



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Tendencias en la Incidencia y en la Mortalidad a Corto y Largo Plazo de los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Complicativa del Infarto Agudo de Miocardio

D^a. Marta Vicente Gilabert

2016

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA



**Tendencias en la incidencia y en la mortalidad a corto
y largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca
complicativa del infarto agudo de miocardio**

Doctorando:

Marta Vicente Gilabert

Directores de tesis:

Dr. José Antonio Melgarejo Moreno

Dr. Luciano Consuegra Sánchez

Coordinador:

Profesor Miguel Angel Fernández-Villacañas Marín

Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor en Medicina

D. JOSÉ ANTONIO MELGAREJO MORENO. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y jefe de sección del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

D. LUCIANO CONSUEGRA SÁNCHEZ. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Profesor colaborador honorario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y facultativo de la sección de hemodinámica del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

En calidad de directores de este trabajo,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Tendencias en la incidencia y en la mortalidad a corto y largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca complicativa del infarto agudo de miocardio”** ha sido realizado bajo nuestra dirección y supervisión por **Dña. MARTA VICENTE GILABERT**, y reúne la calidad, interés y requisitos legales exigidos para ser defendido en público como Tesis Doctoral, en orden a la consecución del grado de Doctora en Medicina.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Murcia, a 15 de febrero de 2016.



Fdo. José Antonio Melgarejo Moreno



Fdo. Luciano Consuegra Sánchez

Agradecimientos

La elaboración de una tesis no es una tarea fácil, se pasa por diferentes etapas cada una con sus altibajos que hay que ir sorteando. Por ello quiero agradecer de todo corazón a todas las personas que me han acompañado durante este laborioso camino, y que con su apoyo y dedicación se ha podido llegar a su finalización. Por eso no puedo olvidar dedicar unas palabras de franco agradecimiento a cada una de ellas.

En primer lugar, y de forma especial a José Antonio Melgarejo Moreno. A él, no solo agradecerle la dirección de esta tesis, si no gracias por tu esfuerzo, paciencia, compañía en los momentos de mas debilidad, por tu trabajo incondicional y ante todo por cada palabra de ánimo y esperanza transmitida.

También agradecer a Luciano Consuegra Sanchez, gracias por tu apoyo durante estos periodos tan difíciles, gracias por ser partícipe de ella, especialmente destacar tu trabajo y ayuda en la elaboración estadística de este proyecto.

Muchas gracias a José Galcerá Tomas, por dejarme participar en este proyecto, incluirme en su grupo de trabajo y por su enorme aportación profesional.

Especial mención he de realizar a cada uno de mis compañeros de la Unidad Coronaria del Hospital Universitario Santa Lucia de Cartagena: Javier Gil, Juan Matínez, Nuria Alonso, Germán Escudero, Ángela Díaz y Leticia Jaulent, sin su gran ayuda y dedicación en la recogida y elaboración de la bases de datos este proyecto no se hubiera podido llevar a cabo.

Gracias por su colaboración, como director científico de esta tesis a Miguel Ángel Fernández-Villacaña Marín.

También quiero agradecer el apoyo recibido en todo momento a mi familia. A mis padres, hermanas y abuela por su amor, valores transmitidos y entendimiento. Especialmente gracias a mi marido, Alberto, por estar presente en cada paso realizado, por su paciencia, comprensión, por cada palabra de motivación en los momentos de decaimiento, principalmente por creer en mí.

Un fuerte abrazo a todos.

Marta Vicente Gilabert.

Índice

Resumen y abstract.....	19
Abreviaturas y acrónimos.....	25
I. Introducción.....	33
I.1. Insuficiencia cardiaca.....	35
I.1.1. Enfermedades cardiovasculares.....	35
I.1.2. Insuficiencia cardiaca.....	36
I.1.2.1. Antecedentes históricos.....	36
I.1.2.2. Definición y conceptos.....	38
I.1.2.3. Epidemiología.....	43
I.1.2.4. Etiología.....	44
I.1.2.5. Fisiopatología.....	47
I.1.2.6. Evaluación clínica de la insuficiencia cardiaca.....	50
I.1.2.6.1. Manifestaciones clínicas.....	50
I.1.2.6.1.1. Síntomas.....	51
I.1.2.6.1.2. Signos.....	52
I.1.2.6.2. Diagnóstico.....	54
I.1.2.7. Tratamiento.....	59
I.1.2.7.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.....	59
I.1.2.7.1.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.....	60
I.1.2.7.1.1.1. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.....	60

I.1.2.7.1.1.2. Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.....	66
I.1.2.7.1.1.3. Trasplante cardiaco.....	73
I.1.2.7.1.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.....	74
I.1.2.7.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.....	76
I.2. Infarto agudo de miocardio.....	81
I.2.1. Antecedentes históricos.....	81
I.2.2. El desarrollo de las unidades de cuidados coronarios.....	85
I.2.3. Importancia del infarto agudo de miocardio.....	86
I.2.4. Cambio de conceptos de la fisiopatología del infarto agudo de miocardio.....	88
I.2.5. Evolución de la epidemiología del infarto agudo de miocardio.....	92
I.2.5.1. Epidemiología de transición.....	93
I.2.5.2. Un ambiente en cambio continuo.....	94
I.2.6. Tratamiento de reperfusión.....	98
I.2.6.1. La importancia del tiempo en la terapia de reperfusión.....	100
I.2.6.2. La era fibrinolítica.....	103
I.2.6.3. Angioplastia primaria.....	106
I.2.6.4. Intervencionismo coronario primario frente a fibrinólisis.....	108
I.2.6.5 Reperfusión en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.....	111
I.2.7. Nueva definición del infarto agudo de miocardio.....	112

I.2.8. Redes de asistencia como elemento central de optimización del tratamiento de pacientes con infarto y elevación del segmento ST.....	115
I.2.9. El papel continuado de la reperfusión farmacológica.....	118
I.3. Infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca.....	119
I.3.1. Importancia de la insuficiencia cardiaca complicativa del infarto agudo de miocardio.....	119
I.3.2. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio.....	121
I.3.3. Insuficiencia cardiaca en la era pre-reperfusión.....	126
I.3.3.1. Incidencia, síntomas, signos, hallazgos radiológicos y hemodinámicos de la insuficiencia cardiaca en la era pre-reperfusión.....	126
I.3.3.2. Pronóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la era de la reperfusión.....	127
I.3.4. Insuficiencia cardiaca en la era de reperfusión.....	128
I.3.4.1. Prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardiaca.....	128
I.3.4.2. Insuficiencia cardíaca en los estudios randomizados.....	130
I.3.4.3. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca en la era de reperfusión.....	131
I.3.4.4. Incidencia de la disfunción ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo de miocardio.....	132
I.3.4.5. Efecto de la insuficiencia cardiaca sobre el pronóstico.....	133
I.3.4.6. Tendencias en la incidencia y pronóstico de la insuficiencia cardiaca complicativa del infarto agudo de miocardio en la última década.....	134
I.3.4.7. Implicaciones clínicas y terapéuticas para los pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio.....	137

