehospitalaria y/o precoz ha sido comparada con la ACTP1^a. En el ensayo CAPTIM (199) se compararon ambas modalidades en 840 pacientes con IMEST en las 6 primeras horas de evolución, de forma que los pacientes eran inicialmente atendidos por unidades móviles de emergencias médicas, y eran asignados a TL prehospitalaria con tPA y trasladados posteriormente a un centro con intervencionismo o randomizados a ACTP1^a, no encontrándose diferencias significativas en el endpoint primario (mortalidad de cualquier causa, IAM recurrente e ictus incapacitante) entre ambas ramas (8,2% vs 6,2% con ACTP1^a). Posteriormente, se realizó en este mismo estudio un análisis post-hoc, en el que se observó una marcada tendencia en la reducción de la mortalidad con la TL (2,2% vs 5,7%) en aquellos pacientes que recibieron en menos de dos horas tras el inicio de los síntomas (200).

2.5.1 Tiempos de retraso

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la terapia de reperfusión, denominado tiempo de retraso, tiene los siguientes componentes:

- **Retraso derivado del paciente.** Es el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas isquémicos y el primer contacto médico (PCM), ya sea una llamada al servicio de emergencias, asistiendo al Centro de Atención Primaria o en el área de urgencias. Este retraso puede verse influido por campañas de educación y concienciación pública (201).

- **Retraso prehospitalario derivado del sistema.** Es el periodo de tiempo comprendido entre la atención del paciente por el servicio de emergencias extrahospitalarias, la realización de un ECG y traslado a un centro con disponibilidad de ACTP1^a. En el caso de que el paciente fuese trasladado a un centro sin disponibilidad de ACTP1^a, este tiempo es la suma entre el periodo de asistencia extrahospitalaria, el tiempo en el hospital local y el tiempo de traslado intercentros. El establecimiento de un protocolo de triage para pacientes con IMEST por parte de los servicios de emergencias prehospitalarias hacia hospitales con disponibilidad de ACTP1^a inmediata se ha demostrado un sistema útil para aumentar el uso del intervencionismo coronario urgente y acortar los retrasos en la aplicación de tratamiento intervencionista y, en consecuencia, un descenso de la mortalidad (179).

- **Tiempo puerta-aguja (TPA).** Este intervalo hace referencia al tiempo comprendido entre la llegada a un hospital (o ambulancia) y la administración del tratamiento fibrinolítico.

- **Tiempo puerta-balón (TPB).** Comprende el tiempo transcurrido desde la presentación en el hospital (o ambulancia) hasta la realización de la angioplastia (inflado del balón).
- **Retraso derivado del sistema.** Es la suma del retraso prehospitalario derivado del sistema y del tiempo puerta-balón.
- **Retraso derivado de la ACTP1^a.** Es la diferencia entre el tiempo puerta-balón y el tiempo puerta-aguja. Este tiempo se tiende a sobrestimar algo, ya que con la ACTP1^a la reperusión es inmediata mientras que con la TL normalmente el flujo coronario no se restablece hasta pasados 30 minutos.

El tiempo desde el primer contacto médico hasta la reperusión (mediante TL o mediante ACTP1^a) se ve influido tanto por la organización de la asistencia a nivel regional como dentro de los hospitales que realizan ACTP1^a. A este respecto, los datos de los registros indican que los objetivos establecidos por las guías de práctica clínica de TPA de 30 minutos y TPB de 90 minutos a menudo resultan difíciles de alcanzar. Concretamente, los TPB en la práctica clínica a menudo son muy superiores a los de los ensayos controlados y aleatorizados, ya que el traslado de los pacientes para ACTP, los factores locales (condiciones atmosféricas, localización geográfica, personal de asistencia, etc.) o las estrategias de gestión pueden comportar retrasos considerables (201).

Para la reducción de los tiempos de retraso se precisa una reorganización interna de los centros con ACTP y una coordinación de los diferentes servicios implicados (urgencias de los diferentes centros, cardiología, equipos de cardiología intervencionista, sistemas de transporte de emergencias), además de fomentar el traslado

del paciente directamente a la sala de hemodinámica del hospital con ACTP1^a de referencia, sin detenerse antes en el hospital más cercano sin ACTP1^a (8).

Por ese motivo, en 2006, Bradley (202) identificó 6 estrategias sencillas que permiten reducir el TPB mediante la coordinación del equipo de hemodinámica (Tabla 8). El American College of Cardiology (ACC) (203), la AHA (204) y la ESC (205) impulsaron diferentes programas para facilitar la aplicación de las 6 estrategias propuestas por Bradley en todos los hospitales que realizaran ACTP1^a en pacientes con IMEST no transferidos, con el objetivo de reducir el TPB. A nivel europeo los estudios PRAGUE-2 (160) en la República Checa y el DANAMI-2 (157) en Dinamarca y en España los programas regionales APRIMUR (206) en la Región de Murcia y PROGALIAM (207) en la Comunidad Autónoma de Galicia, han demostrado que es posible generalizar de forma práctica la ACTP1^a como tratamiento de primera elección y reducir los tiempos de retraso. Recientemente, se ha propuesto como alternativa para la activación del equipo de hemodinámica y reducción de los tiempos de retraso el by-pass del departamento de Urgencias (204, 208, 209).

Tabla 8. Estrategias útiles en la reducción del TPB. Tomado de Bradley (202).
Activación del equipo de hemodinámica por el médico que primero atiende al paciente y realiza el diagnóstico.
Activación de todo el equipo de hemodinámica con una única llamada desde la centralita.
Aplicación de un teléfono único para alertar al equipo.
Llegada del equipo de hemodinámica al hospital en menos de 30 minutos.
Cardiólogo de guardia de presencia física.
Conocimiento por los médicos de urgencias, intensivistas y hemodinamistas de los TPB de los pacientes tratados recientemente.

2.5.2 Estrategia fármaco-invasiva

Dado que la puesta en marcha de una red densa de centros con capacidad para ACTP 24 horas al día 7 días a la semana (24/7) y con gran experiencia no es una opción ni realista ni viable ni asumible desde el punto de vista económico, y dado que en muchos lugares el centro de ACTP con experiencia está demasiado lejos para poder ofrecer la ACTP dentro de los límites de tiempo recomendados, sobre todo en pacientes que acuden de manera temprana tras el inicio de los síntomas, se ha propuesto como alternativa a la ACTP^{1a} tardía una estrategia de reperfusión combinada, inicialmente farmacológica para conseguir una reperfusión precoz aunque sea parcial, seguida lo antes posible de ACTP (dentro de las primeras 24 horas) que complete y asegure una reperfusión mantenida (201, 210-213), denominada estrategia fármaco-invasiva.

Varios ensayos clínicos randomizados (210-215) y metaanálisis contemporáneos (216, 217) han demostrado que el estrategia farmacoinvasiva presenta menores tasas de reinfarto y de isquemia recurrente frente a una estrategia más expectante, en la que la angiografía y la revascularización estuvieran indicadas únicamente en paciente con isquemia persistente o disfunción del ventrículo izquierdo tras la TL.

Uno de los aspectos claves en la estrategia farmacoinvasiva es el retraso entre la TL y el intervencionismo coronario, ya que en los diferentes estudios existen diferentes tiempos de retraso, desde una mediana de 1,3 horas en el ensayo Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL-AMI) hasta 16,7 horas en el ensayo GRACIA-1. Basándose en tres reciente ensayos (213-215), todos con medianas de retraso entre el inicio de la TL y la coronariografía de 2-3 horas, se recomienda un tiempo ventana de 3-24 horas tras una TL exitosa. Los intervencionismos muy precoces (menos de 2-3 horas tras la TL)

deberían reservarse para pacientes con fallo de la TL o para aquellos con evidencia de extensión del IAM, debido aumento del riesgo de sangrado asociado. Por otro lado, en pacientes con una arteria responsable del infarto permeable (pero estenótica) y en pacientes estables el beneficio podría continuar realizando el intervencionismo hasta pasadas 24 horas tras la TL (11).

En base a esa recomendación, en el ensayo Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) (218), se comparó de forma prospectiva, en 1.892 pacientes con IMEST con menos de 3 horas de evolución, la TL precoz con bolo de TNK junto al tratamiento antitrombótico estándar (aspirina, clopidogrel y enoxaparina) frente a la ACTP1^a. Se excluyeron los pacientes que pudieran someterse a ACTP1^a en menos de una hora, no encontrándose diferencias entre los dos grupos en cuanto a muerte, shock, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarto en los primeros 30 días, ni en la mortalidad al año de cualquier causa (219).

Por tanto, con la evidencia actual, en los casos en que el centro de capacidad de intervencionismo coronario esté demasiado lejos para poder ofrecer la ACTP1^a dentro de los límites de tiempo recomendados, y sobre todo cuando los pacientes acuden de manera temprana tras el inicio de los síntomas, una estrategia farmacoinvasiva podría ser una alternativa válida a la ACTP1^a tardía (201).

2.5.3 Recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Las guías de actuación clínica (10, 11, 143) insisten en la necesidad de identificar a los pacientes de forma precoz y minimizar los retrasos para conseguir la reperfusión, considerando que el primer objetivo del tratamiento de los pacientes con IMEST en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas o nuevo (o presuntamente nuevo) BRIHH, es tratar de forma precoz a la mayoría de los pacientes con algún tipo de terapia de reperfusión dependiendo de las disponibilidades locales, de la óptima utilización de la TL (incluyendo su utilización prehospitalaria) y de la posibilidad de realizar el traslado a un centro con disponibilidad de ACTP1^a en poco tiempo (220).

La ACTP1^a es la estrategia de reperfusión preferida en pacientes con IAMEST, siempre que se pueda realizar de forma rápida (es decir, dentro de los plazos de tiempo exigidos por las guías) por un equipo experimentado e independientemente de si el paciente se presenta a un hospital con capacidad para realizar ACTP1^a (*Figura 13*). Un equipo experimentado no sólo requiere disponer de cardiólogos intervencionistas sino también de personal de apoyo capacitado. Esto significa que sólo los hospitales con un programa de cardiología intervencionista establecido (disponible las 24 horas) deben usar ACTP1^a como tratamiento de rutina. Otro objetivo es que el comienzo de la ACTP1^a (introducción de la guía) se realice dentro de los primeros 90 minutos desde el PCM en todos los casos. En pacientes que se presentan directamente a un hospital con capacidad para realizar ACTP, el objetivo debe ser realizar la ACTP1^a dentro de los primeros 60 minutos desde el PCM (10).

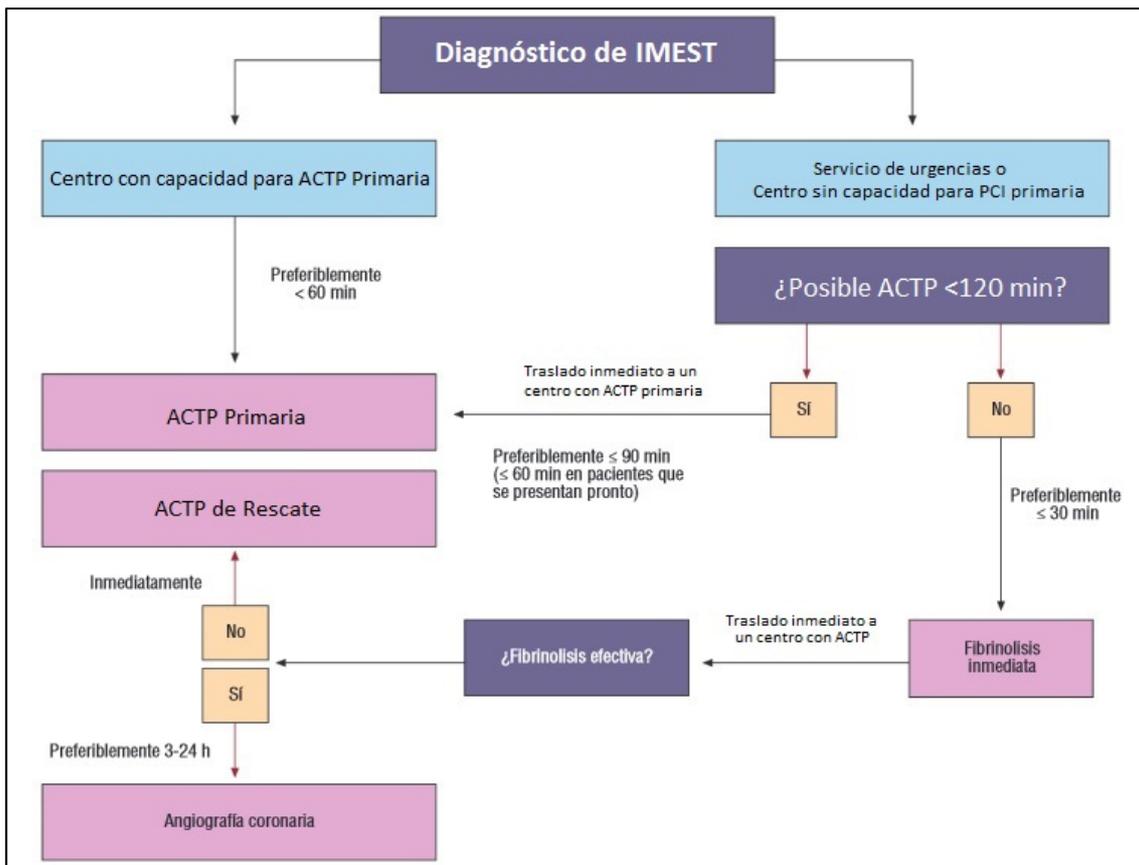


Figura 13. Manejo prehospitalario y hospitalario, y estrategias de reperfusión dentro de las primeras 24 h del primer contacto médico. IMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ACTP: angioplastia coronaria percutánea. Adaptada de Wijns et al (221).

Si el PCM se produce a través de un servicio de urgencias o en un centro sin capacidad para realizar ACTP^{1a}, se debe realizar de forma inmediata el traslado a través del servicio de urgencias hacia un laboratorio de hemodinámica para realizar la ACTP^{1a} (10). En aquellos casos en los que la angioplastia primaria no pueda realizarse por un equipo experimentado dentro de los primeros 120 minutos tras el PCM se debe considerar la TL, especialmente cuando pueda administrarse de forma prehospitalaria (195, 199, 222), por ejemplo en la ambulancia, y dentro de los primeros 120 minutos desde el inicio de los síntomas (200, 223). La TL debería ir seguida de una ACTPR en los casos en los que la TL resulte fallida o de una angiografía de rutina (en las primeras

24 horas dentro del esquema farmacoinvasivo o pasadas 24 horas dentro de esquema rutinario).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como consecuencia de la evidencia proporcionada en los diferentes ensayos clínicos y metaanálisis y de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, en los últimos años se ha observado un aumento del uso de la reperfusión tanto a nivel nacional (224), como europeo (49, 225-227) y mundial (228), especialmente de la ACTP1^a, convirtiéndose en la técnica preferida de reperfusión (47). No obstante, el objetivo primario del manejo actual del IMEST es tratar la mayor cantidad posible de pacientes con cualquier tipo de tratamiento de reperfusión (229). Dependiendo de las disponibilidades locales, el manejo del IMEST comprende tanto la TL inmediata (incluyendo la administración prehospitalaria) como la transferencia a un hospital terciario para realización de ACTP1^a (220).

En este estudio nos planteamos la hipótesis principal de que, al igual que sucede en otros países, las tasas de tratamiento de reperfusión en pacientes con IMEST en el área de Salud de Cartagena han variado en los últimos años, destacando la existencia de factores epidemiológicos y locales que puedan modificar el tratamiento de reperfusión en los pacientes con IMEST.

Para ello, mostraremos particular interés en:

1-. Conocer las características clínicas y sus tendencias en los pacientes con IMEST de menos de 12 horas de evolución.

2-. Calcular la prevalencia y tendencias temporales de la terapia de reperfusión en pacientes con IMEST de menos de 12 horas de evolución ingresados en dos hospitales de segundo nivel.

3-. Determinar las diferencias entre los pacientes con y sin reperfusión.

4-. Estudiar la influencia en la reperfusión coronaria de la edad y del sexo de los pacientes.

5-. Valorar los potenciales factores determinantes del tratamiento de reperfusión.

6-. Evaluar la influencia del tratamiento de reperfusión coronaria sobre la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo en pacientes con IMEST de menos de 12 horas de evolución.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Para el análisis de este estudio observacional, prospectivo y longitudinal se incluyeron todos los pacientes ingresados de forma consecutiva con diagnóstico de IMEST en las primeras 12 horas de evolución en las UC de dos Hospitales Universitarios pertenecientes al área 2 del Servicio Murciano de Salud (Hospital General Universitario Santa María del Rosell y Hospital Universitario Santa Lucía), en un periodo de tiempo de 16 años, comprendido entre Enero de 1.998 y Marzo de 2.014.

El hospital Santa María del Rosell está situado en plena zona urbana de la ciudad de Cartagena y comenzó a funcionar el 26 de Julio de 1.971, realizándose la inauguración oficial el 12 de Febrero de 1.972 (230). A lo largo de los años se realizaron diferentes proyectos de ampliación y remodelación que incluyeron el aumento de su capacidad (con un total de 369 camas de hospitalización de adultos) y la creación de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con UC incorporada. La cobertura sanitaria ofrecida por este hospital incluía los municipios de Cartagena, Fuente Álamo, La Unión, Mazarrón, Los Alcázares, San Javier, San Pedro del Pinatar y Torre Pacheco.

En el año de inicio del estudio, 1.998, los pacientes ingresados podían recibir tratamiento de reperfusión con TL en dicho hospital y/o ser derivados al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca para angioplastia primaria y/o angioplastia de rescate en horario de 8:00 a 15:00 horas de lunes a viernes (*Figura 14*).

En el año 2.001 se inició en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca un programa de ACTP1^a, con carácter regional, y disponibilidad de cardiólogo de guardia

en abril del año 2.000, el programa APRIMUR (206), disponiendo de la posibilidad de ACTP1^a las 24 horas de todos los días de la semana.

En el Hospital Universitario Santa María del Rosell se inició la actividad del laboratorio de hemodinámica a mediados de 2.005, con posibilidad de ACTP1^a de lunes a viernes y de 08:00 a 15:00 horas. Además, en el año 2.008 se produjo la incorporación del cardiólogo de guardia en el Hospital Santa María del Rosell.

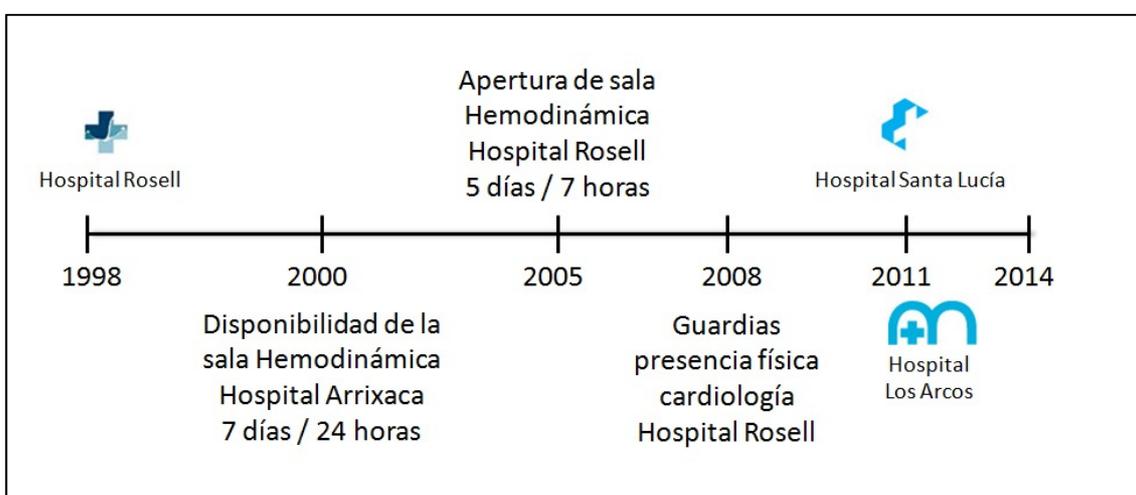


Figura 14. Cronograma del estudio

Durante el año 2.011 se inauguran el Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (con Unidad de Cuidados Intensivos propia), lo que supone una reducción del cupo original dependiente del área de Salud de Cartagena (231). Meses más tarde, se produce la apertura del Hospital Universitario Santa Lucía; pasando a constituir el Complejo Universitario de Santa Lucía que ofrece cobertura sanitaria a 279.000 ciudadanos y cuenta con una capacidad de 437 camas de hospitalización para adultos (232) en el que se dispone de sala de hemodinámica de lunes a viernes y de 8:00 a 15:00 horas y de cardiólogo de guardia de presencia física 24 horas.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron prospectivamente en el estudio los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de IMEST ingresados en las 12 primeras horas desde el inicio de los síntomas, que tras haber sido informados, consintieron en participar en el estudio (*ver consentimiento adjunto en anexo 1*). Se excluyeron los pacientes con presencia de IMEST durante la cirugía de bypass o durante la angioplastia coronaria. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santa María del Rosell.

El diagnóstico de IMEST fue definido según lo establecido por las recomendaciones de práctica clínica de los SCACEST, es decir, considerando la presencia de, al menos, dos de los siguientes criterios: dolor torácico opresivo típico de al menos 30 minutos de duración sugestivo de isquemia, elevación de marcadores de necrosis miocárdica (CKMB y/o TnT) dos veces el valor normal, asociados a una elevación presuntamente nueva del segmento ST en, al menos, dos derivaciones precordiales con un valor mínimo $> 0,2$ mm (0,2 mV) en el caso de V1, V2 ó V3 y $> 0,1$ mm (0,1 mV) en el caso de las derivaciones laterales (aVL, I) o inferiores (II, III, y aVF) o la aparición de nuevo, o presuntamente nuevo BRIHH. Se consideró BRIHH nuevo o presuntamente nuevo aquel objetivado y del que no se dispusiera ECG previo en los 6 meses anteriores. Los registros de ECG previos fueron obtenidos cuando fue posible para confirmar la presencia de BRIHH previo.