II. Hipótesis y objetivos.....	143
II.1. Hipotesis.....	145
II.2. Objetivos.....	146
III. Material y métodos.....	147
III.1. Población de estudio.....	149
III.2. Criterios de inclusión... ..	150
III.3. Criterios de exclusión	150
III.4. Criterios diagnósticos de infarto agudo de miocardio y registro electrocardiográfico.....	150
III.5. Recogida de datos y variables del estudio.....	151
III.5.1. Antecedentes personales, factores de riesgo, antecedentes cardiológicos y comorbilidades.....	152
III.5.2. Datos relativos a la situación de ingreso y a la terapéutica de reperfusión.....	152
III.5.3. Valoración del primer ECG.....	153
III.5.4. Datos de la exploración al ingreso.....	153
III.5.5. Complicaciones hospitalarias.....	154
III.5.6. Registro de la medicación recibida durante el ingreso y al alta.....	155
III.5.7. Determinaciones de marcadores de necrosis miocárdica.....	155
III.5.8. Procedimientos realizados.....	155
III.5.9. Valoración del ECG al alta de la unidad coronaria.....	156
III.6. Seguimiento de la población de estudio.....	156
III.7. Metodología estadística.....	157

IV. Resultados.....	159
IV.1. Características generales de la población del estudio.....	161
IV.1.1. Tendencias temporales de las características basales, factores de riesgo, comorbilidades, antecedentes cardiológicos, situación clínica al ingreso y mortalidad de la población del estudio.....	163
IV.2. Incidencia y tendencias en la presencia de insuficiencia cardiaca.....	168
IV.2.1. Tendencias en la incidencia de insuficiencia cardiaca atendiendo a la edad y al sexo.....	170
IV.2.2. Tasas de insuficiencia cardiaca según el tipo de infarto.....	173
IV.3. Características clínicas asociadas a los pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio.....	174
IV.3.1. Insuficiencia cardiaca, tratamiento de reperfusión, afectación vascular, función ventricular y valores de CK-MB atendiendo al tipo de infarto.....	176
IV.3.2. Insuficiencia cardiaca y complicaciones.....	177
IV.3.3. Tratamientos hospitalarios, procedimientos y tratamiento al alta atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca.....	178
IV.3.4. Mortalidad hospitalaria en los cuatro periodos de tiempo atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca.....	180
IV.3.5. Mortalidad durante el seguimiento en los cuatro periodos de tiempo atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca.....	180
IV.4. Predictores de insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio.....	181
IV.5. Predictores de mortalidad hospitalaria. Significado pronóstico de la presencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio a corto y largo plazo.	182
V. Discusión.....	187

V.1. Características clínicas y tendencias de la población del estudio.....	190
V.2. Incidencia y tendencias en la aparición de insuficiencia cardiaca.....	194
V.3. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio.....	198
V.4. Predictores de insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio.....	200
V.5. Predictores de mortalidad hospitalaria y a largo plazo.....	201
V.6. Limitaciones del estudio.....	203
V.7. Perspectiva e implicación para la práctica clínica.....	204
VI. Conclusiones.....	207
Bibliografía.....	211
Anexos.....	269
Anexo 1.....	271
Anexo 2.....	273

Resumen y abstract

RESUMEN

Entre los pacientes que ingresan por infarto agudo de miocardio (IAM) la presencia de insuficiencia cardiaca (IC) es una complicación grave y frecuente que se asocia a un aumento en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. Los avances en el tratamiento del IAM han conducido a un descenso de la mortalidad a corto y largo plazo. No se conoce bien como se encuentra esta situación clínica en la actualidad.

Objetivos

Conocer la incidencia, las tendencias, características clínicas, complicaciones y significado pronóstico intrahospitalario y a largo plazo entre los pacientes con IC asociada a IAM.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de 5.343 pacientes ingresados consecutivamente por un IAM en dos unidades coronarias entre los años 1.998 y 2.014. Para los análisis los pacientes fueron considerados en periodos de cuatro años. Se obtuvo información clínica detallada y se prestó especial atención a la presencia/ausencia de IC, durante la estancia hospitalaria atendiendo a la clasificación de Killip-Kimball. Realizamos modelos ajustados para predecir la mortalidad (por cualquier causa) hospitalaria y tras el alta, con una mediana de 5 años.

Resultados

La IC estuvo presente en 1.460 (27,3%) pacientes. Entre los periodos 1998-2001 y 2010-2014 se registró un descenso en las tasas de IC desde el 31,2% al 27,3%, $p < 0,036$. Los pacientes con IC fueron de mayor edad, en mayor proporción mujeres, y con mayor

prevalencia de diabetes, hipertensión, arteriopatía, ictus, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, y revascularización previa, todos $p < 0,001$. La IC se asoció a mayores valores de CK-MB 82 (45-139) ng/dl frente a 78 (46-126) ng/dl, $p < 0,001$, menor FEVI $40,1 \pm 10,1$ frente a $52,7 \pm 7,8$, $p < 0,001$, y en mayor proporción a enfermedad multivazo, $p < 0,001$. Durante la hospitalización la IC cursó con mayores tasas de complicaciones arrítmicas, mecánicas, hemorrágicas, isquémicas y mortalidad, todos, $p < 0,001$. La mortalidad hospitalaria cruda asociada a IC resultó del 30,9% frente a un 2,8% de los pacientes sin IC, $p < 0,001$. La mortalidad tras el alta por 100 pacientes/año, resultó de 14,0 (12,9-15,2) en pacientes con IC frente a 3,5 (3,2-3,7) entre los pacientes sin IC. Después de ajustar por los factores demográficos y comorbilidades clínicas, la IC resultó predictor independiente sobre la mortalidad hospitalaria (OR= 4,16, 95% IC 2,95-5,85, $p < 0,001$), y durante el seguimiento (HR= 1,28, 95% Intervalo de Confianza 1,11-1,48, $p < 0,001$).

Conclusiones

La incidencia de IC fue del 27,3%, con un descenso en su prevalencia a lo largo del estudio. La presencia de IC se asocia a un incremento de los factores de riesgo y de las comorbilidades. La IC resulta ser un predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio; Insuficiencia cardiaca; Tendencias; Pronóstico.

ABSTRACT

The presence of heart failure (HF) in patients hospitalized for acute myocardial infarction (AMI) is a frequent and serious complication associated with increased morbidity and mortality in short and long term follow-up. Recent advances in the treatment of AMI have led to a decrease in mortality. The incidence and prognostic implications of this relevant condition are not well known in current practice.

Objetives

To determine the incidence, trends, clinical characteristics and complications among patients with HF associated with AMI and the in-hospital and long-term impact on outcome of this clinical situation.

Patients and methods

Prospective study of 5,343 consecutive patients admitted for AMI in two coronary units between years 1998 and 2014. With the purpose of the analyses the cohort was divided in four-year periods. Detailed clinical information was obtained and special attention was paid to the presence / absence of HF at admission and during hospital stay based on the Killip-Kimball scale. We performed adjusted regression models to predict all-cause in-hospital and long-term mortality (median of follow-up 5 years).

Results

A total of 1,460 (27.3%) patients suffered HF at hospital presentation or during hospital stay. The prevalence of HF decreased from 31.2% to 27.3% ($p < 0.036$) when comparing the first (1998-2001) and the most recent (2010-2014) study periods. Patients with HF were older, in a higher proportion women, and showed a higher

prevalence of diabetes, hypertension, peripheral artery disease, stroke, chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, neoplasia, myocardial infarction, previous heart failure, atrial fibrillation, and previous coronary revascularization ($p < 0.001$). The condition of HF was associated with higher creatin-kinase MB form levels [82 (45-139) ng / dl vs 78 (46-126) ng / dl, $p < 0.001$], lower left ventricular ejection fraction [40.1 ± 10.1 vs. $52, 7 \pm 7.8$, $p < 0.001$], and more severe coronary artery disease $p < 0.001$. During hospitalization the presence of HF was associated with a higher rate of arrhythmias, mechanical, hemorrhagic, ischemic complications and mortality (all $p < 0.001$). In-hospital mortality rate associated with HF was 30.9% compared to 2.8% of those patients without HF ($p < 0.001$). The incidence rate of mortality (after discharge) was 14.0 (12.9-15.2) in patients with HF versus 3.5 (3.2-3.7) per 100 patients-year among those without HF. After adjusting for demographic factors and clinical comorbidities, HF remained as an independent predictor of hospital mortality (Odds Ratio = 4.16, 95% Confidence interval 2.95-5.85, $p < 0.001$), and long-term follow-up (Hazard Ratio = 1.28, 95% Confidence interval 1.11-1.48, $p < 0.001$).

Conclusions

The overall incidence of HF was 27.3%. We observed a decrease in the incidence of HF throughout the study period. The presence of HF was associated with a higher prevalence of cardiovascular risk factors and comorbidities. The presence of HF at admission or during hospitalization represents an independent predictor of mortality in the short and long term.

Keywords: Acute myocardial infarction; Heart failure; Trends; Prognosis.

Abreviaturas y acrónimos

AAS: ácido acetil salicílico.

ACC: American College of Cardiology.

ACTION: Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry.

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

AHA: American Heart Association.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy.

AMIS: Acute Myocardial Infarction in Switzerland.

ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina.

ASSENT: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen

BCIA: Balón de contrapulsación intraórtico.

BNP: Péptido natriurético tipo B.

BRI: Bloqueo completo de rama izquierda.

CAPTIM: Comparison of Primary Angioplasty and Pre-hospital Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction.

CARE-HF: Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study.

CCP: Cooperative Cardiovascular Project.

CK-MB: Fracción MB de la creatinquinasa

COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure.

CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.

COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DANAMI-2: Danish Acute Myocardial Infarction-2.

DAVI: Dispositivos de asistencia ventricular izquierda.

DIOCLES: Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español.

EARLY ACS: Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome.

ECMO: Oxigenador de membrana extracorporeo.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

ECG: Electrocardiograma.

EPHESUS: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

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

FA: Fibrilación auricular.

FAST-MI: French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FTT: Fibrinolytic Therapy Trialists.

GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.

GRACE: The Global Registry of Acute Coronary Events.

GUSTO: The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

HGUSMR: Hospital General Universitario Santa María del Rosell.

HR: Hazard ratio.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMNEST: Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

IC: Insuficiencia cardiaca.

IC-FEP: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

IC-FER: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

ICPP: intervención coronaria percutánea primaria.

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IM: Insuficiencia mitral.

INR: Razón normalizada internacional.

INTERHEART: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction.

In-TIME: Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure.

ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival

JAMA: Journal of the American Medical Association.

LDL: Low-density lipoprotein.

MADIT: Multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy.

MAGIC: Magnesium in Coronaries.

MONICA: Multinational MONItoring of trends and determinants on Cardiovascular diseases.

MINAP: Myocardial Ischaemia National Audit Project.

NRMI: National Registry of Myocardial Infarction.

NYHA: New York Heart Association.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PARADIGM-HF: Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure.

PARAGON: Platelet Iib/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in Global Organization Network.

PET: Tomografía por emisión positrones.

PRICE: Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España.

PURSUIT: The Platelet glycoprotein Iib/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy trial investigators.

REMATCH: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Chronic Heart failure.

RITA: Randomised Intervention Treatment of Angina.

RMC: Resonancia magnética cardíaca.

SAVE: Survival and Ventricular Enlargement trial.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SHIFT: Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial.

SOLVD: Studies of left ventricular dysfunction.

SPECT: Tomografía por emisión monofotónica.

STREAM: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction.

SWEDEHEART: Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies.

SYNERGY: Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors.

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist.

TRC: Terapia de resincronización cardiaca.

TxC: Trasplante cardiaco.

UC: Unidad coronaria.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

WEST: Which Early ST-Elevation Myocardial infarction Therapy.

WHAS: Worcester Heart Attack Study.

I. Introducción

I.1. INSUFICIENCIA CARDIACA

I.1.1. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen un gran problema de salud en los países desarrollados, en la actualidad son la primera causa de mortalidad y discapacidad en Europa (1). Las ECV están constituidas por:

- La enfermedad coronaria, que se manifiesta por el infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.
- La enfermedad cerebrovascular, que se manifiesta por un accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio.
- La enfermedad arterial periférica, que se manifiesta por la claudicación intermitente.
- La aterosclerosis aórtica y aneurisma torácico o abdominal (2).

En la última década, las ECV se han convertido en la principal causa de mortalidad en el mundo entero (3). Antes de 1.900, las principales causas de muerte en el mundo fueron las enfermedades infecciosas y la desnutrición. Sin embargo, con las mejoras en la nutrición y las medidas en la salud pública la esperanza de vida ha aumentado de forma espectacular. La mayor longevidad y el impacto del tabaquismo, la alimentación rica en grasas y otros factores de riesgo propios de las enfermedades crónicas hacen que las ECV y el cáncer sean las principales causas de muerte en la mayoría de los países (3). Estos cambios comenzaron a producirse en los países de renta más alta y se han ido

extendiendo a los países de renta media o baja, de forma que las ECV han aumentado de forma global (3). Así en el 2.001 las ECV ya eran las principales causas de mortalidad en los países en vía de desarrollo, como ya venía siendo en los países industrializados desde los años 50. Ya en 2.010 estudios sobre la Carga Global de Enfermedad estimaron que el 29,6% de todas las muertes en todo el mundo fueron causadas por ECV, más que todos los trastornos transmisibles, enfermedades maternas, neonatales y nutricionales juntas, y duplicaron el número de muertes causadas por el cáncer (4). En las últimas previsiones se estima que las ECV serán también para el año 2.020 la principal causa de muerte en países en vías de desarrollo (5).