A todos los pacientes se les realizó ECG de 12 derivaciones al ingreso o se obtuvo el ECG del servicio de emergencias que atendió al paciente inicialmente. A todos los pacientes se les realizaron ECG seriados después de la reperfusión cada 8 horas el primer día, cada 12 horas el día siguiente a la reperfusión y de forma diaria los

días posteriores. En ausencia de reperfusión, los ECG se obtuvieron al ingreso, cada 8 horas el primer día y de forma diaria los días posteriores hasta el alta.

Los pacientes que fallecieron de forma precoz tras su ingreso y aquellos a los que no se les pudo realizar la determinación de los marcadores de necrosis miocárdica fueron incluidos si presentaron signos compatibles o síntomas asociados a cambios típicos e inequívocos del segmento ST. Los pacientes ingresados tras la resucitación de una parada cardiorrespiratoria fueron incluidos sólo si la parada cardíaca estaba precedida de dolor torácico sugestivo de IAM que justificara una llamada al servicio de emergencias médicas.

4.3. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Todos los datos se recogieron de forma prospectiva mediante la entrevista clínica con el paciente y fueron completados y/o contrastados con los obtenidos de sus familiares. Así mismo, los antecedentes personales fueron confirmados mediante la revisión de la historia clínica o informes previos (cuando existía antecedente de ingreso previo por IAM o por otra causa).

De forma prospectiva se rellenó un formulario de recogida de datos (*ver anexo 2*). Aunque dicho formulario está constituido por más de 200 variables, para realizar el presente análisis se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- **Variables demográficas** de paciente (edad, sexo, peso y talla). En cuanto a la estratificación de la edad, se consideraron tres categorías: menores o iguales a 65, entre 65 y 74 y mayores o iguales a 75 años.

- **Factores de riesgo cardiovascular** tales como hipertensión arterial (definida como diagnóstico médico previo o por el uso de medicación hipotensora), diabetes mellitus (considerada como el antecedente de diagnóstico previo recogido en la historia clínica, el uso de medicación hipoglucemiante o la determinación durante el ingreso de glucemia superior a 200 mg/dl), hipercolesterolemia (existencia de diagnóstico previo, el uso de medicación hipolipemiente o la determinación plasmática de colesterol total superior a 200 mg/dl), índice de masa corporal y tabaquismo.

- **Antecedentes cardiológicos** como la existencia de cardiopatía isquémica previa (existencia de diagnóstico previo documentado de angina, infarto de miocardio o revascularización coronaria quirúrgica o percutánea), fibrilación auricular (FA) previa (existencia de diagnóstico previo documentado de FA mediante ECG o historia clínica).

- **Comorbilidades** como insuficiencia renal crónica (definida como la existencia de diagnóstico previo, la existencia de creatinina basal igual o mayor de 2 mg/dl o encontrarse bajo tratamiento crónico con hemodiálisis), arteriopatía periférica (existencia de historia documentada de enfermedad arterial periférica, claudicación, amputación por insuficiencia arterial, enfermedad aortoiliaca oclusiva, cirugía de revascularización arterial periférica quirúrgica o percutánea o un test no invasivo positivo), ictus previo (como historia documentada de pérdida de función neurológica de inicio súbito y que se mantuvo en el tiempo), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (antecedente recogido en la historia clínica de bronquitis crónica o enfisema pulmonar o por recibir tratamiento crónico con agonistas beta-adrenérgicos, agentes antiinflamatorios antagonistas del receptor de los leucotrienos o esteroides inhalados) y presencia de antecedente de neoformación (activa en el momento del ingreso o en los 5 años previos al ingreso).

- **Variables temporales del evento isquémico** actual (hora de inicio de los síntomas, hora del primer contacto médico y tiempos de retraso hasta la realización de la reperfusión (si la hubo).

- **Tratamiento de reperfusión recibido** incluyendo motivos de la exclusión del tratamiento de reperfusión. Se consideró como TL la aplicación intravenosa de un fármaco con intención de repermeabilizar la circulación arterial coronaria. La TL extrahospitalaria se definió como la administración de un fármaco fibrinolítico previa a la admisión hospitalaria. Se consideró como ACTP1^a aquella angiografía coronaria realizada de forma urgente con la intención de realizar intervencionismo percutáneo (angioplastia con balón, tromboaspiración o implante de stent metálico o recubierto). Se consideró angioplastia de rescate como aquel intervencionismo percutáneo realizado por persistencia de síntomas isquémicos o elevación persistente del segmento ST 60-90 minutos después de la realización de la TL.

- Datos relativos a la **situación clínica del paciente al ingreso**, presencia de síntomas típicos, atípicos o muerte súbita, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica, descripción del ECG al ingreso, descripción de la radiografía de tórax y situación de insuficiencia cardíaca mediante la clasificación de Killip y Kimball al ingreso (38).

- **Complicaciones** durante el ingreso, incluyendo grado máximo de la clasificación de Killip durante la evolución, presencia de arritmias, bradiarritmias y taquiarritmias (fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular), presencia de trastornos de la conducción auriculoventricular, complicaciones isquémicas (angina e infarto), presencia de accidentes cerebrovasculares agudos (isquémicos y hemorrágicos), complicaciones mecánicas (comunicación interventricular, rotura de pared libre, rotura de músculos papilares), complicaciones

hemorrágicas mayores (presencia de hemorragia digestiva, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del punto de punción que requiriera intervencionismo y/o aquellas que provocaran inestabilidad hemodinámica y/o necesidad de hemoderivados), pericarditis, fallecimiento hospitalario y su causa.

- **Tratamiento recibido** durante su ingreso y al alta hospitalaria (ácido acetilsalicílico (AAS), tienopiridinas, betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y fármacos hipolipemiantes).

- Valores pico de la monitorización de marcadores de necrosis miocárdica.

- Procedimientos realizados tales como ecocardiografía, necesidad de reanimación cardiopulmonar (RCP), ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), choque eléctrico, necesidad de balón de contrapulsación aórtica, coronariografía (día de realización, vaso responsable, número de vasos afectados y tipo de tratamiento (revascularización mecánica y/o quirúrgica).

4.4. SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Durante la estancia hospitalaria de los pacientes, se realizó el seguimiento desde el ingreso hasta el alta hospitalaria (recogiéndose el tratamiento al alta y la revascularización diferida). Se realizó seguimiento para obtener los datos de mortalidad intrahospitalaria.

Tras el alta, y de cara a poder establecer la mortalidad acumulada a largo plazo, se realizó un seguimiento de los pacientes para conocer su situación vital, posteriores reingresos hospitalarios debidos bien a causa cardiológica o a otras causas, tratamiento

al año, revascularización diferida y reincorporación laboral. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 5,2 años (RIQ 1,9-8,3). Este seguimiento se llevó a cabo mediante búsquedas en el archivo de historias clínicas, llamadas telefónicas directas al paciente o familiares en el caso de fallecimiento, así como con el uso de plataformas informáticas (Selene y Ágora) implantadas por el Servicio Murciano de Salud (SMS). La información relativa al seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio se consiguió en el 97% de los casos.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el manejo de los datos estadísticos, los pacientes fueron categorizados en cuatro periodos de tiempo de duración similar con la finalidad de poder analizar la tendencia de diferentes variables: periodo 1 (comprendido entre Enero de 1.998 a Noviembre de 2.001), periodo 2 (entre Diciembre de 2.001 y Enero de 2.006), periodo 3 (entre Febrero de 2.006 y Marzo de 2.010) y periodo 4 (comprendido entre los meses de Abril de 2.010 y Marzo de 2.014).

Las variables categóricas se presentaron como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIQ) cuando existía una distribución no normal. La normalidad de las variables continuas se estudió mediante un método gráfico y test de Shapiro-Wilk. El test de chi-cuadrado fue utilizado para determinar la asociación entre variables categóricas o el test exacto de Fisher según fuera adecuado. Las variables de distribución normal se compararon mediante análisis de la varianza y aquellas de distribución alejada de la gaussiana se compararon mediante el test de Kruskal-Wallis. Para los análisis por periodos de tiempo se utilizó

un test de tendencias mientras que para el contraste entre reperfusión y no reperfusión se utilizó un test de diferencias.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria para predecir los factores independientemente asociados a la realización de la reperfusión miocárdica, calculando las *odds ratios* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC). Las variables se manejaron mediante método introducir. Se estimó la calibración del modelo mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la discriminación mediante el cálculo del estadístico C. Las covariables continuas de distribución muy distinta de la normalidad fueron transformadas mediante el logaritmo de base decimal previo a su inclusión en el modelo. Se incluyeron las siguientes covariables: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fumador activo, dislipemia, antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus, arteriopatía periférica, fibrilación auricular, cáncer, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, clase Killip al ingreso, frecuencia cardíaca al ingreso, tensión arterial sistólica al ingreso, glucemia al ingreso, CK-MB pico y presencia de BRIHH. Las variables consideradas elegibles fueron aquellas que han demostrado su potencial impacto sobre la reperfusión en estudios previos desde una perspectiva predictiva. La realización de reperfusión fue presentada como riesgo. Se comprobó la condición previa de log-linealidad de las variables y ausencia de colinealidad.

Con la intención de poder predecir qué variables están independientemente relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria, se realizó otro modelo de regresión logística binaria (con metodología similar a la realizada para la predicción de factores relacionados con la reperfusión).

Los factores asociados a la mortalidad en el seguimiento (tras alta) se analizaron mediante una regresión de Cox, estimando el *hazard ratio* (HR) con su IC 95% para cada uno. Se empleó el método introducir y se incluyeron las covariables expuestas más arriba. Las variables consideradas elegibles fueron aquellas que han demostrado su potencial impacto sobre la mortalidad en estudios previos desde una perspectiva predictiva. Comprobamos la condición de proporcionalidad de riesgos mediante un método gráfico log-minus-log y el estudio de los residuos de Schönfeld. Utilizamos adicionalmente el método gráfico de Kaplan-Meier para examinar la distribución de los eventos mortales tras el alta. La mortalidad tras el alta se presentó como tasa o densidad de incidencia por cada 100 pacientes/año.

Durante el estudio se objetivó una pérdida de información en el seguimiento del 3% de los pacientes.

Se prefijó un valor de α a priori de 0,05. Se empleó el paquete estadístico SPSS v 20 (IBM, USA).

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ESTUDIO

Entre 1.998 y 2.014 se identificaron 3.468 pacientes que ingresaron con IMEST dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas con elevación persistente del segmento ST y/o BRIHH nuevo o presumiblemente nuevo. La mediana de edad de la población fue de 67 años, siendo el 75,9% de los pacientes varones; la mediana de edad de las mujeres fue significativamente mayor que la de los varones (71 vs 63 años, $p < 0,001$). El 52,9% de los pacientes estudiados fueron hipertensos, mientras que un 34% fueron diabéticos y un 35% dislipémicos.

Las características basales de los pacientes, antecedentes cardiológicos y comorbilidades, situación clínica al ingreso y complicaciones hospitalarias, y su distribución a lo largo del estudio, se muestran en las *Tablas 9, 10 y 11*.

A lo largo del periodo de estudio observamos un aumento en la proporción de hipertensos, diabéticos, dislipémicos, tabaquismo activo y de antecedentes familiares (AF) de cardiopatía isquémica respecto al inicio del estudio. No se encontraron diferencias significativas ni en la edad ni en el sexo a lo largo del estudio.

En cuanto a los antecedentes cardiológicos y comorbilidades, a lo largo del estudio se objetivó un aumento de pacientes con infarto previo y de pacientes revascularizados con anterioridad. Además, aumentó el porcentaje de pacientes con arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, EPOC y neoplasias.

Tabla 9. Características basales de los pacientes con IMEST sometidos a estudio

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P Tendenc
Edad, años RIQ	68 (58-75)	67 (55-76)	67 (56-76)	66 (54-76)	0,140
Sexo masculino	675 (74,8)	682 (76,3)	697 (76,5)	578 (76,1)	0,507
HTA	437 (48,4)	463 (51,8)	477 (52,4)	456 (60)	<0,001
DM	298 (33)	272 (30,4)	337 (37)	272 (35,8)	0,038
Dislipemia	291 (32,2)	239 (26,7)	339 (37,2)	342 (45)	<0,001
Tabaquismo	321 (35,5)	370 (41,4)	402 (44,1)	338 (44,5)	<0,001
IMC ± DE	28 ± 4	28 ± 4	27,5 ± 4,1	27,8 ± 4,2	0,105
AF	163 (18,1)	236 (26,4)	201 (22,1)	154 (20,3)	0,622

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). P tendenc: P para test de tendencia lineal. Edad expresada en mediana. RIQ: rango intercuartílico. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. IMC: índice de masa corporal. DE: desviación estándar. IMC expresado en media y desviación estándar. AF: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

Tabla 10. Antecedentes cardiológicos y comorbilidades de los pacientes con IMEST sometidos a estudio

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P Tendenc
IAM previo	146 (16,2)	128 (14,3)	169 (18,6)	140 (18,4)	0,056
Angina previa	308 (34,1)	338 (37,8)	300 (32,0)	210 (27,6)	0,945
Rev. previa	42 (4,7)	53 (5,9)	131 (14,4)	107 (14,1)	<0,001
ICC previa	123 (13,6)	99 (11,1)	140 (15,4)	97 (12,8)	0,684
Ictus	71 (7,9)	70 (7,8)	72 (7,9)	53 (7)	0,553
Artp. perif.	58 (6,4)	55 (6,2)	76 (8,3)	65 (8,6)	0,032
FA previa	25 (2,8)	32 (3,6)	16 (1,8)	26 (3,4)	0,954
Tto CV previo	400 (44,3)	280 (31,6)	338 (37,1)	316 (41,6)	0,572
IRC	31 (3,4)	35 (3,3)	61 (6,7)	69 (9,1)	<0,001
EPOC	66 (7,3)	65 (7,3)	104 (11,4)	71 (9,3)	0,014
Neoplasia	24 (2,7)	35 (3,9)	46 (5)	61 (8)	<0,001

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). P tendenc: P para test de tendencia lineal. IAM: infarto de miocardio. Rev: Revascularización. ICC: insuficiencia cardíaca. Artp. perif: arteriopatía periférica. FA: fibrilación auricular. Tto CV: tratamiento cardiovascular. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

A lo largo del periodo del estudio se comprobó que, al ingreso, los pacientes presentaron menores cifras de TAS y de glucemia, mientras que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las tasas de IC ni shock cardiogénico ni presentación con síntomas atípicos.

Tabla 11. Situación clínica y hemodinámica al ingreso de los pacientes con IMEST sometidos a estudio

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P tendenc
Síntomas atípicos	119 (13,2)	90 (10,1)	96 (10,5)	112 (14,7)	0,113
Killip >I	206 (22,8)	134 (15)	147 (16,1)	142 (18,7)	0,788
Killip IV	26 (2,9)	26 (2,9)	43 (4,7)	39 (5,1)	0,788
FC ± DE	80,8 ± 24	79,8 ± 25,1	78,5 ± 20,7	79,5 ± 21,5	0,159
TAS ± DE	132,7 ± 33,5	136,8 ± 29,8	132,2 ± 28,5	128,5 ± 27,5	<0,001
Glucemia ± DE	189 ± 101	177 ± 83	175 ± 81	168 ± 77	<0,001
BRIHH	49 (5,4)	38 (4,3)	56 (6,1)	51 (6,7)	0,092

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes).). P tendenc: P para test de tendencia lineal. FC: Frecuencia cardiaca. TAS: Tensión arterial sistólica. D.E: Desviación estándar. FC, TAS y glucemia expresado como media y desviación estándar. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His.

Atendiendo a las características clínicas del IMEST (Tabla 12), a lo largo del estudio se pudo objetivar una mayor proporción de infartos de localización anterior (45,5% vs 41%, p 0,039) y, tras haber realizado una coronariografía, se comprobó un descenso en el número de pacientes con lesiones coronarias con patrón multivaso (39,3% vs 43,4%, p 0,039). En cuanto a la FEVI objetivada en la ecografía realizada durante el ingreso, a lo largo del estudio se objetivó una ligera disminución de la misma frente a periodos iniciales (50% vs 49%, p 0,021).

Tabla 12. Características de los IMEST según periodos

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 639)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 590)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 430)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 216)	P tendenc
Localización anterior	370 (41)	383 (42,8)	412 (45,2)	346 (45,5)	0,039
CKMB pico	159 ± 138	182 ± 191	172 ± 197	174 ± 187	0,218
FEVI ± DE	50 ± 11	50 ± 10	49 ± 10	49 ± 10	0,021
ICP	274 (30,3)	433 (48,4)	791 (86,8)	728 (95,8)	<0,001
2 ó más vasos	119 (43,4)	167 (38,6)	304 (38,4)	286 (39,3)	0,039

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes).). P tendenc: P para test de tendencia lineal. CKMB: fracción MB de la creatinina. FE VI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. D.E: desviación estándar. CKMB y FEVI expresadas como media y DE. ICP: intervencionismo coronario percutáneo (entendido como cateterismo).

Durante el ingreso hospitalario (*Tablas 13 y 14*), a lo largo del estudio los pacientes los pacientes presentaron menos tasa de reinfarto (1,4% vs 3,7%, $p < 0,001$), de ACV isquémico (0,9% vs 2,6%, $p 0,004$) y hemorrágico (0,3% vs 0,7%, $p 0,004$). Además, recibieron en menor proporción tratamiento con VMI (7,9% vs 15%, $p < 0,001$) y soporte con RCP (6,7% vs 11,4%, $p < 0,001$), mientras que recibieron en mayor porcentaje tratamiento con VMNI (11,8% vs 0,1%), con BCIAo (4,9% vs 2,2%, $p < 0,001$) y precisaron en menor medida implante de marcapasos (2,5% vs 5,9%, $p < 0,001$).

En la *Tabla 15* se muestran los tratamientos médicos recibidos por los pacientes durante su ingreso y al alta. A lo largo del estudio los pacientes recibieron en mayor proporción, tanto al ingreso como al alta, tratamiento con aspirina, tienopiridinas, betabloqueantes, IECAs y estatinas (todos $p < 0,001$).

Tabla 13. Complicaciones intrahospitalarias durante la evolución

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P tendenc
Killip >I	260 (29)	180 (20,1)	202 (22,2)	185 (24,3)	0,943
Killip IV	69 (7,6)	69 (7,7)	88 (9,7%)	68 (8,9)	0,943
Fibrilación auricular	124 (13,7)	123(13,8)	98 (10,8)	107 (14,1)	0,609
Taquicardia ventricular	47 (5,2)	36 (4,0)	30 (3,3)	33 (4,3)	0,238
Fibrilación ventricular	81 (9)	60 (6,7)	73 (8)	58 (7,6)	0,496
Bloqueo AV completo	82 (9,1)	46 (5,1)	50 (5,5)	49 (6,4)	0,973
Reinfarto	33 (3,7)	14 (1,6)	19 (2,1)	11 (1,4)	<0,001
Compl. mecánicas	33 (3,7)	35 (3,9)	17 (1,9)	19 (2,5)	0,134
ACV isquémico	24 (2,6)	13 (1,5)	8 (0,9)	7 (0,9)	0,004
ACV hemorrágico	6 (0,7)	6 (0,6)	5 (0,5)	2 (0,3)	0,004
Hemorragia grave	53 (5,9)	69 (7,7)	50 (5,5)	29 (3,8)	0,131

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). P tendenc: P para test de tendencia lineal. AV: auriculoventricular. ACV: accidente cerebrovascular. Compl. mecánicas: Complicaciones mecánicas.

Tabla 14. Procedimientos intrahospitalarios realizados durante el periodo de estudio

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P tendenc
VMI	136 (15)	85 (9,5)	76 (8,3)	60 (7,9)	<0,001
VMNI	1 (0,1)	14 (1,6)	56 (6,1)	90 (11,8)	<0,001
BCIAo	20 (2,2)	17 (1,9)	46 (5,1)	37 (4,9)	<0,001
RCP	103 (11,4)	54 (6)	56 (6,2)	51 (6,7)	<0,001
Choque eléctrico	101 (11,2)	65 (7,3)	84 (9,2)	63 (8,3)	0,120
Marcapasos	53 (5,9)	28 (3,1)	32 (3,5)	19 (2,5)	<0,001
Cirugía cardiaca	13 (1,4)	11 (1,2)	10 (1,1)	7 (0,9)	0,582

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). P tendenc: P para test de tendencia lineal. VMI: ventilación mecánica invasiva. VMNI: ventilación mecánica no invasiva. BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico. RCP: reanimación cardiopulmonar.

Tabla 15. Tratamientos médicos recibidos por los pacientes durante su ingreso y al alta

Tratamiento intrahospitalario					
	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P tendenc
Aspirina	823 (91,1)	841 (94)	894 (98,1)	753 (99)	<0,001
TNP	194 (21,4)	335 (37,5)	882 (96,8)	757 (99,6)	<0,001
BB	392 (43,4)	441 (49,3)	603 (66,2)	605 (79,6)	<0,001
IECA	537 (59,5)	601 (67,2)	736 (80,8)	626 (82,4)	<0,001
Estatinas	339 (37,5)	586 (65,5)	755 (82,9)	721 (94,9)	<0,001
Tratamiento al alta					
	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 769)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 795)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 832)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 702)	P tendenc
Aspirina	682 (88,7)	719 (90,4)	811 (97,4)	695 (99)	<0,001
TNP	222 (28,9)	413 (51,9)	779 (93,6)	695 (99)	<0,001
BB	412 (53,6)	586 (73,7)	736 (88,5)	652 (92,9)	<0,001
IECA	379 (49,3)	513 (64,5)	686 (82,4)	589 (84)	<0,001
Estatinas	386 (50,2)	593 (75,6)	758 (91,1)	694 (98,9)	<0,001

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). P tendenc: P para test de tendencia lineal. TNP: tienopiridinas. BB: betabloqueantes. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

5.2. TENDENCIAS EN LA REPERFUSIÓN

En la población sometida a estudio, un 79% de los pacientes recibieron algún tipo de reperfusión al ingreso, recibiendo un 54,1% del total de los pacientes tratamiento con TL, mientras que un 24,9% recibieron como tratamiento ACTP1^a. Globalmente, el tratamiento de reperfusión experimentó un ascenso desde el 75,3% al inicio del estudio, hasta el 85,4% en el cuarto periodo ($p < 0,001$). Por otro lado, y considerando los periodos de tiempo, la tasa de utilización de ACTP1^a se ha incrementado a lo largo del tiempo, pues ascendió desde el 4,5% en el primer periodo de estudio hasta el 57% en el cuarto periodo ($p < 0,001$), mientras que la tasa de TL descendió desde el 70,8% al 28,4% a lo largo del estudio ($p < 0,001$). En la *Figura 15* se comparan las tasas de reperfusión (TL y ACTP) frente a las de no reperfusión.