I.1.2. Insuficiencia cardiaca

I.1.2.1. Antecedentes históricos

Existen evidencias documentadas de casos compatibles con insuficiencia cardiaca (IC) desde los primeros testimonios escritos de la humanidad, se documentaron casos en el antiguo Egipto, en las antiguas culturas de la India, y en la Grecia clásica con documentos de Hipócrates donde describió la hidropesía de los pulmones (6). Se conoce que los romanos llegaron a utilizar la digital como medicina. Así mismo, durante los siguientes siglos se utilizaron la sangría y las sanguijuelas para tratar las situaciones clínicas que cursaban con congestión pulmonar. Fue a partir de 1.628 cuando William Harvey publicó de *Motus Cordis*, y describió la circulación sanguínea cuando se inició un gran impulso al conocimiento de esta patología considerando al corazón como bomba impulsora, llegando a establecer correlaciones entre la cantidad de sangre expulsada por el corazón y la cantidad de alimentos metabolizados por el hígado (7). Se

llegó a identificar a la disnea y los edemas como consecuencia del fallo de bomba. Otras contribuciones importantes fueron las realizadas por René Laennec inventor del estetoscopio en 1.819, y la de Wilhelm Roentgen descubridor de los rayos X en 1.895. Sin embargo, tenemos que esperar al último siglo para asistir a los mayores avances en el conocimiento del síndrome de IC que provocaron un cambio progresivo en la definición de esta patología. Algunas de las aceptadas desde entonces son:

“Condición en la que el corazón fracasa en descargar adecuadamente su contenido”, Lewis, 1.933 (8).

“Situación fisiopatológica en la que el corazón es incapaz de sufragar las necesidades tisulares partiendo de una presión ventricular de llenado normal”, Harrison, 1.939 (9).

“Estado en el que el corazón falla en mantener una adecuada circulación para las necesidades corporales a pesar de disponer de una presión de llenado satisfactoria”, Wood, 1.950 (10).

“Estado fisiopatológico en el cual una anomalía en la función cardíaca impide que el corazón expulse la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos, o lo hace únicamente mediante elevación de la presión de llenado”, Braunwald, 1.980 (11).

“Síndrome clínico con reducción del gasto cardíaco y aumento de presión venosa debido a una enfermedad cardíaca acompañada de alteraciones moleculares que provocan un deterioro progresivo del corazón y una muerte prematura de los miocardiocitos”, Katz, 2.000 (7).

I.1.2.2. Definición y conceptos

La IC es un síndrome clínico que ocurre en pacientes que, a causa de una anomalía hereditaria o adquirida de corazón, ya sea por afectación estructural, funcional o ambas del llenado ventricular o en la eyección de la sangre (12), desarrollan síntomas y signos que conducen con frecuencia a hospitalización y mala calidad de vida, así como menor esperanza de vida (13).

Durante algún tiempo, se creyó que la IC se originaba por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que es el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final (14), pero estudios epidemiológicos han demostrado que casi el 50% de los pacientes que desarrollan IC tienen FEVI normal o conservada (13).

En consecuencia los pacientes con IC se pueden clasificar en términos generales en dos grupos:

- IC con disminución de la FEVI: se debe a una disminución de la función de la bomba del corazón, por lo general debido a un déficit de la contractilidad del miocardio.
- IC con conservación de la FEVI: cursa con la alteración de la relajación ventricular dificultando el llenado ventricular; ello conlleva a aumento súbito de presión intraventricular con acortamiento de la fase de llenado rápido. En esta situación la contracción auricular es básica para completar el llenado ventricular dando lugar a una función ventricular conservada (15).

No obstante, esta distinción resulta un tanto arbitraria. En primer lugar, porque no existe consenso en cuanto al punto de corte para definir una FEVI conservada (>40 ó $>50\%$);

en segundo lugar, porque en una proporción importante de pacientes con IC y disfunción sistólica, hay también evidencias de disfunción diastólica concomitante (12,14).

Por ello, para referirse a los pacientes con signos y/o síntomas de IC y una FEVI conservada, en lugar de IC diastólica, muchos autores prefieren el término de IC con función sistólica conservada o IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP), distinguiéndola de la IC con función sistólica deprimida o IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) (12,16,17)

La FEVI se considera importante en la clasificación de los pacientes con IC debido a la discrepancia entre los datos demográficos de los pacientes, las condiciones comórbidas, pronóstico y respuesta a los tratamientos (18), ante todo porque la mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos se seleccionaron en base a la FEVI. Figura I.1.

Figura I.1 Clasificación de la IC en función de la FEVI, reducida (IC-FER) o preservada (IC-FEP).

Clasificación	F.Ey.	Descripción
IC con FE Reducida	≤40	IC sistólica. Estudios randomizados han demostrado la eficacia de ciertos tratamientos sólo en este grupo de pacientes.
IC con FE Preservada	≥50	IC diastólica. El Dx excluye causas no cardíacas. No hay demostración de terapias efectivas con evidencia.
a) ICFEP <i>borderline</i>	41 a 49	Grupo intermedio. Características similares al anterior.
b) ICFEP <i>"mejoría"</i>	>40	Pacientes que tenía previamente ICFEReducida. Se necesita más investigación

Tomado de Yancy et al (12).

Existen otras clasificaciones utilizadas generalmente para estudiar la gravedad de la IC:

Clasificación de la insuficiencia cardiaca en base a su presentación.

El término “agudo”, en el contexto de la IC se ha vuelto algo confuso debido a que algunos profesionales lo utilizan para indicar gravedad mientras que otros lo utilizan para indicar IC descompensada, un episodio reciente de IC o incluso IC de nueva aparición, utilizando dicho término con un indicador de tiempo, más que de gravedad. Por ello se creó una clasificación de la IC basada en el tipo de presentación clínica, que puede ser de gran utilidad (19). En ella se dividen 3 categorías:

- IC de nueva a parición: se refiere a la primera presentación de la IC.
- IC transitoria: se refiere a la IC sintomática durante un periodo limitado.
- IC crónica: la forma persistente, puede evolucionar de una forma estable o presentar en su curso alguna descompensación o empeoramiento.

Clasificación de la insuficiencia cardiaca en base a los síntomas según la clase funcional.

La cuantificación de los síntomas de la IC es útil para evaluar la adecuación del tratamiento y para determinar el pronóstico (20), por ello la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) es comúnmente utilizada como método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca. Fue propuesta en 1.928 y revisada en varias ocasiones, la última en 1.994. A pesar de que el comité de 1.964 los criterios de la NYHA los describió como “sólo aproximados” y representan “una opinión subjetiva del médico”. Sin embargo, han sido ampliamente utilizados en los ensayos clínicos (21).

En dicha clasificación de la NYHA se designa 4 clases basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos:

- Clase I: Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones o disnea.
- Clase II: Ligera limitación para la actividad física. Los pacientes se encuentran confortables en reposo pero la actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones o disnea.
- Clase III: Marcada limitación para la actividad física. Aunque los pacientes se encuentran confortables en reposo la actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones o disnea.
- Clase IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

Clasificación de la insuficiencia cardiaca en base a progresión de la enfermedad.

En 2001, surge una nueva clasificación propuesta por la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association Task Force (AHA), con la intención de hacer un diagnóstico precoz de la IC, dándole mayor relevancia a la inhibición de la progresión de ésta (22).

En dicha clasificación, la IC se define en 4 etapas de la “A” a la “D”. Si bien, el paso de una etapa a otra se llega de manera progresiva, una vez que se pasa a un nivel superior no se observa una regresión a una etapa inferior de la IC, puesto que la progresión en las etapas se asocia con una reducción en la supervivencia a los 5 años (12).