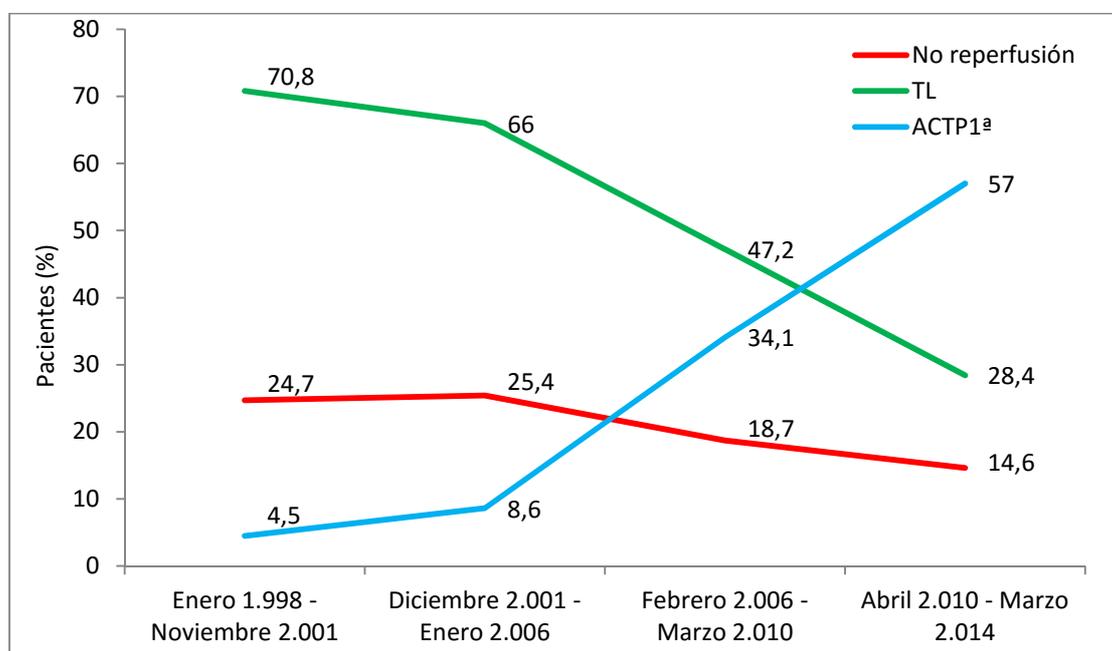


Figura 15. Uso del tratamiento de reperfusión desde 1.998 a 2.014. Test de tendencia lineal, $p < 0,001$. TL: trombolisis. ACTP1^a: angioplastia primaria.

Por otro lado, en promedio, un 21% de los pacientes no recibieron terapia de reperfusión. Las causas más frecuentes para no reperfundir fueron: interpretación inadecuada del electrocardiograma en el 47% de las ocasiones, el 7,2% se clasificó como existencia de contraindicación formal para la TL, en el 4,1% se consideró que había habido reperfusión espontánea y en el 5% de los casos por elevada comorbilidad asociada o expectativa de vida muy limitada.

Si clasificamos a los pacientes atendiendo a la edad, la TL fue la técnica de reperfusión más utilizada en los tres grupos. No obstante, el subgrupo de los más jóvenes fue el que recibió en mayor proporción tratamiento con ACTP1^a, mientras que el subgrupo que menos reperfusión recibió fue el edad más avanzada (*Figura 16*).

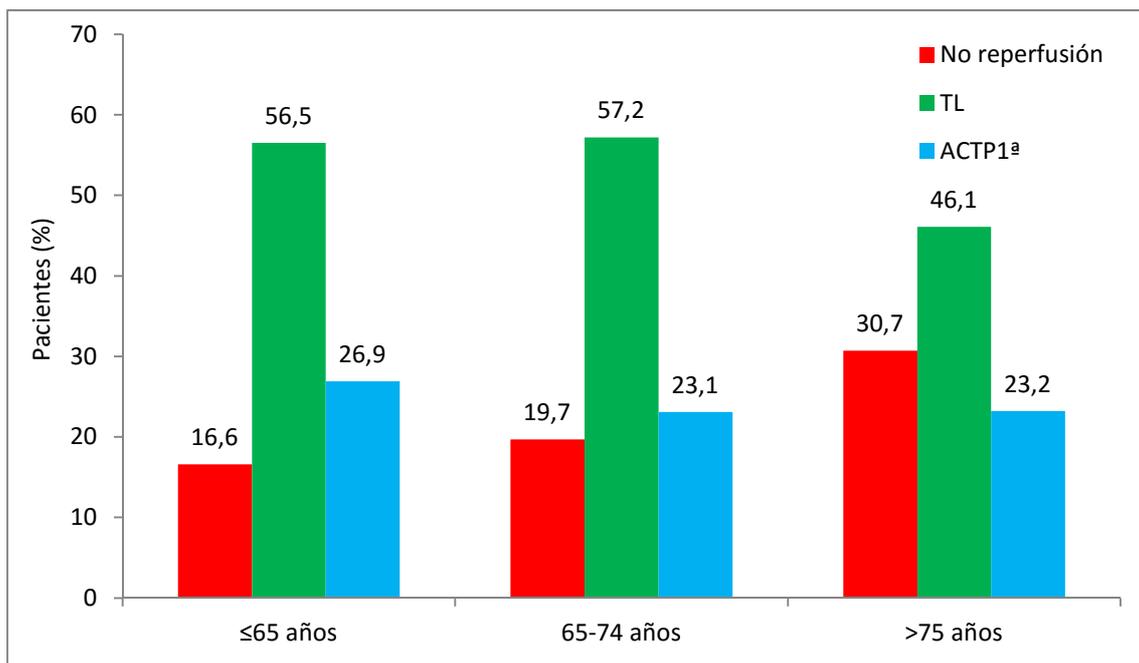


Figura 16. Reperfusion según la edad de los pacientes. Test de diferencias, $p < 0,001$. TL: trombolisis. ACTP1^a: angioplastia primaria.

En cuanto a diferencias por sexo, los hombres recibieron en mayor proporción tratamiento de reperfusión respecto a las mujeres de forma global (86,6% vs 73,6%, $p<0,001$ para la tendencia). En el caso de los varones, la tasa de reperfusión en el primer periodo fue del 76,5% y en el último del 86,8% ($p<0,001$ para la tendencia). Estas diferencias, en el caso de las mujeres fueron del 72% al inicio frente al 80,8% en el último periodo ($p<0,001$ para la tendencia). Además, analizando por separado cada modalidad de reperfusión, los hombres recibieron en mayor proporción tanto TL (55,3% vs 50,2%, $p<0,001$) como ACTP1^a (25,3% vs 23,3%, $p<0,001$). En la *Figura 17* se analiza la reperfusión en hombres según los periodos de tiempo, mientras que en la *Figura 18* se analiza en el sexo femenino.

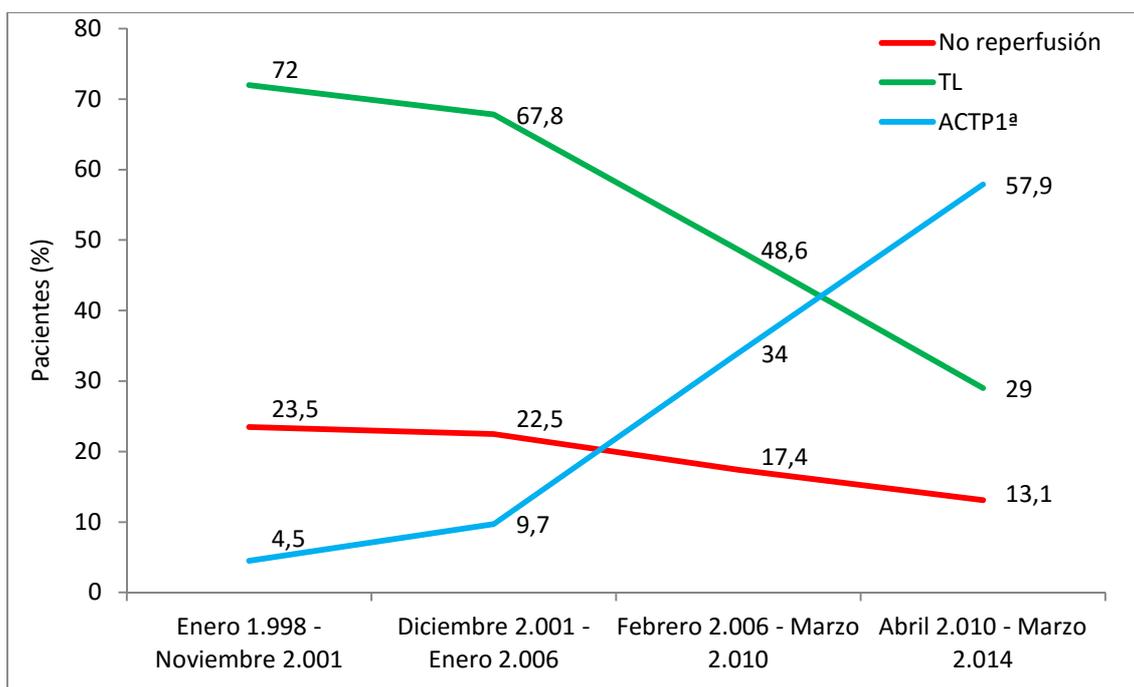


Figura 17. Reperfusión en el sexo masculino desde 1.998 a 2.014. Test de tendencia lineal, $p<0,001$. TL: trombolisis. ACTP1^a: angioplastia primaria.

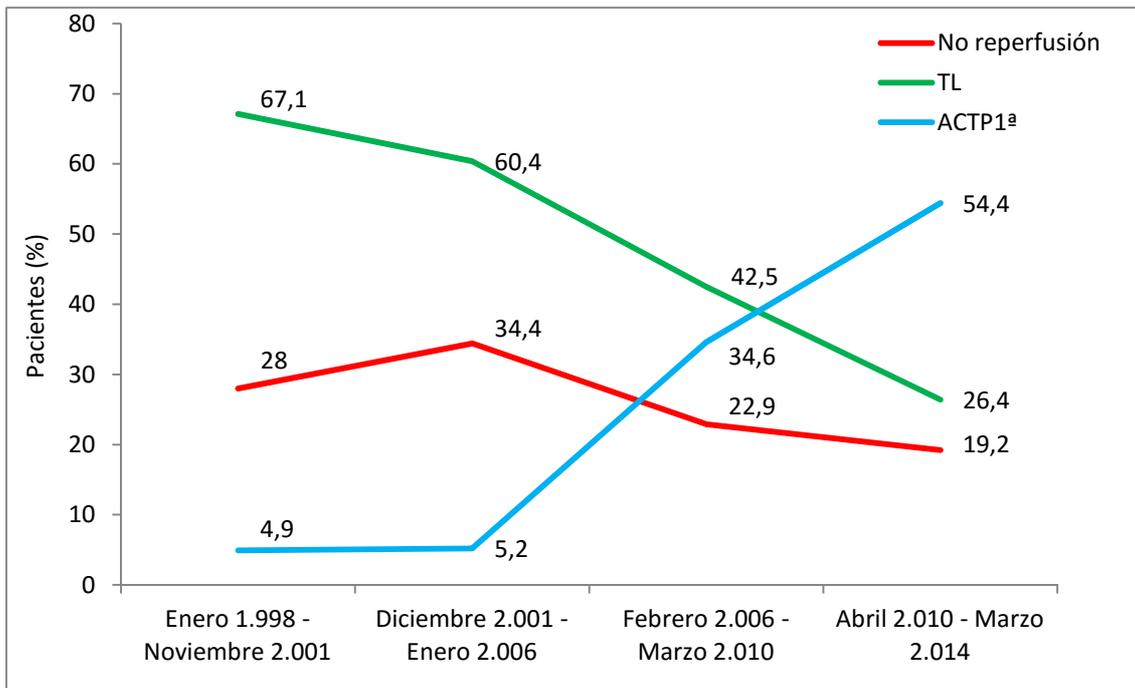


Figura 18. Reperfusion en el sexo femenino desde 1.998 a 2.014. Test de tendencia lineal, $p < 0,001$. TL: trombolisis. ACTP1^a: angioplastia primaria.

La *Figura 19* ilustra los cambios producidos en la mediana de los tiempos de retraso en el uso del tratamiento de reperfusion durante el estudio, incluyendo el tiempo de retraso prehospitalario y los tiempos desde la llegada al hospital hasta la aplicacion de la TL (TPA) o realizacion de la ACTP1^a (TPB). El tiempo de retraso prehospitalario a lo largo del estudio experimento una reduccion desde 108 minutos en el primer periodo de tiempo a 90 en el ultimo, aunque en los dos periodos centrales objetivo un incremento a 120 minutos ($p < 0,001$). Analizado por sexos (*Tabla 16*), el tiempo de retraso prehospitalario presento patrones diferentes en hombres y mujeres. Los varones presentaron tiempo de retraso menores de forma global frente a las mujeres (105 minutos vs 120 minutos, $p < 0,002$). Por otro lado, el sexo masculino experimento en los periodos centrales del estudio un incremento en las medianas de retraso prehospitalario, mientras que las mujeres presentaron un comportamiento más lineal. En general, a lo

largo del estudio se ha conseguido reducir el tiempo de retraso prehospitalario tanto en hombre como en mujeres.

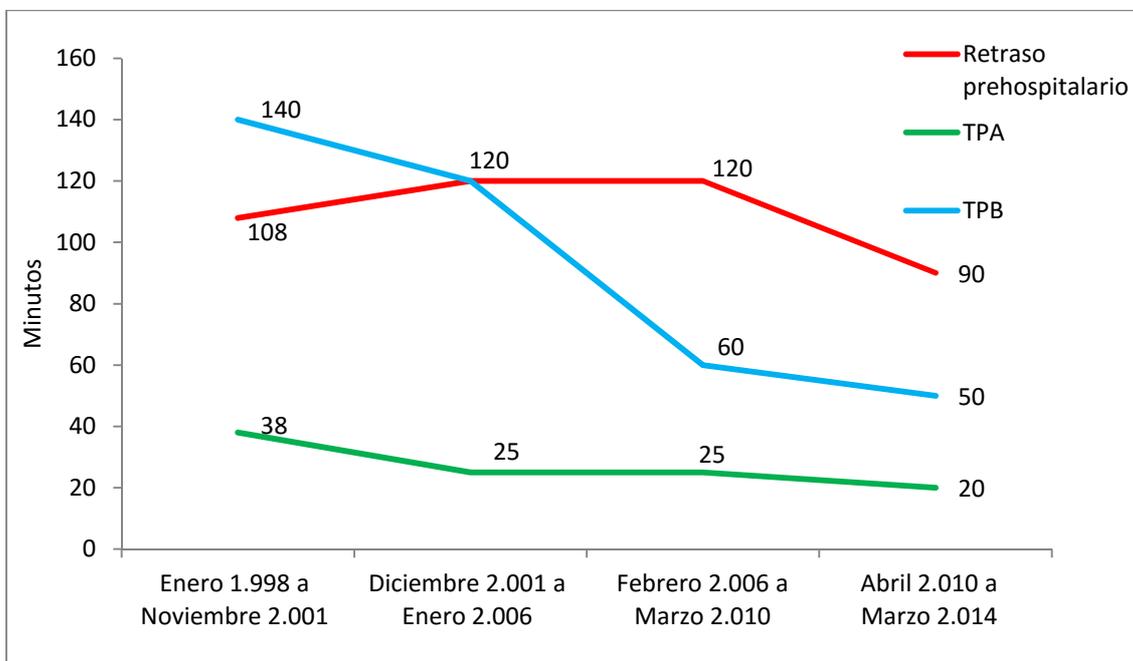


Figura 19. Tiempos de retraso en el tratamiento de reperusión en los pacientes con IMEST. Test de tendencia lineal, $p < 0,001$. TPA: tiempo puerta-aguja. TPB: tiempo puerta-balón.

Tabla 16. Tiempos de retraso prehospitalario en los pacientes sometidos a estudio

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P tendenc
Población global, RIQ	108 (60 - 205)	120 (60 - 200)	120 (60 - 200)	90 (60 - 165)	0,011
Hombres, RIQ	100 (60 - 195)	110 (60 - 185)	120 (60 - 187)	90 (60 - 150)	<0,001
Mujeres, RIQ	120 (60 - 250)	120 (60 - 237)	120 (60 - 210)	110 (60 - 183)	0,143

Los valores expresados en minutos como mediana. P tendenc: P para test de tendencia lineal RIQ: rango intercuartílico.

Por otro lado, a pesar de la reducción de los tiempos de retraso, en el cuarto periodo del estudio un 23,8% de los pacientes que recibieron ACTP1^a lo hicieron con

TPB superiores a los 90 minutos y un 23,8% de los pacientes que recibieron TL lo hicieron en tiempos que excedían los 30 minutos.

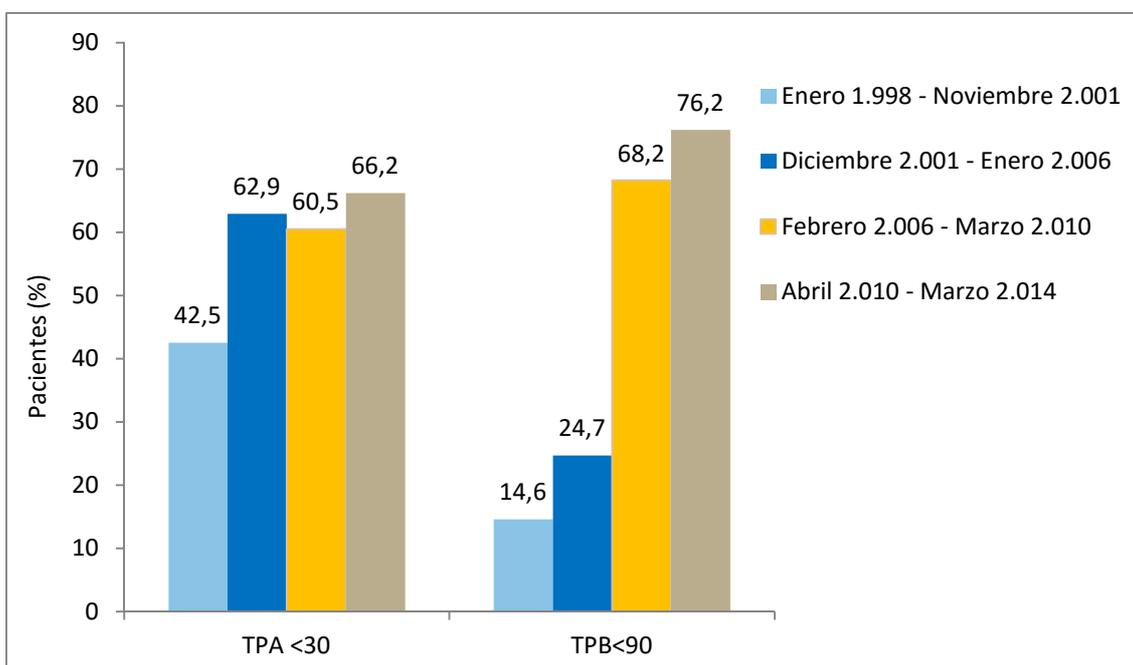


Figura 20. Porcentaje de pacientes con tiempos de reperusión menores a los indicados en las guías según periodos de tiempo. Test de diferencias, $p < 0,001$. TPA: tiempo puerta-aguja. TPB: tiempo puerta-balón.

Entre 1.998 y 2.014 se objetivó una tasa global de TL extrahospitalaria del 7% (*Tabla 17*), destacando un aumento de su uso a lo largo del estudio (desde 1,6% en el primer periodo hasta 13,4% al final del estudio, $p < 0,001$). En cuanto a la realización de ACTPR, el uso se ha incrementado desde el 9,5% al 39,1% ($p < 0,001$) (*Tabla 17*).

Respecto al número de intervencionismos coronarios realizados (*Tabla 17*), se evidenció durante el estudio, un aumento en el número de los intervencionismos coronarios, tanto de forma diferida en pacientes que al ingreso no recibieron reperusión, como en pacientes trombolisados. Por otro lado, se objetivó una mayor tendencia durante el estudio a realizar dichos procedimientos en las primeras 24 horas, frente a la tendencia inicial de posponerlos y/o realizarlos de manera preferente pasadas

las primeras 24 horas, de forma que en el último periodo de tiempo (Abril 2010-Marzo 2014) al 81,9% de los pacientes trombolisados se le realizó en las primeras 24 horas el intervencionismo coronario (Tabla 17).

Tabla 17. Intervencionismos realizados según el tipo de reperusión en los diferentes periodos de tiempo

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 903)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 894)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 911)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 760)	P Tendencia
No reperusión (n = 731)	223	227	170	111	
No reperusión inicial pero ICP posterior	53 (23,7)	98 (43,2)	121 (71,2)	94 (84,7)	<0,001
<i>No reperusión e ICP en las primeras 24 horas *</i>	0 (0)	3 (3,1)	31 (25,6)	31 (33)	<0,001
<i>No reperusión e ICP pasadas las primeras 24 horas *</i>	53 (23,7)	95 (96,9)	90 (74,4)	63 (67)	<0,001
No reperusión y no ICP	170 (76,3)	129 (56,2)	49 (28,8)	17 (15,3)	<0,001
TL (n = 1875)	639	590	430	216	
TL extrahospitalaria	10 (1,6)	45 (7,6)	47 (10,9)	29 (13,4)	<0,001
TL e ICP	179 (28)	256 (43,4)	357 (83)	204 (94,4)	<0,001
<i>TL e ICP en las primeras 24 horas *</i>	20 (11,2)	83 (32,4)	201 (56,3)	167 (81,9)	<0,001
<i>ACTP Rescate *</i>	17 (9,5)	72 (28,1)	99 (27,7)	81 (39,7)	<0,001
<i>TL e ICP pasadas las primeras 24 horas *</i>	159 (88,8)	173 (67,6)	156 (43,7)	37 (18,1)	<0,001
TL y no ICP	460 (72)	334 (56,6)	73 (17)	12 (5,6)	<0,001
ACTP1 ^a (n = 862)	41 (4,5)	77 (8,6)	311 (34,1)	433 (57)	

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). P tenden: P para test de tendencia lineal *: Porcentaje realizado sobre el total de pacientes que reciben intervencionismo en cada categoría. Las ACTPR están incluidas en los intervencionismos realizados dentro de las primeras 24 horas. ICP: intervencionismo coronario percutáneo, entendido como coronariografía. TL: trombolisis. ACTP Rescate: angioplastia de rescate. ACTP1^a: angioplastia primaria.

5.3. DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN REPERFUSIÓN

Frente a los pacientes que recibieron reperfusión (*Tablas 18 y 19*), los pacientes no reperfundidos se caracterizaron por presentar mayor edad, ser hipertensos y diabéticos. En relación al sexo, las mujeres recibieron tratamiento de reperfusión con menos frecuencia que los varones. Además, la no reperfusión se asoció con mayor frecuencia a infarto previo, angina previa, insuficiencia cardiaca previa, mayor frecuencia de ictus previo, de arteriopatía periférica, de FA previa, de tratamiento cardiovascular previo, insuficiencia renal y más antecedentes de neoplasia.

Tabla 18. Características basales según tratamiento de reperfusión recibido

	No reperfusión (n = 731)	Reperfusión (n = 2737)	P diferencias
Edad, años RIQ	71 (60-79)	66 (55-75)	<0,001
Sexo masculino	510 (69,7)	2122 (77,5)	<0,001
Sexo femenino	221 (30,3)	615 (22,5)	<0,001
Hipertensión arterial	411 (56,2)	1422 (52)	0,042
Diabetes Mellitus	280 (38,3)	899 (32,8)	0,008
Dislipemia	249 (34,1)	962 (35,1)	0,629
Tabaquismo	214 (29,2)	1217 (44,5)	<0,001
IMC ± DE	27,7 ± 4,1	27,9 ± 4,1	0,233
Antecedentes familiares	116 (15,9)	638 (23,3)	<0,001

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). Edad expresada en mediana. RIQ: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal. DE: desviación estándar. IMC expresado en media y desviación estándar.

Tabla 19. Antecedentes cardiológicos y comorbilidades según la reperfusión recibida

	No reperfusión (n = 731)	Reperfusión (n = 2737)	P diferencias
IAM previo	169 (23,1)	414 (15,2)	<0,001
Angina previa	292 (40)	864 (31,6)	<0,001
Revascularización previa	59 (8)	275 (10)	0,031
Insuficiencia cardiaca previa	155 (21,2)	304 (11,1)	<0,001
Ictus	83 (11,4)	183 (6,7)	<0,001
Arteriopatía periférica	67 (9,2)	187 (6,8)	0,040
FA previa	29 (4)	70 (2,6)	0,038
Tto CV previo	338 (46,2)	996 (36,4)	<0,001
Insuficiencia renal crónica	75 (10,3)	121 (4,4)	<0,001
EPOC	76 (10,4)	230 (8,4)	0,107
Neoplasia	49 (6,7)	117 (4,3)	0,005

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). IAM: infarto de miocardio. FA: fibrilación auricular. Tto CV: tratamiento cardiovascular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En cuanto a los tiempos de retraso, los pacientes no reperfundidos presentaron una mediana de retraso prehospitalario mayor que los pacientes que recibieron tratamiento de reperfusión (150 minutos (RIQ 60 - 180) vs 100 minutos (RIQ 80 - 310), $p < 0,001$).

Al ingreso (*Tabla 20*), los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión, frente a los reperfundidos, se caracterizaron por presentar con más frecuencia síntomas atípicos (22,3% vs 9,3%, $p < 0,001$), mayores tasas de clase Killip >1 (27,2% vs 15,7%, $p < 0,001$) y de Killip IV (4% vs 3,8%, $p < 0,001$), mayores cifras de frecuencia cardiaca y mayores niveles de glucemia.

Tabla 20. Situación clínica y hemodinámica al ingreso de los pacientes con IMEST sometidos a estudio según reperusión dicotómica

	No reperusión (n = 731)	Reperusión (n = 2737)	P diferencias
Síntomas atípicos	162 (22,3)	255 (9,3)	<0,001
Killip >I	199 (27,2)	430 (15,7)	<0,001
Killip IV	29 (4)	105 (3,8)	<0,001
FC ± DE	83 ± 27	79 ± 22	<0,001
TAS ± DE	133 ± 32	133 ± 29	0,782
Glucemia ± DE	186 ± 98	176 ± 83	0,004
BRIHH	54 (7,4)	140 (5,1)	0,082

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes), salvo FC, TAS y glucemia expresado como media y desviación estándar. FC: Frecuencia cardíaca. TAS: Tensión arterial sistólica. D.E: Desviación estándar BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His.

En cuanto a las características del IMEST (*Tabla 21*), frente a los pacientes que no recibieron reperusión a su ingreso, los pacientes reperfundidos se caracterizaron por presentar en mayor proporción IMEST de localización anterior (44,3% vs 40,8%, $p<0,001$), mayor pico de CKMB (188 ± 191 vs 109 ± 108 , $p<0,001$) y mayor FEVI ($50 \pm 10\%$ vs $48 \pm 11\%$, $p<0,001$). A los pacientes reperfundidos, durante el ingreso, se les realizó en mayor proporción intervencionismo coronario (68% vs 50%, $p<0,001$), objetivándose en el intervencionismo una mayor frecuencia de enfermedad multivazo (26% vs 22,7%, $p<0,001$).

Tabla 21. Características de los IMEST según reperusión

	No reperusión (n = 731)	Reperusión (n = 2737)	P diferencias
Localización anterior	298 (40,8)	1213 (44,3)	<0,001
CKMB pico ± DE	109 ± 108	188 ± 191	<0,001
FE VI ± DE	48 ± 11	50 ± 10	0,002
ICP	366 (50)	1858 (68)	<0,001
2 ó más vasos	166 (22,7)	711 (26)	<0,001

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). CKMB: fracción MB de la creatinina. FE VI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. D.E: desviación estándar. CKMB y FE VI expresadas como media y DE. ICP: intervencionismo coronario percutáneo (entendido como cateterismo).

Durante la estancia intrahospitalaria (Tabla 22), los pacientes no reperfundidos presentaron mayores tasas de Killip >I (31,2% vs 21,9%, $p<0,001$), Killip IV (9,8% vs 8,1%, $p<0,001$) y menos fibrilación ventricular (4,8% vs 8,7%, $p<0,001$). No se encontraron diferencias significativas ni en las tasas de ictus ni en las complicaciones hemorrágicas graves.

Los pacientes con TL, frente a los no reperfundidos y a los que recibieron ACTP1^a (Tabla 23) respectivamente, presentaron una mayor tasa de ACV hemorrágico (0,9% vs 0,3% Vs 0%, $p<0,014$) y de hemorragia grave (5,6% vs 5,4% vs 4,5%, $p<0,014$). En los pacientes no reperfundidos se objetivó una mayor proporción de ACV isquémico frente a aquellos que recibieron TL o ACTP1^a (2% vs 1,4% vs 1,2%, $p<0,014$).

En cuanto a los procedimientos intrahospitalarios realizados (Tabla 24), los pacientes reperfundidos precisaron en mayor proporción asistencia con BCIAo (3,9% vs 1,8%, $p<0,006$), mayor frecuencia de cardioversión eléctrica (9,6% vs

6,8%, $p < 0,016$) y menor necesidad de implante de marcapasos (3,6% vs 4,6%, $p < 0,025$).

Tabla 22. Complicaciones intrahospitalarias según reperusión dicotómica

	No reperusión (n = 731)	Reperusión (n = 2737)	P diferencias
Killip >I	228 (31,2)	599 (21,9)	<0,001
Killip IV	72 (9,8)	222 (8,1)	<0,001
Fibrilación auricular	102 (14)	350 (12,8)	0,360
Taquicardia ventricular	25 (3,4)	121 (4,4)	0,247
Fibrilación ventricular	35 (4,8)	237 (8,7)	<0,001
Bloqueo AV completo	35 (4,8)	192 (7)	0,065
Reinfarto	14 (1,9)	63 (2,3)	0,763
Complicaciones mecánicas	17 (2,3)	87 (3,2)	0,067

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). AV: auriculoventricular. ACV: accidente cerebrovascular. Compl. mecánicas: Complicaciones mecánicas.

Tabla 23. Complicaciones hemorrágicas según reperusión recibida

	No reperusión (n = 731)	TL (n = 1875)	ACTP1 ^a (n = 862)	P diferencias
ACV isquémico	15 (2)	27 (1,4)	10 (1,2)	0,014
ACV hemorrágico	2 (0,3)	17 (0,9)	0 (0)	0,014
Hemorragia grave	40 (5,4)	104 (5,6)	39 (4,5)	0,014

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). ACV: accidente cerebrovascular.

Los pacientes reperfundidos recibieron en mayor proporción, tanto a nivel intrahospitalario como al alta, tratamiento médico con aspirina, tienopiridinas, betabloqueantes, IECAs y estatinas (Tabla 25).

Tabla 24. Procedimientos intrahospitalarios realizados según reperfusión dicotómica

	No reperfusión (n = 731)	Reperfusión (n = 2737)	P diferencias
VMI	85 (11,6)	272 (9,9)	0,251
VMNI	33 (4,5)	128 (4,6)	0,251
BCIAo	13 (1,8)	107 (3,9)	0,006
RCP	61 (8,3)	203 (7,4)	0,370
Choque eléctrico	50 (6,8)	263 (9,6)	0,016
Implante de marcapasos	34 (4,6)	98 (3,6)	0,025
Cirugía cardíaca	11 (1,6)	30 (1,1)	0,341

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). VMI: ventilación mecánica invasiva. VMNI: ventilación mecánica no invasiva. BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico. RCP: reanimación cardiopulmonar.

Tabla 25. Tratamientos médicos recibidos por los pacientes durante su ingreso y al alta

Tratamiento intrahospitalario			
	No reperfusión (n = 731)	Reperfusión (n = 2737)	P diferencias
Aspirina	666 (91,1)	2645 (96,6)	<0,001
Tienopiridinas	390 (53,4)	1778 (65)	<0,001
Betabloqueantes	404 (55,3)	1637 (59,8)	<0,001
IECA	490 (67)	2010 (73,4)	<0,001
Estatinas	451 (61,7)	1950 (71,2)	<0,001
Tratamiento al alta			
	No reperfusión (n = 622)	Reperfusión (n = 2473)	P diferencias
Aspirina	558 (89,7)	2349 (95)	<0,001
Tienopiridinas	358 (57,5)	1751 (70,8)	<0,001
Betabloqueantes	413 (66,4)	1973 (79,8)	<0,001
IECA	401 (64,5)	1766 (71,4)	<0,001
Estatinas	432 (69,5)	1999 (80,8)	<0,001

Los valores corresponden a número de pacientes (porcentajes). IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

5.4. MORTALIDAD DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A ESTUDIO

Durante los 16 años de duración del estudio, se objetivó una reducción de la mortalidad intrahospitalaria global desde 15,2% a 7,6 % ($p < 0,001$). Esa misma tendencia descendente en la mortalidad intrahospitalaria, se observó al considerar por separado las diferentes modalidades de tratamiento (*Figura 21*). Además, la reducción de la mortalidad intrahospitalaria se mantuvo al analizar los sexos por separado tanto en pacientes no reperfundidos (en varones se redujo la mortalidad de 16,3% a 6,6%, $p < 0,001$, mientras que en mujeres fue del 29,7% a 22,9%, $p < 0,001$), como en pacientes que recibieron TL a su ingreso (del 11% al 5,3%, $p < 0,001$, en varones y del 20,9% al 8,3%, $p < 0,001$, en mujeres) y así como en pacientes a los que se les realizó ACTP1^a (con un descenso de la mortalidad en varones del 10% al 3,9%, $p < 0,001$, y en mujeres del 27,7% al 11,1%, $p < 0,001$).

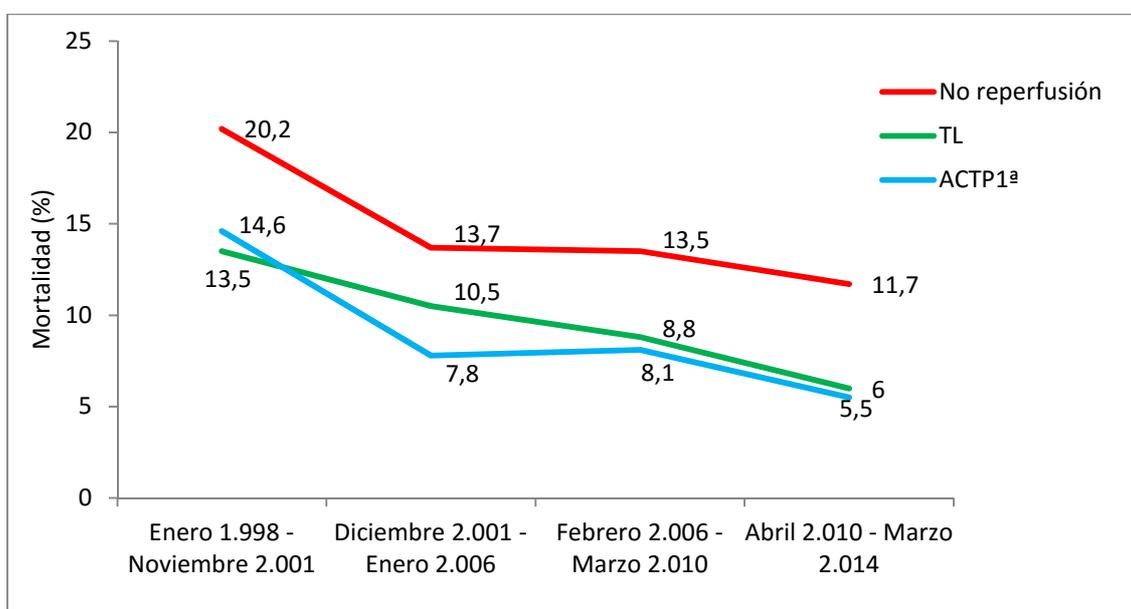


Figura 21. Mortalidad intrahospitalaria según el tipo de reperfusión recibida. Test de tendencia lineal, $p < 0,001$. TL: trombolisis. ACTP1^a: angioplastia primaria.

En cuanto a la mortalidad a largo plazo, no se objetivaron diferencias significativas a lo largo del estudio en las tasas de incidencia tras el alta (*Tabla 26*).

Tabla 26. Tasas de incidencia de mortalidad tras el alta (por 100 pacientes/año) e intervalo de confianza del 95%

	Enero 1.998 a Noviembre 2.001 (n = 223)	Diciembre 2.001 a Enero 2.006 (n = 227)	Febrero 2.006 a Marzo 2.010 (n = 170)	Abril 2.010 a Marzo 2.014 (n = 111)	P tendenc
Mortalidad tras alta	4,1 (3,7-4,6)	3,8 (3,3-4,3)	3,6 (3,1-4,2)	4,0 (3,1-5,0)	0,378

Los valores corresponden a porcentajes. P tendenc: P para test de tendencia lineal.

Tanto la TL como la ACTP1^a presentaron mayor supervivencia durante el seguimiento comparadas con la no reperfusión, especialmente la ACTP1^a, tal y como se puede objetivar en la curva de Kaplan-Meier mostrada en la *Figura 22*.

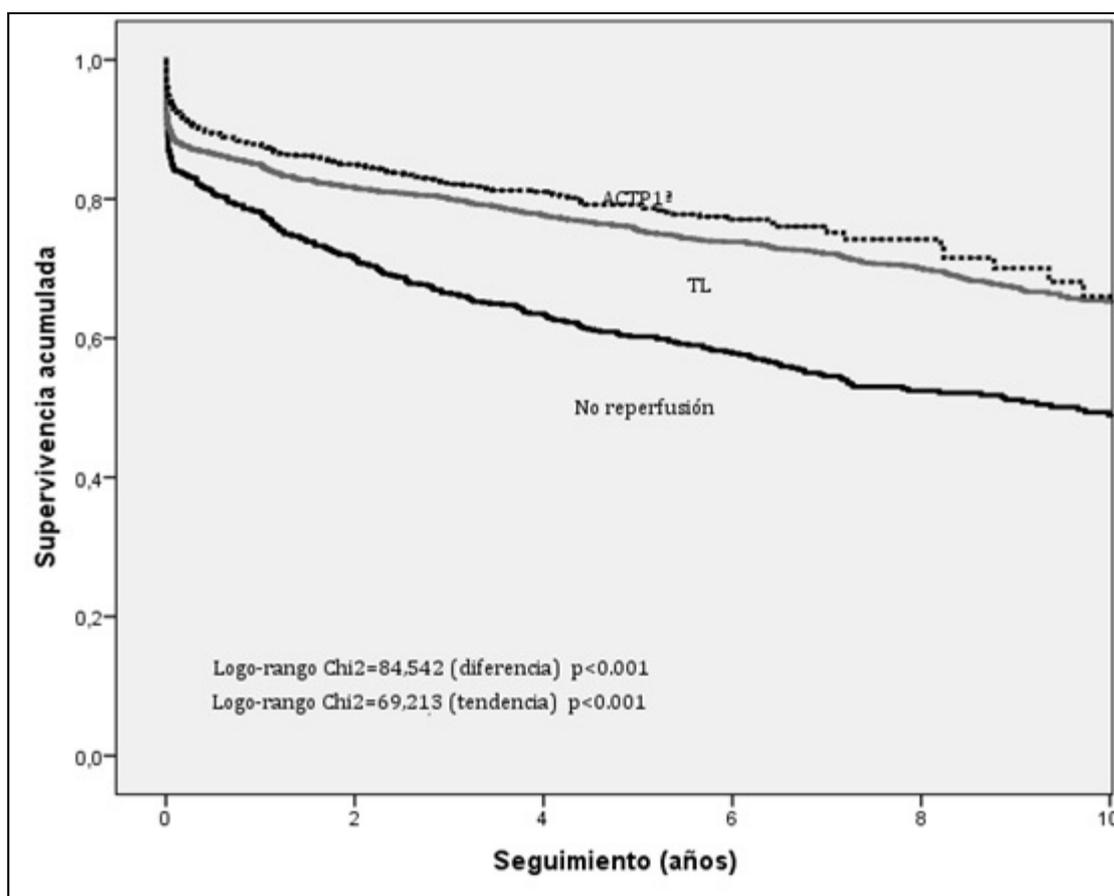


Figura 22. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier atendiendo a la realización de trombolisis (TL), angioplastia primaria (ACTP1^a) y no reperfusión.

5.5. PREDICTORES DE REPERFUSIÓN

En la *Tabla 27* se detallan las variables que se asociaron con la realización de reperfusión coronaria en la regresión logística multivariable. Tras el análisis se objetivaron cinco factores relacionados con la no realización de reperfusión: el antecedente de cardiopatía isquémica, la presencia de ictus previo, el antecedente de insuficiencia renal crónica, la presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso y un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso. Por otro lado, dos factores se asociaron con la realización de la reperfusión: la presencia de tabaquismo activo y los niveles más elevados de CKMB.

5.6. PREDICTORES DE MORTALIDAD

En la *Tabla 28* se presentan los resultados del análisis de regresión logística binaria para determinar los predictores de mortalidad intrahospitalaria. La edad, el sexo femenino, la EPOC, la hiperglucemia al ingreso, la insuficiencia cardiaca al ingreso y los valores aumentados de CKMB resultaron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria. Por otro lado, las cifras elevadas de TA al ingreso, la FEVI mayor del 50% y la realización de reperfusión se asociaron de manera independiente a la disminución de la mortalidad intrahospitalaria.

Los predictores de mortalidad tras el alta a largo plazo obtenidos mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox se presentan en la *Tabla 29*. A largo plazo, resultaron predictores independientes de mortalidad la edad, el sexo femenino, la presencia de insuficiencia renal crónica, el antecedente de neoplasia, la EPOC, el antecedente de ictus, el aumento de la FC al ingreso, la hiperglucemia

al ingreso y la presencia de IC al ingreso. Las cifras elevadas de TA al ingreso, la FEVI mayor del 50% y la realización de reperfusión también se asociaron de manera independiente a la disminución de la mortalidad a largo plazo.

Tabla 27. Modelo de regresión logística binaria para predictores de reperfusión

	OR, IC 95% †	P †	OR, IC 95%	p
Edad	0,974 (0,968 - 0,981)	< 0,001		
Sexo femenino	0,661 (0,551 - 0,792)	< 0,001		
HTA	0,843 (0,715 - 0,994)	0,043		
Diabetes mellitus	0,795 (0,671 - 0,941)	0,008		
Dislipemia	1,043 (0,878 - 1,239)	0,629		
Tabaquismo	1,941 (1,626 - 2,316)	< 0,001	1,505 (1,233 - 1,838)	< 0,001
C. I. previa	0,653 (0,554 - 0,770)	< 0,001	0,789 (0,654 - 0,953)	0,014
I.C. previa	0,460 (0,371 - 0,569)	< 0,001		
ACV previo	0,565 (0,429 - 0,743)	< 0,001	0,710 (0,512 - 0,985)	0,041
Arteriop. periférica	0,736 (0,549 - 0,987)	0,041		
FA previa	0,630 (0,405 - 0,978)	0,040		
IRC	0,401 (0,297 - 0,541)	< 0,001	0,593 (0,411 - 0,854)	0,005
EPOC	0,799 (0,607 - 1,051)	0,108		
Neoplasia	0,616 (0,437 - 0,869)	0,006		
Tiempo Stmas - Ingr	0,997 (0,988 - 1,005)	0,441	0,221 (0,171 - 0,284)	< 0,001
Killip >I ingreso	0,491 (0,405 - 0,596)	< 0,001	0,541 (0,425 - 0,688)	< 0,001
FC al ingreso **	0,992 (0,989 - 0,995)	< 0,001		
TAS al ingreso **	1,000 (0,997 - 1,002)	0,782		
Glucemia al ingreso **	0,999 (0,998 - 1,000)	0,004		
CKMB **	3,266 (2,695 - 3,959)	< 0,001	3,465 (2,800 - 4,287)	< 0,001
BRIHH al ingreso	0,708 (0,510 - 0,983)	0,039		

† Modelo no ajustado.