Las dos primeras etapas representan las formas preclínicas de la IC y las restantes a las formas clínicas:

- Etapa "A": Con alto riesgo de IC. Anomalía estructural o funcional no identificada sin signos ni síntomas. Es decir, son pacientes asintomáticos, sin daños cardiacos, pero presentan factores de riesgo para IC.
- Etapa "B": Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con IC, pero sin síntomas. Es decir, son pacientes asintomáticos, pero tienen signos de daño estructural cardíaco.
- Etapa "C": IC sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente. Es decir, son aquellos pacientes con daño cardiaco y con síntomas.
- Etapa "D": Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de IC en reposo a pesar de tratamiento médico máximo. Es decir, pacientes que presentan la enfermedad en su etapa final.

Las intervenciones durante la progresión de una etapa a otra van encaminadas a modificar los factores de riesgo en el caso de la etapa A. En la etapa B el tratamiento irá dirigido hacia la enfermedad cardiaca estructural. Mientras que en las etapas C y D se dirigen fundamentalmente a conseguir la reducción de la morbilidad y mortalidad (12).

I.1.2.3. Epidemiología

La IC es un importante y creciente problema de salud pública de primer orden, pues se trata de un síndrome con perfil de pandemia que afecta primordialmente a poblaciones de países desarrollados (23).

La prevalencia de la IC sigue aumentando a nivel universal. En España, el primer estudio poblacional se realizó en Asturias en 1.996, mostró una prevalencia del 5% en personas de 40 o más años (24). Posteriormente, más recientemente en 2.004 se llevó a cabo el estudio de Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España (PRICE) en la que se obtuvo una muestra aleatoria 1.776 pacientes mayores de 45 años, representativa por edades y sexos de todo el país, apoyándose en la red de ambulatorios del Servicio Nacional de Salud, con diagnóstico inicial clínico por los criterios de Framingham y examen posterior en hospital de referencia con ecocardiograma, aceptando cualquier anomalía significativa para el diagnóstico definitivo de IC. La prevalencia de la IC fue del 6,8%, similar en ambos sexos, y muy dependiente de la edad: 1,3% entre los 45 y 54 años; 5,5% entre los 55 y 64 años; 8% entre los 65 y 74 años, y 16,1% en los mayores de 75 años. La prevalencia en el estudio PRICE 6.8%, no presenta grandes diferencias respecto al estudio realizado previamente en Asturias 5%. Sin embargo, es importante señalar que la prevalencia se eleva hasta el 16% cuando se considera sólo a la población por encima de los 75 años (25). Por ello, podemos concluir, que la prevalencia de la IC en población general por encima de los 70 años se sitúa en un 10% y que este porcentaje se duplica con cada década de edad (26). Entre las causas de este incremento, cabe destacar el mejor pronóstico por la incorporación de nuevos tratamientos.

La historia natural de la IC está marcada por las descompensaciones, que habitualmente requieren hospitalización y tienden a seguir un patrón bimodal, con picos de mayor frecuencia tras el diagnóstico (el 30% de las rehospitalizaciones en IC) y en la fase final de la enfermedad (el 50% de las rehospitalizaciones) (27). En España, como en otros países industrializados, la IC es la primera causa de hospitalización de los mayores de 65 años (26). En una reciente revisión en Nature (28), se describen unas prevalencias de IC de 5,8 millones de pacientes en EEUU, y de 23 millones en el mundo, concluyendo que la mortalidad asociada a esta patología a los cinco años es similar a enfermedades neoplásicas. Además la IC representa una importante carga en cuanto a costes para los sistemas sanitarios. Entre los factores de riesgo predictores de la incidencia de IC, se señalan la cardiopatía isquémica, la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes entre otras.

I.1.2.4. Etiología

Hay muchos factores que pueden contribuir a la existencia de IC, puesto que cualquier alteración en la estructura o función cardiaca puede predisponer al paciente a padecer IC y además dichos factores varían entre las distintas partes del mundo.

En los países industrializados la enfermedad arterial coronaria es responsable del 60-75% de la IC, sin embargo la cardiopatía reumática sigue siendo la causa más frecuente en África y Asia como la hipertensión en la población africana y la enfermedad de Chagas en la sudamericana. A medida que los países pobres se desarrollen las causas se parecerán a las de Europa occidental y Norteamérica (29).

En la década de 1.970, la hipertensión y la enfermedad coronaria, especialmente el infarto de miocardio, fueron las principales causas de IC en los Estados Unidos y Europa. Sin embargo, las enfermedades coronarias y la diabetes mellitus son cada vez más responsables de IC en la actualidad, mientras que la hipertensión y las enfermedades valvulares se han vuelto menos comunes debido a las mejoras en la detección y el tratamiento de estas (30).

Por otro lado, la etiología de pacientes con IC-FER o IC-FEP también difiere, aunque pueden presentar un solapamiento considerable.

La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC-FER, aunque en muchos casos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes. Hay muchas otras causas de IC-FER, como una infección viral previa (reconocida o no), abuso de alcohol, quimioterapia (doxorubicina o trastuzumab) o la miocardiopatía dilatada idiopática (aunque se desconoce la causa, algunos de estos casos pueden tener una base genética).

La IC-FEP parece tener un perfil epidemiológico y etiológico distinto que la IC-FER. Los pacientes con IC-FEP son de mayor edad, más frecuentemente mujeres y obesos, comparados con los que tienen IC-FER. Además, los pacientes con IC-FEP, tienen menos probabilidades de tener una cardiopatía coronaria y más frecuentemente son hipertensos o padecen fibrilación auricular. Así mismo, los pacientes con IC-FEP tienen mejor pronóstico que aquellos con IC-FER (14).

Causas de insuficiencia cardiaca. Modificado de McMurray JJV et al (14).

Por afectación del miocardio

Cardiopatía isquémica

Hipertensión

Miocardopatías familiares: hipertrófica, dilatada, restrictiva, arritmogénica del ventrículo derecho, no compactada

Miocarditis: virales o por otros agentes infecciosos (por ejemplo T.cruzy), inmunomediada, tóxica o farmacológica (por ejemplo, agentes quimioterápicos)

Miocardopatía ligada al embarazo

Miocardopatía infiltrativa o por enfermedades por depósito

Por afectación del endocardio

Fibrosis endomiocárdica

Endocarditis de Löffler (síndrome hipereosinofílico)

Fibroelastosis endocárdica

Por afectación del pericardio

Derrame pericárdico

Pericarditis constrictiva

Valvulopatías

Sobrecarga de presión por estenosis valvulares

Sobrecarga de volumen por insuficiencias valvulares

Cardiopatías congénitas

Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardiaco

Bradiarritmias crónicas

Taquiarritmias crónicas

Sobrecarga de volumen

Insuficiencia renal

Yatrógena (por infusión excesiva de fluidos)

Estados de alto gasto cardiaco

Tirotoxicosis

Sepsis

Enfermedad de Paget

Cortocircuitos arteriovenosos sistémicos

Anemia crónica.