** Variables que han sido transformadas mediante el logaritmo de base decimal.

El modelo multivariado presenta sólo los predictores independientes. Se ha realizado con pasos hacia atrás y estadístico de Verosimilitud. Ajustado por edad, género, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, fumador activo, dislipemia, diabetes), comorbilidad previa (insuficiencia cardiaca previa, fibrilación auricular previa, enfermedad renal previa, cáncer previo, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, accidente cerebrovascular previo, infarto de miocardio previo y revascularización coronaria previa), situación al ingreso y durante su estancia (tiempo hasta el ingreso, glucemia al ingreso, frecuencia cardiaca al ingreso, presión sistólica la ingreso, clase Killip al ingreso, pico de CK-MB y bloqueo de rama izquierda del haz de His).

HTA: hipertensión arterial. C.I. previa: cardiopatía isquémica previa. IC. previa: insuficiencia cardiaca previa. ACV previo: accidente cerebrovascular previo. Artp. perif: arteriopatía periférica. FA: fibrilación auricular. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tiempo Stomas-Ingr: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso. FC: Frecuencia cardiaca. TAS: Tensión arterial sistólica. CKMB: fracción MB de la creatincinasa. BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His.

Test de Hosmer-Lemeshow Chi2=12,59, p=0,13. Estadístico C del modelo = 0,74, IC 95% 0,72-0,76.

Tabla 28. Modelo de regresión logística binaria para mortalidad intrahospitalaria

	OR, IC 95%	P
Edad	1,044 (1,025 - 1,063)	<0,001
Sexo femenino	1,574 (1,099 - 2,256)	0,013
HTA	1,040 (0,741 - 1,460)	0,819
Diabetes mellitus	0,857 (0,564 - 1,303)	0,471
Dislipemia	0,920 (0,644 - 1,312)	0,644
Tabaquismo	0,999 (0,642 - 1,554)	0,997
C.I. previa	1,005 (0,674 - 1,500)	0,457
I.C. previa	1,135 (0,813 - 1,585)	0,979
ACV	0,789 (0,467 - 1,335)	0,377
Arteriop. periférica	1,091 (0,645 - 1,843)	0,746
FA previa	1,018 (0,501 - 2,068)	0,961
IRC	1,487 (0,927 - 2,384)	0,100
EPOC	1,762 (1,128 - 2,752)	0,013
Neoplasia	0,728 (0,395 - 1,343)	0,310
Tiempo al ingreso *	0,845 (0,567 - 1,258)	0,406
Killip >I ingreso	2,301 (1,619 - 3,268)	<0,001
FC al ingreso *	2,418 (0,719 - 8,132)	0,153
TAS al ingreso *	0,005 (0,001 - 0,019)	<0,001
Glucemia al ingreso *	10,734 (3,575 - 32,225)	<0,001
CKMB *	1,619 (1,100 - 2,383)	0,015
FEVI	0,47 (0,024 - 0,093)	<0,001
Reperusión	0,459 (0,298 - 0,706)	<0,001

*Variables que han sido transformadas con el logaritmo de base decimal.

HTA: hipertensión arterial. C.I. previa: cardiopatía isquémica previa. IC. previa: insuficiencia cardiaca previa. ACV previo: accidente cerebrovascular previo. Artp. perif: arteriopatía periférica. FA: fibrilación auricular. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FC: Frecuencia cardiaca. TAS: tensión arterial sistólica. CKMB: fracción MB de la creatinina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Test de Hosmer-Lemeshow Chi²=12,0, p=0,15. Estadístico C del modelo = 0,93, IC 95% 0,91-0,94.

Tabla 29. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad tras el alta a largo plazo

	HR, IC 95%	P
Edad	1,064 (1,056 - 1,072)	< 0,001
Sexo femenino	1,244 (1,072 - 1,444)	0,004
HTA	1,081 (0,938 - 1,245)	0,283
Diabetes mellitus	0,989 (0,838 - 1,167)	0,895
Dislipemia	0,908 (0,785 - 1,051)	0,196
Tabaquismo	1,004 (0,841 - 1,199)	0,963
C.I. previa	1,085 (0,950 - 1,240)	0,228
I.C. previa	1,116 (0,937 - 1,328)	0,218
ACV	1,302 (1,066 - 1,589)	0,010
Arteriop. periférica	1,206 (0,972 - 1,496)	0,089
FA previa	0,978 (0,733 - 1,305)	0,880
IRC	1,569 (1,265 - 1,946)	< 0,001
EPOC	1,770 (1,470 - 2,131)	< 0,001
Neoplasia	1,757 (1,410 - 2,189)	< 0,001
Tiempo al ingreso *	1,084 (0,919 - 1,280)	0,339
Killip >I ingreso	1,880 (1,599 - 2,210)	< 0,001
FC al ingreso *	2,375 (1,381 - 4,086)	0,002
TAS al ingreso *	0,187 (0,111 - 0,315)	< 0,001
Glucemia al ingreso *	2,171 (1,376 - 3,426)	0,001
CKMB *	1,092 (0,936 - 1,274)	0,264
FEVI	0,438 (0,376 - 0,509)	< 0,001
Reperusión	0,765 (0,646 - 0,906)	0,002

* Variables que han sido transformadas con el logaritmo de base decimal.

HTA: hipertensión arterial. C.I. previa: cardiopatía isquémica previa. IC. previa: insuficiencia cardiaca previa. ACV previo: accidente cerebrovascular previo. Artp. perif: arteriopatía periférica. FA: fibrilación auricular. IRC: insuficiencia renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FC: Frecuencia cardiaca. TAS: tensión arterial sistólica. CKMB: fracción MB de la creatinina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos objetivado que nuestra población se caracteriza por alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (especialmente de hipertensión arterial y diabetes mellitus) y de comorbilidades, así como un aumento en los últimos años. Además, durante nuestro estudio, se pudo observar un aumento progresivo del tratamiento de reperfusión, sobre todo a expensas de la reperfusión mecánica mediante ACTP1^a, así como también aumentó la prescripción de tratamientos farmacológicos basados en la evidencia. Todo ello, se vio reflejado en una disminución de la mortalidad intrahospitalaria.

De forma similar a lo que está sucediendo en otros países desarrollados, a lo largo del estudio se observó una disminución del número de casos de IMEST (18, 29-31, 233-236). El número de pacientes con IMEST observado en este estudio resulta coherente y similar a las estimaciones de incidencia en nuestro medio de otros autores (182-185, 237, 238). Además, en nuestro caso, pensamos un factor a tener en cuenta en la disminución del número de casos es la apertura de un nuevo centro hospitalario en el año 2.011 con UC (Hospital Los Arcos), con la consiguiente reducción del cupo original dependiente de nuestra área de salud.

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

La edad de nuestra población, se encuentra en concordancia con estudios previos (233, 238-243) que establecieron edades entre 65 y 68 años, siendo discretamente superior a los 64 años objetivada en el registro nacional ARIAM entre los años 2.010 y 2.013 (182-185), e inferior a los 70 años de varios estudios europeos (244-246). Al igual que en otros estudios, no se observó una tendencia temporal clara en cuanto a la edad (233, 235). La edad es el factor clínico que más impacto tiene sobre el pronóstico de los

pacientes con IMEST, pues el aumento de la edad se asocia no sólo a un aumento exponencial de la mortalidad tanto en fase aguda como tardía (247-250), sino que también se asocia a una menor revascularización (233, 248, 251, 252). En nuestro estudio, la edad resultó ser predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y durante el seguimiento, pero no de reperfusión.

La mayor proporción de varones entre los pacientes con IMEST es una constante a nivel mundial. Dependiendo de las series, se encuentran cifras similares a las obtenidas en nuestro estudio (224, 240, 241, 243, 253, 254) o cifras de varones entre 60-65% (245, 255-257), tratándose en estos casos de estudios en los que no sólo se valoraron pacientes con IMEST en las unidades coronarias, sino ingresados en todos los servicios de los hospitales. La proporción de sexo femenino es importante porque tras un IMEST las mujeres presentan tasas de mortalidad a corto y largo plazo superiores a los varones, resultando el sexo femenino predictor de mortalidad (249, 250, 258-260), lo cual concuerda con nuestros resultados. Por otro lado, la diferencia de edad entre hombres y mujeres, con una edad mayor del sexo femenino de 8 años respecto a los varones también es concordante con estudios previos (240, 258, 259, 261, 262).

Nuestras tasas de hipertensión arterial son elevadas y superiores a las objetivadas en los cortes del registro ARIAM entre 2.010 y 2.013, (182-185), del estudio DIOCLES (224), de otros estudios europeos (32, 233, 241, 243, 245, 246, 263) y únicamente similares a las de un estudio estadounidense (264), que presentó, además, cifras de diabetes similares a las nuestras. No sólo es preocupante la alta proporción de pacientes hipertensos, sino que además, y de forma similar a lo que ocurre en otros países tanto en Europa como en Estados Unidos (32, 233, 241, 244, 246, 265), a pesar de las medidas de control, la proporción de pacientes hipertensos se ha incrementado en los últimos años.

La proporción de pacientes con diabetes mellitus en nuestro estudio resultó especialmente elevada. En la mayoría de los estudios no españoles (52, 233, 240, 241, 253) la proporción de pacientes diabéticos con IMEST se encuentra por debajo del 25%, mientras que es superior al 25% en la mayoría de los estudios españoles (54, 224, 238, 266). Además, la diabetes mellitus es mucho más frecuente en ciertas zonas como Canarias, Levante y Sur de España, alcanzando cifras similares al 34% del presente estudio, y considerablemente superior a las cifras en torno al 20-24% de los estudios comparados; de hecho, nuestro grupo de trabajo describió hace 20 años en nuestra región una proporción de diabéticos en torno al 32% (267). Además, es destacable no sólo la alta tasa de diabéticos en nuestra población, sino que como sucede en los últimos años tanto a nivel nacional (54), como europeo (233, 243, 246) como en otros continentes (30, 260, 265), la prevalencia está aumentando de forma rápida, en parte debido a los cambios en los hábitos de vida tales como el sedentarismo, a la globalización de la dieta occidental y a la mayor esperanza de vida de la población (17, 268).

Otro de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, asociado especialmente al desarrollo de CI, es la dislipemia. La prevalencia de la dislipemia en España en el contexto del IMEST se encuentra en torno al 45-65% según las series (269-272), lo que supone una alta prevalencia en la población española, sobre todo teniendo implicación cuando se asocia a otros factores de riesgo (269). Según lo dicho, la proporción de pacientes dislipémicos objetivada en nuestro estudio es superior a la de otros países (246, 260, 265), similar a la del registro GRACE (32, 233), discretamente inferior a la objetivada en otros estudios nacionales (54, 224, 238) e internacionales con un 40% en el estudio europeo de Schiele et al (243), en el registro francés FAST-MI (241) y un 42% en el estudio canadiense de Ko et al (273) y francamente inferior al 57%

objetivado en Suiza (263). Sin embargo, a pesar de la disparidad de cifras en cuanto a la prevalencia de la dislipemia a nivel mundial, y al igual que se observa en nuestra población, en los últimos años se ha objetivado un incremento en las cifras de pacientes dislipémicos con IMEST (182-185, 233, 241, 246, 260), probablemente secundario a la epidemia de sedentarismo y obesidad instaurada en la sociedad en los últimos años (274).

Aunque el tabaquismo disminuye en los países industrializados, varios estudios describen la existencia de un hábito tabáquico en España en paciente con IMEST entre el 40-45% según las series (182-185, 224, 238, 266), similar a la nuestra, lo cual contrasta con cifras inferiores a nivel europeo (241, 245, 253, 275) y mundial (32, 233, 260, 273), siendo únicamente similares a la serie publicada por Schiele et al realizada en Europa con un 40% (243) y al estudio de Kook et al en Corea con un 45% (265). Hay diversos factores que pueden explicar estas diferencias, como que las políticas sanitarias de prohibición del consumo de tabaco en centros de trabajo han sido intervenciones eficaces para reducir el hábito tabáquico, pero que en España no se pusieron en marcha hasta 2.006 (276) y que otras acciones como los programas para dejar de fumar se han aplicado también menos en España. No obstante, aunque es cierto que en nuestros pacientes la tendencia en la proporción de fumadores es al alza, y es concordante con lo que sucede en otros países europeos similares, habría que destacar que esa tendencia no es lineal, sino que el salto cuantitativamente más importante en el aumento de fumadores tuvo lugar antes de la entrada en vigor de la ley de 2006, y tras ella, y sobre todo tras la ley de 2011 (276, 277), el incremento de fumadores se ha frenado.

Numerosos estudios demuestran que el fumador activo que experimenta un IMEST tiene mejor pronóstico, lo que se conoce como paradoja del fumador (278). Se sabe que fumar tabaco produce varios efectos fisiopatológicos tales como disfunción

endotelial, vasoconstricción, activación plaquetaria, se promueven estados crónicos de inflamación, aumentan los niveles circulantes en sangre de fibrinógeno y de factor tisular, además de producir cambios en el ADN (279-283). Según Braunwald, el hecho de que el tabaquismo prediga mejores resultados, no se debe a beneficio directo del tabaco, sino a que los pacientes fumadores tienen más posibilidades de recibir tratamiento de reperfusión por el hecho de ser más jóvenes, tener menos comorbilidades y menos enfermedad coronaria avanzada (284). En nuestro estudio, el tabaquismo resultó predictor independiente de reperfusión.

La proporción de pacientes con antecedente de infarto previo en la mayoría de series oscila entre el 20% y el 40% (32, 245, 264, 285-288), cifras superiores a las objetivadas en nuestra población (17%), mientras que tanto en el estudio DIOCLES (224) como en los cortes del registro ARIAM (182-185) se objetivaron cifras cercanas al 10% (probablemente en relación a una población con menores comorbilidades).

El antecedente de CI previa se ha evaluado en otros estudios (233, 286, 289, 290), de forma que estos pacientes presentan mayor riesgo de eventos adversos tanto a corto plazo como en el seguimiento (286, 287, 291), y reciben tratamiento de reperfusión en menor proporción (286). Sin embargo, en nuestro estudio, el antecedente de CI previa no fue predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria ni a largo plazo, aunque sí que resultó predictor de no reperfusión. Eagle et al explicaron esta paradoja argumentando que posiblemente se deba a que sea difícil de discernir si las alteraciones objetivadas en el segmento ST son nuevas o no (233).

El antecedente de ACV ya se ha valorado en estudios previos (252, 292-296), considerándose como predictor de mortalidad a largo plazo (292, 293, 295) y de no reperusión (252, 295, 296), lo que concuerda con nuestros resultados.

En pacientes con IMEST, la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC), muestra una prevalencia desde el 3% (233, 241, 254, 259) al 10% (30, 246, 258, 260, 264, 297); nuestra población se encuentra, especialmente en los últimos años, más cercana al límite alto. La variabilidad entre estudios probablemente guarde relación con restricciones y limitaciones en la selección de pacientes en las primeras series citadas, aquellas que muestran prevalencias más bajas. Por otro lado, al igual que en otros estudios (30, 246, 260, 264), en los últimos años se ha objetivado un aumento en las tasas de estos pacientes con IRC. En la relación entre la IRC y los resultados adversos objetivados en pacientes con IMEST intervienen varios factores. En primer lugar, la IRC no sólo se encuentra asociada frecuentemente a otras comorbilidades importantes como la diabetes mellitus o la hipertensión, sino que se asocia a un amplio abanico de alteraciones metabólicas incluyendo hiperlipidemia (298), elevación de los niveles de lipoproteína A (299, 300), hiperhomocisteinemia (301), hipercoagulabilidad (302), aumento del estrés oxidativo (303) e hiperreninemia (304), factores que podrían explicar la alta incidencia de enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad renal (305). En segundo lugar, en los pacientes con IRC que presentan un IMEST la dificultad diagnóstica puede verse incrementada pues las manifestaciones clínicas de los SCA con frecuencia son atípicas y porque además las concentraciones séricas de troponinas a menudo están elevadas en estos pacientes (306). Además, el tratamiento del IMEST en pacientes con IRC es particularmente problemático, para empezar porque, tradicionalmente, los pacientes con enfermedad renal avanzada y aquellos en tratamiento con diálisis no han sido incluidos

en ensayos clínicos randomizados de cara a valorar tratamientos médicos ni estrategias de reperfusión, por lo que sobre todo, se dispone de datos procedentes de estudios observacionales (307). En base a diferentes estudios, se ha demostrado que los pacientes con IRC e IMEST reciben en menor proporción aspirina (308-311), otros antitrombóticos (311), betabloqueantes (308-311), IECAS y estatinas (308, 311) y tratamiento de reperfusión (305-307, 312). Este último aspecto es sumamente importante, ya que los pacientes con IRC al no recibir tratamiento invasivo se produce un infradiagnóstico de la enfermedad coronaria y menores tasas de revascularización futuras. Además, los pacientes con IRC son más propensos a presentar complicaciones hemorrágicas, por lo que estos pacientes deben ser tratados con precaución al utilizar fármacos antitrombóticos (306).

Por todo ello, los pacientes con IRC tienen un mayor riesgo y peores resultados tras sufrir un IMEST, tal y como ha sido demostrado en varios estudios (285, 306, 307, 309, 310, 313), además de haberse demostrado que la IRC en pacientes con IMEST es predictor independiente de mortalidad a largo plazo (249, 285, 310, 314, 315) y predictor de no reperfusión (233, 251, 252, 305), tal y como se pudo objetivar en nuestro estudio.

Es destacable que la proporción de pacientes con EPOC objetivada en los estudios americanos de Kolte et al (260) y en el de Krumholz et al (264) es cercana al 20%, considerablemente más alta que la observada en nuestra población (en torno al 9%). De forma paralela a lo observado respecto al tabaquismo, en aquellos países donde las políticas antitabaco han sido más restrictivas, se observa una reducción progresiva de las cifras de EPOC, como es el caso de determinados países de Europa en la serie de Schiele et al (243) o en la serie americana de Kolte et al (260), mientras que tanto en la

serie de Krumholz, como en nuestra serie y como en otros países del área mediterránea (241, 246), la proporción de pacientes con EPOC sigue aumentando.

Se sabe además, que los pacientes con EPOC presentan un aumento significativo del riesgo de eventos adversos y de reingresos por recurrencia del infarto, necesidad de nuevas revascularizaciones, insuficiencia cardíaca y exacerbaciones de su EPOC (316), lo que conlleva un aumento significativo en la mortalidad que ha sido demostrado en varios estudios previos, resultando, al igual que en nuestro estudio, que la EPOC en pacientes con IMEST resulta predictor independiente de mortalidad tanto a corto como largo plazo (317-322).

Resulta llamativo el incremento progresivo en los últimos años de la proporción de pacientes con neoplasias, tanto en nuestra población como en otras series internacionales (241, 246, 254, 323). Además en nuestro estudio la presencia de neoplasia resultó predictor independiente de mortalidad a largo plazo.

El factor evolutivo más importante para determinar el pronóstico a corto y largo plazo del IMEST (324, 325) es la aparición de signos de insuficiencia cardíaca izquierda, independientemente de que sean evidenciados en la exploración física (38, 326-328), radiológica (326, 327, 329), hemodinámica (326, 330) o ecocardiográfica (247). Sin embargo, sería importante distinguir entre dos tipos de IC: la que aparece al ingreso y aquella que aparece durante la evolución. Esta clasificación se basa en procesos fisiopatológicos diferentes, ya que la IC al ingreso está relacionada con una edad más avanzada y mayor prevalencia de comorbilidades y de factores de riesgo cardiovascular (331, 332), mientras que la IC que aparece durante la estancia hospitalaria se ha relacionado con el tamaño del IMEST y/o aparición de

complicaciones mecánicas, tal y como ha comunicado recientemente nuestro grupo de trabajo (333).

Varios estudios, incluido el nuestro, han demostrado que la IC al ingreso es predictor de mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo, además de predictor de no reperfusión, y que estos pacientes reciben en menor proporción tratamientos recomendados basados en la evidencia como aspirina, estatinas, betabloqueantes y tratamiento con TL y ACTP1^a (334, 335).

La frecuencia cardíaca es otro indicador pronóstico importante puesto que traduce la activación del sistema nervioso simpático como consecuencia del tamaño del infarto (291). Tanto en estudios previos (291, 336, 337), como en nuestro estudio, la frecuencia cardíaca elevada al ingreso resultó predictor independiente de mortalidad a largo plazo. Por otro lado, no es sorprendente como se demostró en nuestro estudio, que la hipotensión al ingreso se asocia a resultados desfavorables (243, 291, 338) dado que se encuentra asociada a un estado de hipoperfusión tisular.

Se ha descrito la asociación entre hiperglucemia aguda y resultados adversos en pacientes con IMEST, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos (339-342), demostrando que la hiperglucemia está asociada a mayores cifras de mortalidad, mayor tamaño del infarto y peor FEVI. En los últimos años, varios estudios han puesto de relieve que la hiperglucemia al ingreso es un predictor independiente respecto a la evolución clínica intrahospitalaria y a largo plazo en pacientes con IMEST, independientemente de que sean diabéticos o no (339, 340, 343-347). En nuestro estudio, la glucemia elevada al ingreso se relacionó con mayor mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento; esto probablemente es

debido a que se relaciona con una mayor situación de estrés provocada por una mayor extensión del infarto y mayor presencia de IC.