I.1.2.5. Fisiopatología

La IC puede percibirse como la consecuencia de un trastorno progresivo tras una agresión inicial en el miocardio. Dicha agresión puede ser de diferentes formas, por ejemplo, por *sobrecarga de presiones* pues el miocardio está indemne sin problema intrínseco de contractilidad, pero éste debe enfrentarse a una carga superior a la habitual. O por *sobrecarga de volumen* como con las regurgitaciones valvulares (insuficiencia mitral o aórtica), en la que nuevamente el miocardio es al inicio normal. O por *pérdida localizada de miocitos* como ocurre en el caso del infarto de miocardio, una de las causas más frecuentes de IC, pues aquí coexiste una parte del miocardio, la necrosada, cuya función se pierde por completo, con otra parte, el miocardio sano, que debe someterse a una sobrecarga para intentar suplir la contribución de la zona ausente. O también por *disminución generalizada de la contractilidad* lo que sucede en las miocardiopatías dilatadas de diverso origen, en ellas la función de la cámara no es

normal como consecuencia de una anormal contractilidad del miocardio que la forma, sin que existan zonas normofuncionantes (31).

Ante estos fenómenos a nivel del corazón se produce una alteración de la perfusión de ciertos órganos. Dando lugar a la activación de mecanismos compensadores para mantener la función cardiaca global, de forma que permita una adecuada perfusión de dichos órganos. Los mecanismos compensadores más destacables son (13,15,31,32):

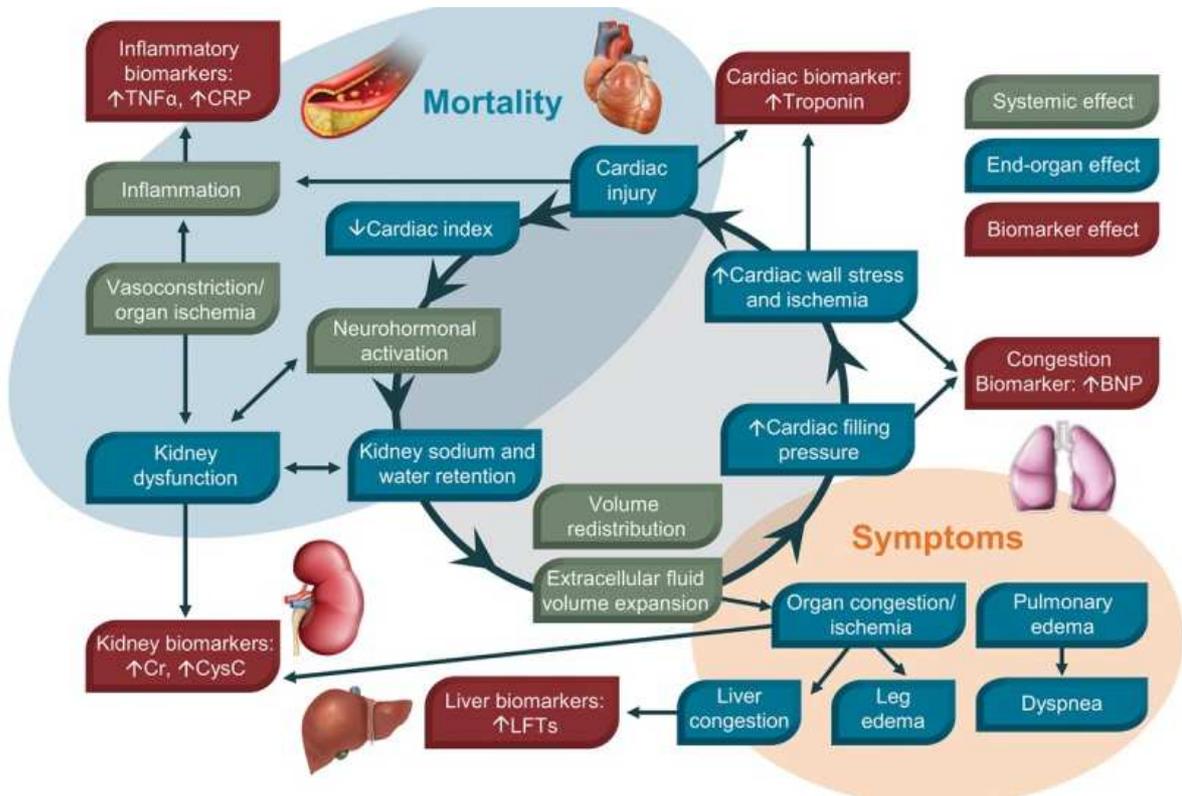
El aumento de la precarga, en función del mecanismo de Frank-Starling: mayor volumen residual y el aumento de la presión telediastólica incrementa la fuerza de la contracción y el volumen de eyección del latido siguiente. Sin embargo, este mecanismo tiene como contrapartida de efectos negativos como congestión retrógrada, aumento de la tensión de la pared, dificultad de flujo coronario subendocárdico e insuficiencia mitral progresiva, dado que en estadios avanzados en los que la contractilidad miocárdica está deprimida, la curva de Frank-Starling se convierte en aplanada, por lo que la mayor precarga no se traduce en un mayor gasto cardiaco.

La hipertrofia ventricular es una respuesta adaptativa a la sobrecarga de presión. En principio, su finalidad es mantener la tensión de la pared que, en virtud de la ley de Laplace, es igual al producto de la presión intracavitaria por el radio de la cavidad dividido por el doble del espesor. El mantenimiento de la tensión de la pared es necesario para evitar una dilatación progresiva de la cámara y constituye uno de los principales mecanismos por los que el corazón se enfrenta al aumento de la poscarga. Al igual que los otros mecanismos de compensación, el remodelado/hipertrofia condiciona unos efectos negativos. Conlleva un aumento del componente fibroso del miocardio y un incremento insuficiente de la vasculatura coronaria que conduce a una reducción de la reserva coronaria.

El sistema adrenérgico también juega un papel en la patogenia del IC, cuya activación logrará un aumento de la contractilidad miocárdica, de la frecuencia cardíaca y de las resistencias periféricas. Además, la activación del sistema nervioso simpático en la IC dará lugar al aumento de los niveles de catecolaminas en sangre y tienen valor pronóstico, siendo éste peor cuanto más elevados estén. Sin embargo, este mecanismo de compensación, la activación simpática, la reducción del tono parasimpático junto al aumento del consumo de oxígeno produce una mayor susceptibilidad a la aparición de arritmias y muerte súbita.

El sistema renina angiotensina aldosterona, otro de los mecanismos neurohormonales que se ponen en marcha en la patogenia de la IC, con a disminución de la perfusión renal, el aumento de la actividad simpática y la reducción del aporte de sodio a la mácula densa se estimula la secreción de renina. Esta enzima activa el paso de angiotensinógeno a angiotensina I, que por la acción de la enzima convertora de la angiotensina pasa a angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, activa la liberación de aldosterona (que a su vez retiene sodio y agua) e interacciona con el sistema simpático aumentando el tono vascular. Este mecanismo condiciona, a largo plazo, un aumento excesivo de la poscarga, retención de sal y agua, alteraciones hidroelectrolíticas y arritmias. La interrupción de estos procesos claves en el proceso evolutivo en la fisiopatología de la IC, serán la base de gran parte del tratamiento efectivo de la IC. Figura I.2.

Figura I.2 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.



Tomado de Teichman SL et al (33).

I.1.2.6. Evaluación clínica de la insuficiencia cardiaca

I.1.2.6.1. Manifestaciones clínicas

En 1.933, Sir Thomas Lewis afirmó “la verdadera esencia de la medicina cardiovascular está en la identificación de la insuficiencia cardiaca en su fase inicial” (34). Los síntomas y signos son la clave para la detección precoz de la enfermedad, ya que son estos los que impulsan al paciente a buscar atención medica, pero estos no son específicos de la enfermedad, por lo tanto, no ayuda a distinguir la IC de otros problemas. Pudiendo ser difíciles de interpretar en pacientes con enfermedad pulmonar

crónica en personas mayores y en obesos (35,36,37). Sin embargo, la historia clínica junto a la exploración física nos puede proporcionar datos sobre la etiología, información sobre la gravedad de la enfermedad, pronóstico del paciente y la respuesta al tratamiento, por lo que deben ser evaluadas en cada revisión médica del paciente (12).

I.1.2.6.1.1. Síntomas

Los síntomas cardinales de la IC son la fatiga y la disnea. La fatiga se atribuye a la disminución del gasto cardiaco. En etapas iniciales la disnea se observa solo durante el esfuerzo físico, no obstante conforme progresa la enfermedad esta se presentará incluso en reposo; el origen es probablemente multifactorial: el mecanismo más importante es la congestión pulmonar con acumulo del líquido intersticial o en el espacio alveolar, además de la reducción en la distensibilidad pulmonar, incremento de resistencia de vías aéreas y fatigabilidad de musculatura respiratoria junto a anemia. La ortopnea, se define como la disnea en decúbito que suele aparecer como manifestación tardía de la IC, resulta de la distribución de líquido de la circulación esplácica y de las extremidades inferiores a hacia la circulación central durante el decúbito con incremento de presión capilar pulmonar. La disnea paroxística nocturna, son episodios agudos de disnea grave y tos que suele ocurrir durante la noche despertando al paciente, debido al incremento de la presión en las arterias bronquiales que ocasiona compresión de las vías respiratorias junto edema pulmonar intersticial. Otro síntoma a tener en cuenta sería la respiración de cheyne-stoke, la cual aparece en etapas avanzadas de IC, causada por la disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la pCO₂ arterial (13).

I.1.2.6.1.2. Signos

Se debe realizar una inspección detallada de signos vitales como, la presión arterial sistólica que puede estar normal o encontrarse elevada en etapas iniciales de la IC, pero en general se encuentra reducida en fases avanzadas por disfunción del ventrículo izquierdo. Puede aparecer reducción de la presión del pulso lo que refleja disminución del volumen sistólico. La vasoconstricción periférica ocasiona frialdad en extremidades y cianosis como consecuencia a de la excesiva actividad adrenérgica. Por otro lado, la exploración de las venas yugulares nos permite estimar la presión en la aurícula derecha. Así pues, la auscultación de estertores en campos pulmonares son consecuencia de la trasudación del líquido de espacio intravascular a los alveolos. El derrame pleural proviene de la elevación de la presión capilar pleural y la trasudación resultante de líquido hacia la cavidad pleural, dicho derrame a menudo es bilateral aunque puede ser unilateral siendo más frecuente en la cavidad pleural derecha. Sin embargo, la auscultación cardíaca aunque esencial, no nos proporciona información precisa del grado de gravedad de la IC. En algunos pacientes se puede escuchar un tercer ruido, este con frecuencia se detecta en pacientes con sobrecarga de volumen con taquicardia y taquipnea, a menudo indica compromiso hemodinámico grave. Además, la presencia a la palpación de hepatomegalia es un signo importante en paciente con IC, cuando está presente suele ser dolorosa y puede pulsar en la sístole en el caso insuficiencia tricuspídea. La ascitis suele ser un signo tardío que ocurre como consecuencia de la presión en venas hepáticas y en las venas que drenan al peritoneo. Los edemas periféricos suelen ser simétricos y aparecen en zonas declives (13). Figura I.3.

Figura I.3. Diagnóstico de la IC.

Síntomas	Signos
<i>Típicos</i>	<i>Más específicos</i>
Disnea	Presión venosa yugular elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer sonido del corazón (ritmo galopante)
Baja tolerancia al ejercicio	Impulso apical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio, más tiempo de recuperación tras practicar ejercicio	Soplo cardíaco
Inflamación de tobillos	
<i>Menos típicos</i>	<i>Menos específicos</i>
Tos nocturna	Edema periférico (tobillos, del sacro, escrotal)
Sibilancias	Crepitaciones pulmonares
Aumento de peso (> 2 kg/semana)	Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (efusión pleural)
Pérdida de peso (IC avanzada)	Taquicardia
Sensación de hinchazón	Pulso irregular
Pérdida de apetito	Taquipnea (> 16 rpm)
Confusión (especialmente en ancianos)	Hepatomegalia
Depresión	Ascitis
Palpitaciones	Pérdida de tejido (caquexia)
Síncope	

Tomado de McMurray JJV et al (14).

I.1.2.6.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la IC es relativamente sencillo cuando se presenta con los síntomas y signos clásicos, sin embargo como se mencionó anteriormente, estos no son sensibles ni específicos de la IC. La base del diagnóstico es tener un alto índice de sospecha en paciente de alto riesgo.

Exámenes de laboratorio: Todo paciente con IC de inicio reciente, crónica o descompensación aguda debe someterse a biometría hemática completa, bioquímica con función renal, hepática, iones, perfil lipídico, hormonas tiroideas y glucemia (12).

Electrocardiograma: Se recomienda la realización de forma sistemática de las 12 derivaciones (12). La mayor importancia es determinar el ritmo cardiaco, establecer la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo o antecedentes de infarto miocárdico, así como medir la duración del complejo QRS para establecer si el paciente se podría beneficiar de tratamiento de resincronización (13).

Marcadores biológicos:

Péptidos natriuréticos: BNP y NT-proBNP: Las concentraciones circulantes de péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-BNP N-terminal que se liberan del corazón insuficiente son marcadores relativamente sensibles para la presencia de IC (13). Sin embargo, es importante reconocer que las concentraciones de dicho péptido natriurético pueden elevarse con la edad y con el deterioro de la función renal, e incluso ser falsamente baja en pacientes obesos y normalizarse en pacientes después de un tratamiento apropiado. Aun así, un valor normal de péptido natriurético en un paciente no tratado prácticamente excluye una enfermedad cardiaca significativa y hace que la realización de un ecocardiograma no sea vitalmente necesaria (38,39).

En los pacientes con inicio agudo o empeoramiento de los síntomas, el punto de corte de exclusión óptimo es 300 pg/ml para el NT-proBNP y 100 pg/ml para el BNP, y en pacientes que presentan formas no agudas, el punto de corte de exclusión óptimo es 125 pg/ml para el NT-proBNP y 35 pg/ml para el BNP (14).