Respecto al tratamiento médico recibido por los pacientes, se observó un claro aumento tanto de la prescripción de fármacos recomendado por las guías de práctica clínica (10, 11), tanto al ingreso como al alta, especialmente el tratamiento con estatinas experimentó un incremento de prescripción al alta desde el 50,2% hasta el 98,9%. Por otro lado, las cifras de tratamiento médico tanto al ingreso como al alta son superiores a los estudios españoles PRIAMHO (348, 349) y MASCARA (270), al suizo de Radovanovic et al (263) y superponibles a la serie nacional de Barrabés et al (224) e internacionales como la serie francesa de Hanssen et al (253) y la de Schiele et al (243) o las americanas de Roger et al (350) o la de O'brien et al (351).

6.2 REPERFUSIÓN EN EL IMEST

En cuanto al tratamiento de reperfusión, consideramos relevantes varios hallazgos destacables. En primer lugar, en los últimos años, y de forma similar a los que sucede a nivel mundial (51, 224, 233, 241, 253, 352), se objetivó un aumento progresivo del uso del tratamiento de reperfusión, pues a lo largo de los 16 años, la reperfusión aumentó un 10,1%, de forma que en el último periodo en nuestra área se realizó tratamiento de reperfusión a más de las tres cuartas partes de los pacientes con IMEST, en concordancia con otros estudios (224, 233, 241, 253). En segundo lugar, se evidenció un uso más extendido de la ACTP1^a en detrimento de la TL (32, 52, 225, 233, 244, 246, 253, 352), probablemente debido tanto a las recomendaciones de las guías clínicas (10, 11) como a la puesta en marcha en el año 2001 de la sala de hemodinámica del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia (206) y en 2005 la apertura de la sala de hemodinámica en el Hospital Santa María del Rosell y su posterior desarrollo en el Hospital Santa Lucía a partir del año 2.011.

Un 21 % de los pacientes no recibió tratamiento de reperfusión, tasa menor a la comunicada en estudios multicéntricos (32, 52, 228, 233, 352-355) cuyas tasas de no reperfusión oscilan entre 30-37% y mayor respecto al 17% del estudio español DIOCLES (224), donde los pacientes presentaron tasas menores de comorbilidades. No obstante, puesto que actualmente existen pocos estudios multicéntricos que incluyan pacientes hasta 2.014, no podemos comparar el 14,6% de no reperfundidos en nuestra población en el último periodo del estudio (2.010-2.014); sin embargo, es posible, aunque especulativo, dadas las tendencias internacionales, que nuestra cifra pueda ser superior.

La finalidad del tratamiento de reperfusión es la recanalización de la arteria coronaria relacionada con el infarto para limitar el tamaño de éste y mejorar el pronóstico (12). Se ha demostrado con suficiente evidencia que la reperfusión precoz en los pacientes con IMEST disminuye la mortalidad (32, 52, 228, 233, 241, 271). De ahí, que el retraso en la aplicación de la reperfusión sea uno de los factores más importantes a tener en cuenta (10, 11).

Durante los años en que se realizó el estudio, se objetivó una mediana de tiempo de retraso de 110 minutos desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico, cifra menor que la comunicada en otros estudios, entre 120 y 150 minutos (228, 233, 271), y susceptiblemente mayor que los 89 minutos de un estudio americano (356) cuya población se caracterizó, frente al nuestro, por bajas tasas de comorbilidad, fundamentalmente diabetes y neoplasias.

Aunque el retraso prehospitalario se redujo a lo largo del estudio un 16% (de 108 a 90 minutos), entre 2.001 y 2.010 se objetivó un incremento hasta 120 minutos, siendo el incremento más marcado en los varones. Es significativo que este mismo hallazgo aparezca de manera exacta en el estudio de Eagle et al (233). Este aumento del retraso prehospitalario podría ser consecuencia de las pocas campañas realizadas en nuestro país enfocadas a la reducción de los tiempos de llamada para solicitar asistencia ante un episodio de dolor torácico; recientemente, Faranoff et al (357) han publicado una campaña dirigida a los pacientes informando sobre los SCA (*ver anexo 3*). Al igual que en diferentes estudios (240, 258, 259, 261, 262, 275, 358, 359), en nuestra población las mujeres presentaron mayor retraso prehospitalario que los hombres, lo que podría justificar, al igual que en otras ocasiones (240, 258, 259, 261, 262, 275, 358, 359), que las mujeres recibieran en menor proporción tratamiento de reperfusión.

No obstante, centrándonos en los últimos años del estudio, la mediana de retraso prehospitalario objetivada en nuestra población (90 minutos) es similar al objetivado en el estudio DIOCLES (224) y mayor que los 74 minutos objetivados en 2 estudios franceses basados en el registro FAST-MI (241, 253), cuya población presentó menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

Actualmente se recomienda (10, 11) que la aplicación de la TL tenga lugar con un intervalo de tiempo desde el primer contacto médico hasta la realización de la misma (TPA) de 30 minutos, mientras que el tiempo recomendado entre el primer contacto médico y la realización de la ACTP1^a (TPB) es de 90 minutos.

Durante el estudio, la mediana de TPA se redujo casi un 48%, de forma que, a fecha del último periodo, el TPA de nuestra población (mediana de 20 minutos) resultó similar a los 22 minutos del estudio de Hanssen et al (253) y menor que los 40 minutos del estudio DIOCLES (224).

En cuanto a las cifras de TPB, entre 1.998 y 2.014, se objetivó una reducción progresiva, en relación con las recomendaciones de las guías de práctica clínica (10, 11), el desarrollo y mejora de las redes asistencias en nuestra región y la puesta en marcha de las diferentes salas de hemodinámica, de forma que entre 2.010 y 2.014 se consiguió una mediana de TPB de 90 minutos, resultando mayor que las cifras de los estudios con medianas comprendidas entre 70-80 minutos y menores que las del estudio DIOCLES (224) y la objetivada por Hanssen et al (253) con cifras de TPB entre 110-120 minutos. A pesar de la evidencia que apoya la relación directa entre el aumento del TPB y una mayor mortalidad, la disminución del TPB no se ha asociado con mejora de las cifras de supervivencia, posiblemente porque resulte

difícil demostrar un aumento de la supervivencia en relación con retrasos del TPB expresados en minutos (360).

Por otro lado, las guías de actuación clínica (10, 11) recomiendan la realización de TL de forma extrahospitalaria y traslado inmediato a un hospital de tercer nivel si no existe disponibilidad de realizar ACTP1^a a tiempo. A pesar de esta recomendación, el uso global de la TL extrahospitalaria, aunque progresivo y en aumento, resultó escaso (7%), sobre todo comparado frente a series como el estudio de Schiele et al (243) con cifras de casi un 20%, o el estudio DIOCLES con un 33% (224). Sin embargo, se debería valorar esta cifra no como un dato aislado, sino dependiente directamente de la estructura funcional de las redes asistenciales (361).

La progresiva disponibilidad de las salas de hemodinámica, se relacionó a lo largo del estudio, y de acuerdo con diferentes publicaciones (201, 217-219, 265, 362, 363), con un aumento de los intervencionismos, de forma que a lo largo del estudio, la ACTPR incrementó su uso desde un 9,5% hasta el 39,7%, siendo esta cifra superior al 33% registrado en otras series contemporáneas (224, 273). Además, tal como predicen las guías de práctica clínica (11), cada vez es más frecuente que a los pacientes que hayan recibido TL se les realice intervencionismo coronario en las primeras 24 horas, así como a aquellos pacientes a los que inicialmente no se les realizó tratamiento de reperfusión.

6.3 MORTALIDAD EN EL IMEST

Los resultados de nuestro estudio muestran que la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IMEST ha disminuido en los últimos 16 años, sin que este descenso se haya relacionado con cambios en los factores de riesgo, comorbilidades ni características clínicas de los pacientes. La reducción de la mortalidad intrahospitalaria en los últimos años se ha documentado en diferentes estudios (51, 54, 224, 233, 240, 241, 246, 256, 264, 325, 364-371), relacionándose con un aumento de la prescripción de tratamientos médicos recomendados por las guías clínicas (51, 325, 370, 371), un mayor uso y una mayor precocidad en la aplicación de las terapias de reperfusión miocárdica (233) y con el tratamiento de la enfermedad cardiovascular ya establecida (368, 372).

Sin embargo, la magnitud de la mortalidad es diferente según el tipo de estudio, ya que la mortalidad intrahospitalaria suele ser menor en ensayos clínicos comparada con la de registros y publicaciones de pacientes no incluidos en ensayos. Este hecho probablemente se deba a criterios de inclusión más estrictos y al menor tamaño poblacional de los ensayos clínicos frente a las publicaciones derivadas de registros. Así pues, la mortalidad descrita en pacientes no incluidos en ensayos clínicos, y por tanto más acordes con los pacientes del mundo clínico real, se encuentra entre el 7-9,7% en estudios recientes (30, 50, 51, 241, 365), encontrándose la mortalidad intrahospitalaria de nuestro estudio (7,7%) dentro de dicho rango.

De manera similar a lo sucedido con la mortalidad intrahospitalaria, en los últimos 30 años las cifras de mortalidad a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a un IMEST han disminuido como consecuencia de un mayor uso de la

terapéutica de reperfusión y de tratamientos de profilaxis secundaria (325). No obstante, se han publicado varios estudios (264, 373-375) en los que se ha descrito un aumento paradójico de la mortalidad en el seguimiento a corto y largo plazo relacionado con un aumento de la prevalencia de la insuficiencia cardiaca, principalmente en pacientes de edad más avanzada. En nuestro caso, aunque no se pudo demostrar una disminución de las tasas de incidencia en la mortalidad a largo plazo, pensamos que realmente sí que existe una reducción de la misma, pero queda enmascarada por el mayor tiempo en riesgo en el seguimiento de los pacientes correspondientes a los primeros periodos del estudio respecto a los últimos.

6.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los datos de nuestro estudio han sido obtenidos a partir de un registro en dos Unidades Coronarias en la ciudad de Cartagena. Aunque el número de pacientes incluidos es suficientemente amplio y las poblaciones presentan características basales similares, no se puede asegurar que la muestra sea representativa respecto a la prevalencia de determinados factores de riesgo y/o comorbilidades a las correspondientes a otros hospitales nacionales.

Sólo se incluyeron en el estudio los pacientes con IMEST ingresados en las UC, sin analizar pacientes atendidos en otras áreas, por lo que es posible que estos casos atendidos fuera de las UC no hubieran sido consultados para su ingreso por asociar varias comorbilidades y probablemente edad avanzada y mala calidad de vida.

Durante el estudio, se produjo la apertura de la sala de hemodinámica del Hospital Virgen de la Arrixaca, la incorporación de un nuevo laboratorio de hemodinámica en el Hospital Santa María del Rosell (y su posterior traslado al Hospital Santa Lucía) y la segregación de una parte del área de Salud al abrirse la UCI del Hospital Los Arcos del Mar Menor. Todo ello, ha condicionado ciertas modificaciones en el tamaño de la población atendida y que las terapias al inicio y al final del estudio en los hospitales son diferentes. Sin embargo, las tasas de reperfusión globales son parangonables a centros nacionales e internacionales.

Existe una dificultad en la toma de tiempos de retraso TPA y TPB dado que intervienen entre tres y cinco servicios en la toma de dichos tiempos según los casos (Emergencias, Urgencias, Cardiología, Medicina Intensiva y Hemodinámica). Aún así, los resultados obtenidos son lo suficientemente sólidos como para tener relevancia.

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1-. Los pacientes con IMEST de menos de 12 horas presentan, en los últimos años, un perfil cardiovascular de mayor riesgo y más comorbilidades.
- 2-. En los últimos años se ha objetivado un incremento de la reperusión en los pacientes con IMEST, con un aumento de las tasas de ACTP1^a y con un descenso progresivo en las tasas de TL.
- 3-. Con respecto a los pacientes reperfundidos, aquellos que no reciben reperusión al ingreso se caracterizan por presentar mayor edad, mayor comorbilidad, mayor tiempo de retraso, peor situación clínica al ingreso y por recibir con menor frecuencia tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica.
- 4-. Los pacientes mayores de 75 años y las mujeres se reperfunden en menor proporción, pero ni la edad ni el sexo femenino son predictores independientes de reperusión.
- 5-. El tabaquismo activo y el valor pico de CKMB son variables asociadas a una mayor reperusión. El antecedente de cardiopatía isquémica, el ictus previo, la insuficiencia renal crónica, el retraso prehospitalario y la clase Killip >I al ingreso se asocian a menor realización de tratamiento de reperusión.
- 6-. La realización de reperusión miocárdica se asocia a una mejor supervivencia intrahospitalaria y a largo plazo.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado.



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA

Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña _____ de ____ años de edad y con DNI nº _____, manifiesto que he sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la participación en el Proyecto de Investigación: **“Registro de los pacientes con infarto agudo de miocardio en el hospital universitario Santa Lucía de Cartagena”**.

El presente Proyecto, es un registro observacional de todos los pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos. El registro recogerá antecedentes de los pacientes y todas las incidencias ocurridas a los pacientes con infarto agudo de miocardio durante la fase hospitalaria. Posteriormente se realizará un seguimiento, mediante los registros informatizados del hospital, a través del archivo de historias clínicas, o bien mediante contacto telefónico con los pacientes. La finalidad de nuestro registro es mejorar la asistencia a los pacientes con infarto agudo de miocardio, estudiar sus complicaciones y realizar un seguimiento a largo plazo. Además, el registro contribuirá a la formación del personal que trabaja en el ámbito de los cuidados cardiológicos agudos, para proporcionar mejores estrategias de prevención e intervención así como difundir nuestros datos y compararnos con otros registros nacionales e internacionales.

Al prestar mi colaboración libre y voluntariamente, podré suspenderla en cualquier momento, sin que esto me repercuta en ningún aspecto.

He sido también informado/a de que mis datos personales, serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de Diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en este proyecto para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Cartagena, a ____ de ____ de _____

Firma del pacientes o familiar responsable:

Firma del profesional:

Anexo 2. Hoja de recogida de datos.

Base datos R.I.M: Variables y códigos

Etiqueta

Entrada registro

Hospital **Hosregis** **horasuci** **Diashosp**

0: angina Hospital procedencia Hospital registrado

1 IAM primer registro de este paciente

2, 3, 4, ...etc registro

-Filiación -

9 Ingreso primario por fallo cardiaco (EAP ó shock)

98 ACV hemorrágico por TL o anticoag.

99 Remite de otro centro por complic mecánica

100 Idem 99 por angor post-IAM

101 TSV

102 TV

103 Taponamiento

104 Otras

107 traslado en shock para cateterismo

777 Bloqueo AV

888 Control postACTP

999 Dolor torácico no aclarado

feching (dd.mm.aaaa)

nohistor

apelnom (Nombre apellidos)

tno1

direccion

tno2

edad

Sexo

1 hombre 2 mujer

talla

Peso

Perimetroabdom

Actividad	Ecivil	Profesio	estudios
1 activo	1 Casado	1 No cualific	1 primarios
2 jubilado	2 Soltero	2 labores domesticas	2 medios
3 parado	3 Viudo	3 tec medio/responsabilidad labor	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

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

Colesterol (†) 0 No 1 si conocida 2 si no conocida cifracol

Trat. Cardiovasc. previo

Obesidad 0 No 1 si Antecedentes familiares Cardiopatía Isquémica 0 No 1 si

Comorb	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11 (Otros) especific.
no	IR*	Diálisis	EPOC	Arteriop	cirrosis	≥ 2	neo	neo NR**	Etlismo	Est. Ao		

* Creatinina > 2 mgr/dcl

(≥ 2 enf. De co-morbilidad)

**neo NoResuelta

diabetes 0 no 1 DMNID 2 DMID 3 DM de novo añosdm scoredm

glucingr (glucemia ingre) hbglicos glucemax (valor máximo) Gluce200

nº veces>200 mg

hta 0 No 1 si conocida 2 si no conocida tabaco 0 No 1 si 2 exfumador

-Evento motivo del ingreso y terapéutica reperusión-

inicio (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 Tl 2 ACTP

*0": estando ingresado

*3)tl+ACTP;4)ACTPfallida+tl; 6)Angiografía para

ACTP pero no por vaso permeable: 7)Idem 5 por coronarias normales

excltl* 1 Biológica 2 ECG 3 Retraso 4 Contraind 5 Reperf. Espont. 6 ACTP1ria justnotl 1 si 2 no tiempo (min)

* motivo exclusión trombolisis

cireperf (crit ind reper) 1 si 2 no minactp (min) rescate (ACTP) 0 no 1 si timiactp

- 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 (º en PF) qrsbr (Bloq. Rama) 0 no 1 BCRD 2 BCRI

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

nstdesc (nº 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 (cualq) 0 no 1 si Killipev (máx) Día disfvd (fallo VD) 0 no otro díto es día aparic

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

fa (0 no 1 si)	diafa (de aparición terap)	*	<input type="text"/>	mp (marcapaso) (0 no 1 transit profilact 2 Idem
tsv (0 no 1 si)	diatsv (de aparición)			
tv (0 no 1 si)	diatv (de aparición)			acv <input type="text"/> 0 no 1 isqu. 2 hemorr día acv <input type="text"/>
fv (0 no 1 si)	diafv (de aparición)			accid. Cerbrvasc.

* en caso de FA crónica poner díafa "0"

cisquem 0 no 1 angina 2 re-IAM Compthemorr 0 1 cerebr 2 diges 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...)		alta (alta...)	
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	
Nitritos	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-

picoCK pickMb Troponina eco 0 no 1 si FEeco esppp

espesep 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 balón 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

Holter 0 no 1 si mets Pericardiocenteis 0 no 1 si EEF 0 no 1 si

ateteri 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:

Fecha de Ingreso IAM inicial

Dirección

Teléfono 1

Teléfono 2

Exitus si/no

Opciones	0 sigue vivo / otro dígito es nº de días desde ingreso al exitus
	-1 significa no localizado

Tratamientos al año

AAS	
OTROS antiagregantes	
Ticlopidina	
Clopidogrel	
Inh IIb-IIIa	
β- bloqueo	
IECA	
Estatina o hipolip.	
Nitritos	
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. Cardiaca	3			
Arritmia (TV/FV)	4			
ACV	5			
Otras cardiacas	6			
extracardiacas	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

Anexo 3. Información para los pacientes. Tomado de Faranoff et al (357).

Acute Coronary Syndrome

Acute coronary syndrome (ACS) refers to a group of conditions characterized by poor blood flow to heart muscle.

ACS includes both unstable **angina** (increasing chest pain, or chest pain at rest) and **myocardial infarction** (heart attack). Most cases are caused by a blocked blood vessel in the heart. Because of the blockage, the heart muscle does not get enough blood or oxygen. A Rational Clinical Examination in the November 10, 2015, issue of *JAMA* provides more information on ACS. Patients who already have blocked blood vessels in the heart have especially high risk for ACS.

Other risk factors include

- High blood pressure
- High cholesterol
- Cigarette smoking
- Diabetes
- Increasing age

What Are the Symptoms?

- Pressure-like chest pain
- Pain in the shoulders (one or both), jaw, or back
- Shortness of breath
- Cool, clammy skin
- Nausea
- Lightheadedness

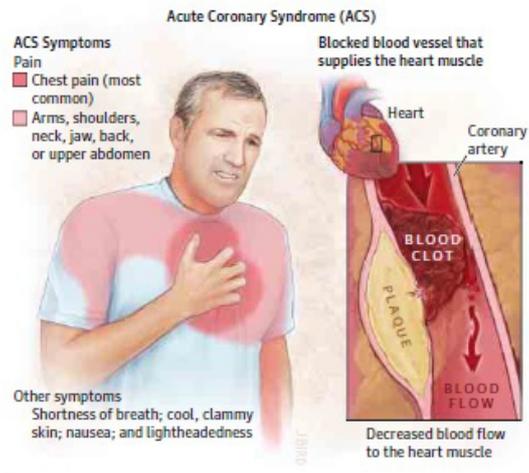
Other conditions can cause these symptoms. But if you do have ACS, you will need emergency treatment. The time between start of symptoms and treatment should be as short as possible. **If you have chest pain, especially if you have 1 or more of the above risk factors, call 911 (In the United States).**

At the hospital, doctors will examine you and take your medical history. They will also check your heart rhythm and do a blood test. This test can show if your heart muscle has been injured.

Based on the results, you might be sent home and asked to see your usual doctor. Or you might be admitted to the hospital for treatment.

How Is ACS Treated?

Treatments include medicines to lower your blood pressure, lower your cholesterol, and keep your blood from clotting. These medicines will be started in the hospital, but you will still need to take them after you go home. You may also need to have **cardiac catheterization**. In this procedure, the doctor injects dye into blood vessels in the heart. This helps show where the vessels are blocked. You might also receive a **coronary stent** at this time. The stent helps keep blocked blood vessels open. However, you might need to have open heart surgery instead.



How Can I Reduce My Risk?

- Eat a healthful diet
- Exercise regularly
- Quit smoking (or don't start)
- Control your blood pressure and cholesterol
- Control your blood sugar if you have diabetes
- Ask your doctor about taking a low-dose aspirin every day

FOR MORE INFORMATION

- National Heart, Lung, and Blood Institute
www.nhlbi.nih.gov/
- American Heart Association
www.heart.org/HEARTORG/
- American College of Cardiology
www.cardiosmart.org

➤ To find this and previous JAMA Patient Pages, go to the Patient Page link on JAMA's website at www.jama.com. Spanish translations are available in the supplemental content tab.

Authors: Alexander C. Faranoff, MD; Jennifer A. Rymer, MD, MBA; Sarah A. Goldstein, MD

Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and none were reported.

Sources: American Heart Association, American College of Cardiology.

The JAMA Patient Page is a public service of JAMA. The information and recommendations appearing on this page are appropriate in most instances, but they are not a substitute for medical diagnosis. For specific information concerning your personal medical condition, JAMA suggests that you consult your physician. This page may be photocopied noncommercially by physicians and other health care professionals to share with patients. To purchase bulk reprints, call 312/464-0776.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España. In: Guindo J, editor. Síndrome Coronario Agudo. Vol 1. 1ª ed. Barcelona: J&C; 2006. p. 1-33.
2. Institute of Medicine. Epidemiology of cardiovascular disease. In: Fuster V, Kelly B, editors. Promoting Cardiovascular health in the developing world: a critical challenge to achieve global health. 1ª ed. Washington: The National Academies Press; 2010. p. 49-105.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3028-34.
4. Dégano I, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(6):472-81.
5. Millard R, Tranter M. Biomarcadores no troponínicos, complementarios, alternativos y presuntos, para el síndrome coronario agudo: nuevos recursos para los futuros instrumentos de cálculo del riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):312-20.
6. Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
7. Yaniv Y, Juhaszova M, Nuss H, Wang S, Zorov D, Lakatta E, et al. Matching ATP supply and demand in mammalian heart: in vivo, in vitro and in silico perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1188:133-42.
8. Baz J, Iñiguez A, García E, Serra A, Macaya C. Tratamiento de reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10(C):12-20.
9. Ortigosa J, Silva L. Estrategias de reperfusión en el infarto agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(1):6-9.
10. Steg P, James S, Atar D, Badano L, Blomstrom-Lundqvist C, Borger M, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
11. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, Casey DJ, Chung M, de Lemos J, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):78-140.
12. Reina A, Maza B, Manzano F. ¿Cuál es el escenario actual de la reperfusión en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST? *CardiCore*. 2011;46(2):49-52.
13. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9.

14. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Greenlund K, Haase N, Hailpern S. Heart disease and stroke statistics. 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):25-146.
15. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown T, Carnethon M, Dai S, De Simone G. Heart disease and stroke statistics. 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
16. Lloyd-Jones D, Larson M, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
17. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):139-44.
18. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Heart disease and stroke statistics. 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):143-52.
19. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. 2013 [updated 14/03/2013; cited 2015 12/12/2015]. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>.
20. Dawber T, Meadors G, Moore FJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-81.
21. Lerner D, Kannel W. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-90.
22. Gordon T, Kannel W, Hjortland M, McNamara P. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978;89(2):157-61.
23. Kannel W. Common electrocardiographic markers for subsequent clinical coronary events. *Circulation*. 1987;75(3 Pt 2):1125-7.
24. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med*. 2004;117(4):219-27.
25. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation*. 2004;110(10):1236-44.
26. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart*. 2006;92(4):453-60.
27. Beaglehole R, Reddy S, Leeder S. Poverty and human development: the global implications of cardiovascular disease. *Circulation*. 2007;116(17):1871-3.

28. Furman M, Dauerman H, Goldberg R, Yarzebski J, Lessard D, Gore J. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1571-80.
29. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Adams R, Berry J, Brown T, et al. Heart disease and stroke statistics. 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):18-209.
30. Yeh R, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J, Go A. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):1892-900.
31. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Heart disease and stroke statistics. 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):188-97.
32. Fox K, Steg P, Eagle K, Goodman S, Anderson FJ, Granger C, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA.* 2007;297(17):1892-900.
33. González R, Alcalá J. Enfermedad isquémica del corazón, epidemiología y prevención. *Rev Fac Med UNAM.* 2010;53(5):35-43.
34. Moran A, Odden M. Tendencias en la mortalidad por infarto de miocardio en España y Estados Unidos: ¿una carrera cuesta abajo o cuesta arriba en el siglo XXI? *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(12):1069-71.
35. Mirzaei M, Truswell A, Taylor R, Leeder S. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart.* 2009;95(9):740-6.
36. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(1):9-12.
37. Teixeira R, Goncalves L, Gersh B. Acute myocardial infarction: historical notes. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1825-34.
38. Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-64.
39. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318(7200):1730-737.
40. Flather M, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81.
41. Domanski M, Exner D, Borkowf C, Geller N, Rosenberg Y, Pfeffer M. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following

acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):598-604.

42. Pfeffer M, McMurray J, Velazquez E, Rouleau J, Køber L, Maggioni A, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906.

43. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.

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

45. Mehta S, Tanguay J, Eikelboom J, Jolly S, Joyner C, Granger C, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.

46. Rosenson R. Pluripotential mechanisms of cardioprotection with HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1(6):411-20.

47. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J.* 2014;35(37):2510-5.

48. Kochanek K, Murphy S, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2013. *NCHS Data Brief.* 2014(178):1-8.

49. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31(8):943-57.

50. McManus D, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg R. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011;124(1):40-7.

51. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L. Association Between Adoption of Evidence-Based Treatment and Survival for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2011;16(305):1677-84.

52. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285-93.

53. Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.

54. García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, et al. Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1136-44.
55. Fox K, Carruthers K, Dunbar D, Graham C, Manning J, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755-64.
56. Marín F, Díaz-Castro O, Ruiz-Nodar J, García B, Sionis A, López J, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):120-6.
57. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H, et al. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(132):1-15.
58. García-Moll X. Fisiopatología de la aterosclerosis. In: Guindo J, editor. *Síndrome Coronario Agudo*. Vol. 1. 1ª ed. Barcelona: J&C; 2006. p. 35-58.
59. Davies M, Woolf N, Robertson W. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J*. 1976;38(7):659-64.
60. DeWood M, Spores J, Notske R, Mouser L, Burroughs R, Golden M, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303(16):897-902.
61. Fuster V, Kovacic J. Acute coronary syndromes: pathology, diagnosis, genetics, prevention, and treatment. *Circ Res*. 2014;114(12):1847-51.
62. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-50.
63. Bardají A, Barrabés J, Sanchís J, Sánchez P. Actualización en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(Supl 1):49-61.
64. Vilariño J, Esper R, Badimón J. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol*. 2004;4(Supl G):13-24.
65. Nabel E, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366(1):54-63.
66. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
67. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-32.
68. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13.

69. Davies M. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-6.
70. Cheitlin M, McAllister H, de Castro C. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA*. 1975;231(9):951-9.
71. Antman E. Infarto de miocardio con elevación del ST: anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. In: Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología*. Vol 2. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1099-122.
72. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Candil J, Bodí V, Barrabés J. Actualización en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(Supl 2):42-9.
73. Andrés E, León M, Cordero A, Magallón Botaya R, Magán P, Luengo E, et al. Factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida asociados a la aparición prematura de infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):527-9.
74. Ghaemmaghami C, Burt D. Acute reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(4):1043-63.
75. Schoen F, Mitchell R. Corazón. In: Kumar V, Abbas A, Collins T, editors. *Patología estructural y funcional*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 529-87.
76. Reimer K, Lowe J, Rasmussen M, Jennings R. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56(5):786-94.
77. Field J. La era de la reperfusión: estrategias para lograr o mantener la permeabilidad coronaria. In: Kern K, editor. *Urgencias cardiovasculares*. Vol. 1. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 143-64.
78. Gómez R, Guía C. Insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico postinfarto. ¿Cómo ha cambiado su enfoque en los últimos años? In: Ochagavía A, Fuset M, Gómez R, editors. *Aspectos prácticos de la atención a la cardiopatía isquémica aguda*. Barcelona: EdikaMed; 2015. p. 71-9.
79. Bosch X, Bórquez E, Verbal F, Sanchís J. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la fase aguda del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl B):15-30.
80. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):105-14.
81. Gunnar R, Passamani E, Bourdillon P, Pitt B, Dixon D, Rapaport E, et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(2):249-92.

82. Thygesen K, Alpert J, White H, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe A, Apple F, et al. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;27(50):2173-95.
83. Sabatine M, Cannon C. Abordaje del paciente con dolor torácico. In: Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología.* Vol. 2. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1088-98.
84. Brieger D, Eagle K, Goodman S, Steg P, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2009;136(Supl 5):461-69.
85. Chaitman B, Hardison R, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120(25):2529-40.
86. Burgess D, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis T, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J.* 2010;31(1):92-9.
87. Sheifer S, Manolio T, Gersh B. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):801-11.
88. Toma M, Fu Y, Ezekowitz J, McAlister F, Westerhout C, Granger C, et al. Does silent myocardial infarction add prognostic value in ST-elevation myocardial infarction patients without a history of prior myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) Trial. *Am Heart J.* 2010;160(4):671-7.
89. Diercks D, Peacock W, Hiestand B, Chen A, Pollack CJ, Kirk J, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* 2006;97(4):437-42.
90. Zimetbaum P, Josephson M. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(10):933-40.
91. López-Sendón J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(6):1273-9.
92. Savage R, Wagner G, Ideker R, Podolsky S, Hackel D. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation.* 1977;55(2):279-85.
93. Horan L, Flowers N, Johnson J. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation.* 1971;43(3):428-36.

94. Jaffe A. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1763-4.
95. Amsterdam E, Kirk J, Bluemke D, Diercks D, Farkouh M, Garvey J, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.
96. Bertrand M, LaBlanche J, Tilmant P, Thieuleux F, Delforge M, Carre A. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65(7):1299-306.
97. Suwaidi J, Hamasaki S, Higano S, Nishimura R, Holmes D, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.
98. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109(21):2518-23.
99. Harris B, Nageh T, Marsden J, Thomas M, Sherwood R. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(6):764-9.
100. Januzzi J, Lewandrowski K, MacGillivray T, Newell J, Kathiresan S, Servoss S, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1518-23.
101. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis J, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2002;121(1):103-11.
102. Miller W, Garratt K, Burritt M, Reeder G, Jaffe A. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2004;125(1):275-80.
103. Weitz J. Hemostasia, trombosis, fibrinólisis y enfermedad cardiovascular. In: Braunwald E, editor. *Tratado de Cardiología*. Vol. 2. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1868-92.
104. Roger H, Collen D. Farmacología de los fibrinolíticos. In: Verheugt F, editor. *Tratamiento de la reperfusión coronaria en la práctica clínica*. 1ª ed. Barcelona: J&C; 2006. p. 1-17.
105. Fletcher A, Alkjaersig N, Smyrniotis F, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians*. 1958;71:287-96.
106. European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1979;301(15):797-802.

107. Anderson H, Willerson J. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(10):703-9.
108. Ali M, Hossain M, Islam M, Arman M, Raju G, Dasgupta P, et al. Aspect of thrombolytic therapy: a review. *Scientific World Journal.* 2014;2014:1-8.
109. Marder V, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status (1). *N Engl J Med.* 1988;318(23):1512-20.
110. Tsang T, Califf R, Stebbins A, Lee K, Cho S, Ross A, et al. Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries. Am J Cardiol.* 1997;79(9):1232-5.
111. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.
112. Boersma E, Maas A, Deckers J, Simoons M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348(9030):771-5.
113. van Zonneveld A, Veerman H, Pannekoek H. Autonomous functions of structural domains on human tissue-type plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(13):4670-4.
114. Kalyan N, Lee S, Wilhelm J, Fu K, Hum W, Rappaport R, et al. Structure-function analysis with tissue-type plasminogen activator. Effect of deletion of NH₂-terminal domains on its biochemical and biological properties. *J Biol Chem.* 1988;263(8):3971-8.
115. Califf R, White H, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong P, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. *GUSTO-I Investigators. Circulation.* 1996;94(6):1233-8.
116. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 1990;336(8707):65-71.
117. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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. *Lancet.* 1992;339(8796):753-70.
118. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(10):673-82.

119. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
120. Holmes DJ, Califf R, Topol E. Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7 Suppl):10-7.
121. Brieger D, Mak K, White H, Kleiman N, Miller D, Vahanian A, et al. Benefit of early sustained reperfusion in patients with prior myocardial infarction (the GUSTO-I trial). Global Utilization of Streptokinase and TPA for occluded arteries. *Am J Cardiol*. 1998;81(3):282-7.
122. Labinaz M, Sketch MJ, Ellis S, Abramowitz B, Stebbins A, Pieper K, et al. Outcome of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass surgery receiving thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 2001;141(3):469-77.
123. GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1118-23.
124. Topol E, Ohman E, Armstrong P, Wilcox R, Skene A, Aylward P, et al. Survival outcomes 1 year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for acute myocardial infarction: results from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Trial. *Circulation*. 2000;102(15):1761-5.
125. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet*. 1995;346(8971):329-36.
126. Keyt B, Paoni N, Refino C, Berleau L, Nguyen H, Chow A, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9):3670-4.
127. ASSENT-2 Investigators, Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong P, Aylward P, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716-22.
128. Chesebro J, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen L, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-54.
129. Anderson J, Karagounis L, Califf R. Metanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78(1):1-8.

130. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329(22):1615-22.
131. Stone G, Grines C, Cox D, Garcia E, Tchong J, Griffin J, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66.
132. Mehta R, Harjai K, Cox D, Stone G, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(10):1739-46.
133. Ross A, Coyne K, Moreyra E, Reiner J, Greenhouse S, Walker P, et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation.* 1998;97(16):1549-56.
134. Berkowitz S, Granger C, Pieper K, Lee K, Gore J, Simoons M, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation.* 1997;95(11):2508-16.
135. Hochman J, Tamis J, Thompson T, Weaver W, White H, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(4):226-32.
136. Mahaffey K, Granger C, Sloan M, Thompson T, Gore J, Weaver W, et al. Risk factors for in-hospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTO-I. *Circulation.* 1998;97(8):757-64.
137. Gore J, Granger C, Simoons M, Sloan M, Weaver W, White H, 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;92(10):2811-8.
138. Brass L, Lichtman J, Wang Y, Gurwitz J, Radford M, Krumholz H. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke.* 2000;31(8):1802-11.
139. de Lemos J, Antman E, Giugliano R, McCabe C, Murphy S, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol.* 2000;85(3):299-304.
140. Estévez R. Estudio de la transferencia directa para angioplastia primaria en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST: efecto en los retrasos temporales y en el pronóstico. [Tesis doctoral]. A Coruña: Universidade da Coruña; 2012.

141. Wijeyesundera H, Vijayaraghavan R, Nallamothe B, Foody J, Krumholz H, Phillips C, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):422-30.
142. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2005;335(26):2758-68.
143. Windecker S, Alfonso F, Collet J, Cremer J, Falk V, Filippatos G, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
144. Bennett J, Dubois C. Percutaneous coronary intervention, a historical perspective looking to the future. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):367-70.
145. Serruys P, Kutryk M, Ong A. Coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2006;354(5):483-95.
146. Kelly D, Gershlick T, Witzendichler B, Guagliumi G, Fahy M, Dangas G, et al. Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J.* 2011;162(4):663-70.
147. Vetovec G. Improving Reperfusion in Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2008;358(6):634-7.
148. Grines C, Browne K, Marco J, Rothbaum D, Stone G, 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;328(10):673-9.
149. GUSTO IIB Angioplasty Substudy Investigators. 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. *N Engl J Med.* 1997;336(23):1621-8.
150. Weaver W, Simes R, Betriu A, Grines C, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997;278(23):2093-8.
151. Nunn C, O'Neill W, Rothbaum D, Stone G, O'Keefe J, Overlie P, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):640-6.
152. Stone G, Grines C, Browne K, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Influence of acute myocardial infarction location on in-hospital and late outcome after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty versus tissue plasminogen activator therapy. *Am J Cardiol.* 1996;78(1):19-25.

153. Saito S, Hosokawa F, Kim K, Tanaka S, Miyake S. Primary stent implantation without coumadin in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(1):74-81.
154. Stone G, Brodie B, Griffin J, Costantini C, Morice M, St Goar F, et al. Clinical and angiographic follow-Up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation.* 1999;99(12):1548-54.
155. Grines C, Cox D, Stone G, Garcia E, Mattos L, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1949-56.
156. Nordmann A, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;12(2):1-35.
157. Andersen H, Nielsen T, 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;349(8):733-42.
158. Thune J, Hoefsten D, Lindholm M, Mortensen L, Andersen H, Nielsen T, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation.* 2005;112(13):2017-21.
159. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J.* 2008;29(10):1259-66.
160. Widimsky P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko 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;24(1):94-104.
161. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J.* 2007;28(6):679-84.
162. Le May M, Labinaz M, Davies R, Marquis J, Laramée L, O'Brien E, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(4):985-91.
163. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;343(6):385-91.

164. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Nerverve J, Pache J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9310):920-5.
165. Grines C, Westerhausen DJ, Grines L, Hanlon J, Logemann T, Niemela M, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(11):1713-9.
166. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(24):3101-9.
167. Widimsky P, Holmes DJ. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J*. 2011;32(4):396-403.
168. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2009;104(4):507-13.
169. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen B, et al. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;9(58):704-11.
170. Jolly S, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.
171. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2481-9.
172. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):496-504.
173. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman G, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2706-13.

174. Aggarwal B, Menon V. Recent advances in treatment of acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep.* 2013;5(56):1-10.
175. Piccolo R, Cassese S, Galasso G, De Rosa R, D'Anna C, Piscione F. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):149-57.
176. Svilaas T, Vlaar P, van der Horst I, Diercks G, de Smet B, van den Heuvel A, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358(6):557-67.
177. Vlaar P, Svilaas T, van der Horst I, Diercks G, Fokkema M, de Smet B, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371(9628):1915-20.
178. Diletti R, Yetgin T, Manintveld O, Ligthart J, Zivelonghi C, Zijlstra F, et al. Percutaneous coronary interventions during ST-segment elevation myocardial infarction: current status and future perspectives. *EuroIntervention.* 2014;10(Suppl T):13-22.
179. Keeley E, Boura J, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13-20.
180. Zijlstra F, de Boer M, Hoorntje J, Reiffers S, Reiber J, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328(10):680-84.
181. Calabiug C, Hevia L, Bonastre J. Revascularización del SCACEST ¿Cómo elegir la técnica en cada situación? In: Ochagavía A, Fuset M, Gómez R, editors. *Aspectos prácticos de la atención a la cardiopatía isquémica aguda.* Barcelona: EdikaMed; 2015. p. 17-26.
182. Grupo de trabajo de cuidados intensivos cardiológicos y RCP. ARIAM. Análisis del corte 2010.: Sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias.; 2011 [cited 2015 29/09/2015]. Available from: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/ariam_analisis_del_corte_2010.pdf.
183. Grupo de trabajo de cuidados intensivos cardiológicos y RCP. ARIAM. Análisis del corte 2011.: Sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias.; 2012 [cited 2015 29/09/2015]. Available from: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/2011_ariam.pdf.
184. Grupo de trabajo de cuidados intensivos cardiológicos y RCP. ARIAM. Análisis del corte 2012.: Sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias.; 2013 [cited 2015 22/09/2015]. Available from: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/2012_ariam.pdf.
185. Grupo de trabajo de cuidados intensivos cardiológicos y RCP. ARIAM. Análisis del corte 2013.: Sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias;

2014 [cited 2015 22/09/2005]. Available from: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/ariam_2013_web_0.pdf.

186. Antman E. Time is muscle: translation into practice. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1216-21.

187. Gershlick A, Banning A, Myat A, Verheugt F, Gersh B. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet*. 2013;382(9892):624-32.

188. Weaver W, Cerqueira M, Hallstrom A, Litwin P, Martin J, Kudenchuk P, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993;270(10):1211-6.

189. Chareonthaitawee P, Gibbons R, Roberts R, Christian T, Burns R, Yusuf S. The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. For the CORE investigators (Collaborative Organisation for RheothRx Evaluation). *Heart*. 2000;84(2):142-8.

190. Goldberg R, Mooradd M, Gurwitz J, Rogers W, French W, Barron H, et al. Impact of time to treatment with tissue plasminogen activator on morbidity and mortality following acute myocardial infarction (The second National Registry of Myocardial Infarction). *Am J Cardiol*. 1998;82(3):259-64.

191. Newby L, Rutsch W, Califf R, Simoons M, Aylward P, Armstrong P, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1646-55.

192. Gibson C, Murphy S, Kirtane A, Giugliano R, Cannon C, Antman E, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):980-7.

193. Steinberg J, Hochman J, Morgan C, Dorian P, Naylor C, Theroux P, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Circulation*. 1994;90(2):746-52.

194. Linderer T, Schröder R, Arntz R, Heineking M, Wunderlich W, Kohl K, et al. Prehospital thrombolysis: beneficial effects of very early treatment on infarct size and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(5):1304-10.

195. Morrison L, Verbeek P, McDonald A, Sawadsky B, Cook D. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;283(20):2686-92.

196. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(6):383-9.

197. Rawles J. Halving of mortality at 1 year by domiciliary thrombolysis in the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(1):1-5.
198. Verheugt F, Montalescot G, Sabatine M, Soulat L, Lambert Y, Lapostolle F, et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23(3):173-9.
199. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden E, Dubien P, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002;360(9336):825-9.
200. Steg P, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien P, 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;108(23):2851-6.
201. Danchin N, Dos Santos N, Puymirat E. Limitaciones de los programas regionales de angioplastia coronaria primaria: ¿la estrategia farmacoinvasiva todavía es una alternativa? *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(8):659-65.
202. Bradley E, Herrin J, Wang Y, Barton B, Webster T, Mattera J, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2308-20.
203. Bradley E, Nallamothu B, Herrin J, Ting H, Stern A, Nembhard I, et al. National efforts to improve door-to-balloon time results from the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2423-9.
204. Bagai A, Jollis JG, Dauerman H, Peng S, Rokos I, Bates E, et al. Emergency department bypass for ST-Segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation.* 2013;128(4):352-9.
205. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen S, Van' T Hof A, et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention.* 2009;3(299):301-9.
206. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, Lozano I, Cortés R, Saura D. Proyecto de un plan de accesibilidad al intervencionismo coronario en el infarto agudo de miocardio en la Región de Murcia (España). Registro APRIMUR. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(6):587-96.
207. Iñiguez A, Vázquez N, Amaro A, Clavo F, Castro-Beiras A, González-Juanatey J. Descripción y resultados preliminares del Programa Gallego de Atención al Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (PROGALIAM). In: Moreno R, editor. *Angioplastia primaria: reperfusión en el infarto agudo de miocardio.* Madrid: Lilly; 2007. p. 257-72.

208. Antman E. Bypassing the emergency department to improve the process of care for ST-elevation myocardial infarction: necessary but not sufficient. *Circulation*. 2013;128(4):322-4.
209. Maynard C, Bradley S. Bypassing the emergency department to treat STEMI. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):491-2.
210. Fernandez-Avilés F, Alonso J, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53.
211. Le May M, Wells G, Labinaz M, Davies R, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):417-24.
212. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):634-41.
213. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371(9612):559-68.
214. Cantor W, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen E, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18.
215. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):102-10.
216. Borgia F, Goodman S, Halvorsen S, Cantor W, Piscione F, Le May M, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2156-69.
217. D'Souza S, Mamas M, Fraser D, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
218. Armstrong P, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
219. Sinnaeve P, Armstrong P, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-

invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014;130(14):1139-45.

220. Huber K, De Caterina R, Kristensen S, Verheugt F, Montalescot G, Maestri L, et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26(19):2063-74.

221. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.

222. Bonnefoy E, Steg P, Boutitie F, Dubien P, 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;30(13):1598-606.

223. Pinto D, Frederick P, Chakrabarti A, Kirtane A, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-21.

224. Barrabés J, Bardají A, Jiménez-Candil J, Del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(2):98-106.

225. Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y, et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(4):359-70.

226. Radovanovic D, Erne P. AMIS Plus: Swiss registry of acute coronary syndrome. *Heart*. 2010;96(12):917-21.

227. Kristensen S, Laut K, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1957-70.

228. Gibson C, Pride Y, Frederick P, Pollack CJ, Canto J, Tiefenbrunn A, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1035-44.

229. 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;27(7):779-88.

230. Servicio Murciano de Salud. Datos generales del Hospital Universitario Santa María del Rosell. 2015 [cited 2015 3/05/2015]. Available from: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=4874&idsec=956>.

231. Servicio Murciano de Salud. Datos generales del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor. 2015 [cited 2015 14/05/2015]. Available from: <http://www.murciasalud.es/seccion.php?idsec=388>.
232. Servicio Murciano de Salud. Datos generales del Hospital Universitario Santa Lucía. 2015 [cited 2015 3/05/2015]. Available from: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=205645&idsec=4614>.
233. Eagle K, Nallamothu B, Mehta R, Granger C, Steg P, Van de Werf F, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J*. 2008;29(5):609-17.
234. Thomas J, French W. Current state of ST-segment myocardial infarction: evidence-based therapies and optimal patient outcomes in advanced systems of care. *Cardiol Clin*. 2014;32(3):371-85.
235. Kuch B, Heier M, von Scheidt W, Kling B, Hoermann A, Meisinger C. 20-year trends in clinical characteristics, therapy and short-term prognosis in acute myocardial infarction according to presenting electrocardiogram: the MONICA/KORA AMI Registry (1985-2004). *J Intern Med*. 2008 264(3):254-64.
236. Jennings S, Bennett K, Lonergan M, Shelley E. Trends in hospitalisation for acute myocardial infarction in Ireland, 1997-2008. *Heart*. 2012;98(17):1285-9.
237. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de tendencias entre 1.997 y 2.005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(4):337-46.
238. Ruíz L, García A, Hernández A. Epidemiología del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en Andalucía. *Cardiocre*. 2011;46(2):45-8.
239. Hanania G, Cambou J, Guéret P, Vaur L, Blanchard D, Lablanche J, et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*. 2004;90(12):1404-10.
240. Radovanovic D, Nallamothu B, Seifert B, Bertel O, Eberli F, Urban P, et al. Temporal trends in treatment of ST-elevation myocardial infarction among men and women in Switzerland between 1997 and 2011. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(3):183-91.
241. Puymirat E, Simon T, Steg P, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998-1006.
242. Wang J, Goodman S, Saltzman I, Wong G, Huynh T, Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE) Investigators. Cardiovascular Risk Factors and In-Hospital Mortality in Acute Coronary Syndromes: Insights From the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events. *Can J Cardiol*. 2015;2015(17):1-7.

243. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M, et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2010;31(21):2614-24.
244. Saar A, Marandi T, Ainla T, Fischer K, Blöndal M, Eha J. Improved treatment and prognosis after acute myocardial infarction in Estonia: cross-sectional study from a high risk country. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):136-43.
245. Chung S, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet*. 2014;383(9925):1305-12.
246. Ortolani P, Marino M, Melandri G, Guastaroba P, Corzani A, Berti E, et al. Recent temporal trends for first-time hospitalization for acute myocardial infarction. Treatment patterns and clinical outcome in a large cohort study. *Am Heart J*. 2013;166(5):846-54.
247. Bueno H. Predicción clínica del pronóstico precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50(9):612-27.
248. Charpentier S, Sagnes-Raffy C, Cournot M, Cambou J, Ducassé J, Lauque D, et al. Determinants and prognostic impact of compliance with guidelines in reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ESTIM Midi-Pyrénées Area. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(25):387-96.
249. Gale C, Manda S, Batin P, Weston C, Birkhead J, Hall A. Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction: a real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2008;94(11):1407-12.
250. Juliard J, Golmard J, Himbert D, Feldman L, Delorme L, Ducrocq G, et al. Comparison of hospital mortality during ST-segment elevation myocardial infarction in the era of reperfusion therapy in women versus men and in older versus younger patients. *Am J Cardiol*. 2013;111(12):1708-13.
251. Nieuwlaat R, Lenzen M, Crijns H, Prins M, Scholte op Reimer W, Battler A, et al. Which factors are associated with the application of reperfusion therapy in ST-elevation acute coronary syndromes?. Lessons from the Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I. *Cardiology*. 2006;106(3):137-46.
252. Gharacholou S, Alexander K, Chen A, Wang T, Melloni C, Gibler W, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J*. 2010;159(5):757-63.
253. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012;98(9):699-705.
254. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg P, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary

intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008;118(3):268-76.

255. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):1445-58.

256. Peterson E, Shah B, Parsons L, Pollack CJ, French W, Canto J, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1045-55.

257. Shavadia J, Zheng Y, Dianati Maleki N, K H, Halvorsen S, Goldstein P, et al. Infarct Size, Shock, and Heart Failure: Does Reperfusion Strategy Matter in Early Presenting Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):2049-57.

258. Donataccio M, Puymirat E, Parapid B, Steg P, Eltchaninoff H, Weber S, et al. In-hospital outcomes and long-term mortality according to sex and management strategy in acute myocardial infarction. Insights from the French ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Registry. *Int J Cardiol*. 2015;201:265-70.

259. Hailer B, Naber C, Koslowski B, van Leeuwen P, Schäfer H, Budde T, et al. Gender-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the registry study of the ST elevation myocardial infarction network Essen. *Clin Cardiol*. 2011;34(5):294-301.

260. Kolte D, Khera S, Aronow W, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):1-17.

261. Melberg T, Kindervaag B, Rosland J. Gender-specific ambulance priority and delays to primary percutaneous coronary intervention: a consequence of the patients' presentation or the management at the emergency medical communications center? *Am Heart J*. 2013;166(5):839-45.

262. Kaul P, Armstrong P, Sookram S, Leung B, Brass N, Welsh R. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;161(1):91-7.

263. Radovanovic D, Urban P, Simon R, Schmidli M, Maggiorini M, Rickli H, et al. Outcome of patients with acute coronary syndrome in hospitals of different sizes. A report from the AMIS Plus Registry. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(21):314-32.

264. Krumholz H, Wang Y, Chen J, Drye E, Spertus J, Ross J, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA*. 2009;302(7):767-73.

265. Kook H, Jeong M, Oh S, Yoo S, Kim E, Y A, et al. Current trend of acute myocardial infarction in Korea (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry from 2006 to 2013). *Am J Cardiol.* 2014;114(12):1817-22.
266. Medrano M, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio J, Damián J, Alvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1250-6.
267. Melgarejo A, Galcerá J, García A, Rodríguez P, González A. Characteristics associated with the age and gender in acute myocardial infarction: a multihospital perspective in the Murcia region of Spain. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(7):621-9.
268. Pallarés V, Diago J, Cosín J, Hernández A, Capdevilla C, Andrés L. Factores socioeconómicos. In: Bayés de Luna A, editor. *Cardiopatía Isquémica*. Madrid: Idepsa; 2000. p. 69-91.
269. Cordero A, Fácila L. Situación actual de la dislipemia en España: la visión del cardiólogo. *Rev Esp Cardiol.* 2015;15(Supl A):2-7.
270. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (MANejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(8):803-16.
271. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(11):972-80.
272. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Galve E, Lekuona I, de la Guía F, et al. Características clínicas y evolución hospitalaria de los pacientes con síndrome coronario agudo en función del tabaquismo. *Med Clin.* 2012;138(10):422-8.
273. Ko D, Atzema C, Donovan L, Graham M, Huynh T, So D, et al. Rescue percutaneous coronary interventions for failed fibrinolytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a population-based study. *Am Heart J.* 2011;161(4):764-70.
274. Orozco-Beltran D, Cooper R, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1.990-2.006. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(12):1079-85.
275. Radovanovic D, Erne P. Gender difference in the application of reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2009;114(3):164-6.
276. Ministerio de sanidad y consumo. Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. *BOE.* 2005;309(27/12/2005. Sec 1):42241-50.
277. Ministerio de Sanidad y consumo. Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los

productos del tabaco. 2010 [cited 2015 19/11/2015]. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/12/31/pdfs/BOE-A-2010-20138.pdf>.

278. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle D, Otterstad J. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9(97):1741-51.

279. Arbel Y, Matetzky S, Gavrielov-Yusim N, Shlezinger M, Keren G, Roth A, et al. Temporal trends in all-cause mortality of smokers versus non-smokers hospitalized with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):171-6.

280. Arbel Y, Rind E, Banai S, Halkin A, Berliner S, Herz I, et al. Prevalence and predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;52(1):5-14.

281. Breitling L, Salzmänn K, Rothenbacher D, Burwinkel B, Brenner H. Smoking, F2RL3 methylation, and prognosis in stable coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2841-8.

282. Prochaska J, Benowitz N. Smoking cessation and the cardiovascular patient. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(5):506-11.

283. Benowitz N, Prochaska J. Smoking cessation after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):533-5.

284. Ridker P, Libby P, Braunwald E, Douglas Z. Factores de riesgo de la enfermedad arterotrombótica. In: Braunwald E, editor. *Tratado de cardiología*. Vol. 1. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 922-43.

285. Anavekar N, McMurray J, Velazquez E, Solomon S, Kober L, Rouleau J, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95.

286. Shen L, Shah B, Nam A, Holmes D, Alexander K, Bhatt D, et al. Implications of prior myocardial infarction for patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;167(6):840-5.

287. Motivala A, Tamhane U, Ramanath V, Saab F, Montgomery D, Fang J, et al. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? *Clin Cardiol*. 2008;31(12):590-6.

288. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.

289. Alexander K, Chen A, Newby L, Schwartz J, Redberg R, Hochman J, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114(13):1380-7.

290. Bhatt D, Roe M, Peterson E, Li Y, Chen A, Harrington R, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292(17):2096-104.
291. Lee K, Woodlief L, Topol E, Weaver W, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91(6):1659-68.
292. Consuegra L, Melgarejo A, Galcerá J, Alonso N, Díaz A, Escudero G, et al. Importancia de la carga vascular previa en la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo de paciente con infarto de miocardio y segmento ST elevado. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):471-8.
293. Lee T, Goodman S, Yan R, Grondin F, Welsh R, Rose B, et al. Disparities in management patterns and outcomes of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with and without a history of cerebrovascular disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1083-9.
294. Ferreira-González I, Permanyer Miralda G, Heras M, Ribera A, Marsal J, Cascant P, et al. Síndrome coronario agudo y enfermedad polivascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9):1012-21.
295. Mukherjee D, Eagle K, Kline-Rogers E, Feldman L, Juliard J, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007;1(100):1-6.
296. Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, Alberts M, Mas J, Ohman E, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2013;127(6):730-8.
297. Li C, Hu D, Shi X, Li L, Yang J, Song L, et al. A multicentre prospective evaluation of the impact of renal insufficiency on in-hospital and long-term mortality of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Chin Med J*. 2015;128(1):1-6.
298. Kasiske B. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(S1):142-56.
299. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):105-15.
300. Sechi L, Zingaro L, De Carli S, Sechi G, Catena C, Falletti E, et al. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):457-61.
301. Hoffer L, Robitaille L, Elian K, Bank I, Hongsprabhas P, Mamer O. Plasma reduced homocysteine concentrations are increased in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2001;59(1):372-7.

302. Rabelink T, Zwaginga J, Koomans H, Sixma J. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int.* 1994;46(2):287-96.
303. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen A, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol.* 1988;161(5):2524-32.
304. Alderman M, Ooi W, Cohen H, Madhavan S, Sealey J, Laragh J. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1997;10(1):1-8.
305. Masoudi F, Plomondon M, Magid D, Sales A, Rumsfeld J. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;147(4):623-9.
306. Savonitto S, Morici N, De Servi S. El tratamiento de síndromes coronarios agudos de ancianos y pacientes con comorbilidades. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(7):564-73.
307. Marenzi G, Cabiati A, Assanelli E. Chronic kidney disease in acute coronary syndromes. *World J Nephrol.* 2012;1(5):134-45.
308. Berger A, Duval S, Krumholz H. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):201-8.
309. Wright R, Reeder G, Herzog C, Albright R, Williams B, Dvorak D, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):563-70.
310. Shlipak M, Heidenreich P, Noguchi H, Chertow G, Browner W, McClellan M. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):555-62.
311. Gansevoort R, Correa-Rotter R, Hemmelgarn B, Jafar T, Heerspink H, Mann J, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
312. Beattie J, Soman S, Sandberg K, Yee J, Borzak S, Garg M, et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1191-200.
313. McCullough P, Nowak R, Foreback C, Tokarski G, Tomlanovich M, Khoury N, et al. Emergency evaluation of chest pain in patients with advanced kidney disease. *Arch Intern Med.* 2002;162(21):2464-8.
314. Fox C, Muntner P, Chen A, Alexander K, Roe M, Cannon C, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation.* 2010;121(3):357-65.

315. Szummer K, Lundman P, Jacobson S, Schön S, Lindbäck J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120(10):851-8.
316. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):147-57.
317. Berger J, Sanborn T, Sherman W, Brown D. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):649-51.
318. Selvaraj C, Gurm H, Gupta R, Ellis S, Bhatt D. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):756-9.
319. Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, Santarelli A, Varani E, Vignali L, et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2013;144(3):750-7.
320. Salisbury A, Reid K, Spertus J. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol*. 2007;99(5):636-41.
321. Konecny T, Somers K, Orban M, Koshino Y, Lennon R, Scanlon P, et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2010;138(3):621-7.
322. Hawkins N, Huang Z, Pieper K, Solomon S, Kober L, Velazquez E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):292-8.
323. Spoon D, Psaltis P, Singh M, Holmes DJ, Gersh B, Rihal C, et al. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014;129(12):1286-94.
324. Najafi F, Dobson A, Hobbs M, Jamrozik K. Temporal trends in the frequency and longer-term outcome of heart failure complicating myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):879-85.
325. Greco C, Rosato S, D'Errigo P, Mureddu G, Lacorte E, Seccareccia F. Trends in mortality and heart failure after acute myocardial infarction in Italy from 2001 to 2011. *Int J Cardiol*. 2015;184:115-21.
326. Henning H, Gilpin E, Covell J, Swan E, O'Rourke R, Ross JJ. Prognosis after acute myocardial infarction: a multivariate analysis of mortality and survival. *Circulation*. 1979;59(6):1124-36.

327. Thanavaro S, Krone R, Kleiger R, Province M, Miller J, deMello V, et al. In-hospital prognosis of patients with first nontransmural and transmural infarctions. *Circulation*. 1980;61(1):29-33.
328. Maynard C, Weaver W, Litwin P, Martin J, Kudenchuk P, Dewhurst T, et al. Hospital mortality in acute myocardial infarction in the era of reperfusion therapy (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project). *Am J Cardiol*. 1993;72(12):877-82.
329. Battler A, Karliner J, Higgins C, Slutsky R, Gilpin E, Froelicher V, et al. The initial chest x-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. *Circulation*. 1980;61(5):1004-9.
330. Forrester J, Diamond G, Chatterjee K, Swan H. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(24):1356-62.
331. Minicucci M, Azevedo P, Polegato B, Paiva S, Zornoff L. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clin Cardiol*. 2011;34(7):410-4.
332. Pfeffer M, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
333. Consuegra L, Jaulent L, Vicente M, Escudero G, Díaz A, Galcerá J, et al. Heart failure complicating acute myocardial infarction. Does the time of presentation matter? *Int J Cardiol*. 2016;204(1):48-50.
334. Wu A, Parsons L, Every N, Bates E, Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1389-94.
335. Steg P, Dabbous O, Feldman L, Cohen-Solal A, Aumont M, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9.
336. Tardif J. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull*. 2009;90:71-84.
337. Crimm A, Severance HJ, Coffey K, McKinnis R, Wagner G, Califf R. Prognostic significance of isolated sinus tachycardia during first three days of acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1984;76(6):983-8.
338. Becker R, Burns M, Gore J, Spencer F, Ball S, French W, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. *Am Heart J*. 1988;135(1):786-96.

339. Capes S, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8.
340. Wahab N, Cowden E, Pearce N, Gardner M, Merry H, Cox J, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1748-54.
341. Stranders I, Diamant M, van Gelder R, Spruijt H, Twisk J, Heine R, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):982-8.
342. Kosiborod M, Rathore S, Inzucchi S, Masoudi F, Wang Y, Havranek E, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111(23):3078-86.
343. Vivas D, García-Rubira J, González-Ferrer J, Núñez-Gil I, del Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):458-64.
344. Norhammar A, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1827-31.
345. Cid B, Gude F, Cadarso C, Gonzalez E, Rodriguez MX, Garcia J, et al. Admission and fasting plasma glucose for estimating risk of death of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome: nonlinearity of hazard ratios and time-dependent comparison. *Am Heart J*. 2009 158(6):989-97.
346. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2012;76(3):563-71.
347. Sanjuan R, Nunez J, Blasco M, Minana G, Martinez-Maicas H, Carbonell N, et al. Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Estudio observacional prospectivo. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(3):201-7.
348. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(10):767-75.
349. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez J, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2.000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(12):1165-73.
350. Roger V, Weston S, Gerber Y, Killian J, Dunlay S, Jaffe A, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121(7):863-9.

351. O'Brien E, Rose K, Suchindran C, Sturmer T, Chang P, Chambless L, et al. Medication, reperfusion therapy and survival in a community-based setting of hospitalised myocardial infarction. *Heart*. 2013;99(11):767-73.
352. Wu K, Tsui K, Lee K, Chau C, Chan H, Cheung S, et al. Reperfusion strategy for ST-segment elevation myocardial infarction: trend over a 10-year period. *Hong Kong Med J*. 2012;18(4):276-83.
353. Danchin N, Puymirat E, Steg P, Goldstein P, Schiele F, Belle L, et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation*. 2014;129(16):1629-36.
354. Kunwar B, Hooda A, Joseph G. Recent trends in reperfusion in ST elevation myocardial infarction in a South Indian tier-3 city. *Indian Heart J*. 2012;64(4):368-73.
355. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010;303(21):2148-55.
356. Barron H, Bowlby L, Breen T, Rogers W, Canto J, Zhang Y, et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation*. 1998;97(12):1150-6.
357. Fanaroff A, Rymer J, Goldstein S. *JAMA Patient Page*. Acute Coronary Syndrome. *Jama*. 2015;314(18):1990.
358. Pollack CJ. Atypical is becoming typical in ST-elevation myocardial infarction presentation, but delays persist for women. *Am Heart J*. 2013;166(5):804-5.
359. Canto J, Rogers W, Goldberg R, Peterson E, Wenger N, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307(8):813-22.
360. Gibson C, Carrozza J, Laham R, Pinto D. Primary percutaneous coronary intervention in acute ST elevation myocardial infarction: Determinants of outcome. 2015 [updated August 04, 2015 cited 2016 January 26, 2016]. Available from: www.uptodate.com.
361. Huber K, Gersh B, Goldstein P, Granger C, Armstrong P. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1526-32.
362. Huber K. Optimizing reperfusion therapy in acute ST-elevation myocardial infarction by a pharmaco-invasive treatment approach in a well-organized network. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1184-6.
363. Larson D, Duval S, Sharkey S, Garberich R, Madison J, Stokman P, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1232-40.

364. Kilburn HJ, Schoen L, Wang T. Acute myocardial infarction in New York State: 1996-2008. *J Community Health*. 2012;37(2):473-9.
365. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 2012;125(15):1848-57.
366. Johansen H, Brien S, Finès P, Bernier J, Humphries K, Stukel T, et al. Thirty-day in-hospital revascularization and mortality rates after acute myocardial infarction in seven Canadian provinces. *Can J Cardiol*. 2010;26(7):243-8.
367. Barchielli A, Balzi D, Naldoni P, Roberts A, Profili F, Dima F, et al. Hospital discharge data for assessing myocardial infarction events and trends, and effects of diagnosis validation according to MONICA and AHA criteria. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(5):462-7.
368. Danchin N, Puymirat E. 1980-2010: las tres décadas gloriosas de la cardiología. Un esfuerzo colectivo y exhaustivo recompensado por unos resultados clínicos extraordinarios. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):959-61.
369. Insam C, Paccaud F, Marques-Vidal P. Trends in hospital discharges, management and in-hospital mortality from acute myocardial infarction in Switzerland between 1998 and 2008. *BMC Public Health*. 2013;13(270):1-13.
370. Al-Jarallah M, Al-Mallah M, Zubaid M, Alsheikh-Ali A, Rashed W, Ridha M, et al. Trends in the Use of Evidence-based Therapies Early in the Course of Acute Myocardial Infarction and its Influence on Short Term Patient Outcomes. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:171-8.
371. Hu J, Xie Y, Shu Z, Yang W, Zhan S. Trends in the use of guideline-recommended medications and in-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction in a Chinese population. *PLoS One*. 2015;10(2):1-11.
372. Ford E, Ajani U, Croft J, Critchley J, Labarthe D, Kottke T, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
373. Kostis W, Deng Y, Pantazopoulos J, Moreyra A, Kostis J, Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS14) Study Group. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):581-9.
374. Masoudi F, Foody J, Havranek E, Wang Y, Radford M, Allman R, et al. Trends in acute myocardial infarction in 4 US states between 1992 and 2001: clinical characteristics, quality of care, and outcomes. *Circulation*. 2006;114(25):2806-14.
375. Baker D, Einstadter D, Husak S, Cebul R. Trends in postdischarge mortality and readmissions: has length of stay declined too far? *Arch Intern Med*. 2004;164(5):538-44.