Por ello, en pacientes ambulatorios con disnea, la medición de BNP o NT-proBNP es útil para apoyar la toma de decisiones clínicas acerca del diagnóstico de la IC, especialmente en el contexto de incertidumbre clínica (40). Además, la medición de BNP o NT-proBNP es valioso para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la IC (41) y puede ser beneficioso como guía para evaluar el tratamiento y monitorización de pacientes con IC (42,43).

Troponina T e I: Concentraciones anormales circulantes de troponina cardíaca se encuentran en pacientes con IC, a menudo sin isquemia miocárdica evidente y sin enfermedad coronaria subyacente. Esto sugiere una lesión de los miocitos en curso o necrosis miocárdica en estos pacientes. En la IC crónica, la elaboración de las troponinas cardíacas se asocia disfunción ventricular izquierda progresiva y el aumento de las tasas de mortalidad (44). Del mismo modo, en los pacientes con IC aguda descompensada, los niveles de troponina cardíaca se asocian con peores resultados clínicos y la mortalidad (45). Si bien, la disminución en los niveles de troponina en el tiempo con el tratamiento se asocia con un mejor pronóstico (12).

Otros marcadores como los de fibrosis miocárdica, creatina sérica, proteína C reactiva, receptor de TNF, ácido úrico también pueden estar elevados en pacientes con IC y proporcionar información para el pronóstico.

Técnicas de imagen cardiaca:

Radiografía de tórax convencional: es de indicación absoluta para todo paciente con sospecha o diagnóstico de IC de reciente comienzo (46). Nos proporciona información respecto el tamaño y forma del corazón, valorar la vasculatura pulmonar y descartar alternativas diagnosticas extracardiacas (13). Pues, un patrón de opacidades alveolares en “mariposa” que se extiende bilateralmente desde las arterias pulmonares hiliares ingurgitadas hacia la periferia de los pulmones es el patrón clásico de congestión que se observa en la IC descompensada. Sin embargo, muchos pacientes consultan por un cuadro más sutil donde los hallazgos radiológicos más evidentes son el aumento de la trama vascular intersticial, como la presencia de las líneas B de Kerley o formación de manguitos peribronquiales. Así mismo, la presencia de cardiomegalia, expresada por un índice cardiorácico superior al 50% puede ser un signo indicativo de la existencia de un problema cardiológico previo de tipo valvular, hipertensivo, miocardiopatía o incluso de la presencia de IC previa (47).

Teniendo en cuenta su baja sensibilidad y especificidad, la radiografía de tórax no debe ser el único factor determinante para el diagnóstico de la IC. Por otra parte, una radiografía de tórax en decúbito supino tiene un valor limitado en la IC aguda descompensada (12).

Ecocardiografía: el método de elección en pacientes con sospecha de IC por motivos de precisión, disponibilidad (portabilidad), seguridad y coste (14). Además de ser la prueba más útil, nos proporciona una valoración de la estructuras cardiacas y su función (13). Por ello, durante la evaluación ecocardiográfica se deberá abordar si la FEVI se reduce o se mantiene conservada, si la estructura de las cavidades izquierdas es anormal y/o si

otras anomalías estructurales están presentes, pues podría ser responsable de la presentación clínica. Toda esta información debe ser cuantificada, incluyendo estimaciones numéricas de la medición de la FEVI, dimensiones ventriculares, espesor de la pared, los cálculos de los volúmenes ventriculares y la evaluación de geometría de las cámaras y el movimiento de la pared regional. La documentación de la FEVI es una medida de calidad de atención en el rendimiento de la IC (12). El tamaño del ventrículo derecho y su función, así como el tamaño auricular también debe medirse, también todas las válvulas deben ser evaluadas para detectar anomalías anatómicas y flujo. Puesto que, muchas de estas anomalías son importantes para el pronóstico y puede estar presente en paciente sin IC manifiesta.

Evaluaciones ecocardiográficas seriadas son útiles porque la evidencia de remodelado inverso cardíaco puede proporcionar información importante en los pacientes que han tenido un cambio en el estado clínico que haya afectado la función cardíaca. Sin embargo, no está indicada la evaluación de rutina de la función ventricular en ausencia de un cambio en el estado clínico o un cambio en la intervención terapéutica (48,49).

La Resonancia magnética cardíaca (RMC): también proporciona un análisis completo de la anatomía y función cardíaca (13). Es la mejor modalidad de imágenes alternativa para pacientes con estudios ecocardiográficos no diagnósticos. La RMC es especialmente útil a la hora de identificar trastornos inflamatorios e infiltrativos y para predecir el pronóstico en pacientes con estas enfermedades (46,50).

La tomografía por emisión monofotónica (SPECT) y la tomografía por emisión positrones (PET): pueden ser útiles en la evaluación de la isquemia y la viabilidad en

caso de sospecha de enfermedad de arterias coronarias. Pero la escasa disponibilidad, la radiación y el coste son las principales limitaciones (14).

Angiografía coronaria: se debe considerar para el paciente con cardiopatía isquémica o con antecedentes de parada cardíaca (14).

Otras exploraciones

Cateterismo Cardíaco: La monitorización hemodinámica está indicada en pacientes con estado del volumen clínicamente indeterminado y los refractarios al tratamiento inicial, sobre todo si las presiones de llenado intracardiaca y el gasto cardíaco no son claras. Los pacientes con hipotensión clínicamente significativa (presión arterial sistólica normalmente <90 mmHg o presión arterial sistólica baja sintomática) y/o empeoramiento de la función renal durante el tratamiento inicial también pueden beneficiarse de las medidas hemodinámicas invasivas.

Los pacientes considerados para trasplante cardíaco o la colocación de dispositivos de asistencia ventricular son también candidatos a cateterismo cardíaco derecho, incluyendo una evaluación de la resistencia vascular pulmonar, una parte necesaria de la evaluación inicial del trasplante (12).

La biopsia endomiocárdica: puede ser útil en la búsqueda de un diagnóstico específico que influyera la terapia, pero no se recomienda de rutina en todos los casos de IC, dada la rentabilidad diagnóstica limitada y el riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento (12).

I.1.2.7. Tratamiento

Estrategia terapéutica:

Una vez que el paciente ha desarrollado cardiopatía estructural, su tratamiento depende de la clasificación funcional de la NYHA, este sistema de clasificación es notoriamente subjetivo y tiene gran variabilidad entre diferentes observadores, pero ha superado la prueba del tiempo y continúa su aplicación en pacientes con IC. Para los pacientes asintomáticos el objetivo debe ser disminuir la progresión de la enfermedad al bloquear los sistemas neurohormonales que favorecen la remodelación cardíaca. Sin embargo, para los pacientes que desarrollan síntomas el objetivo es además aliviar la retención de líquidos, disminuir la incapacidad, reducir el riesgo de progresión y de muerte (12).

I.1.2.7.1. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Medidas generales: Se deben tratar las enfermedades concomitantes como la hipertensión, la dislipemia, diabetes mellitus, obesidad para disminuir el riesgo de IC. Recomendar el abandono del hábito tabáquico y reducir el consumo de alcohol. Vacunar de la influenza y neumococo. Educar sobre la enfermedad y el apego al régimen terapéutico. Restricción alimenticia de sodio y suele ser innecesaria una restricción de líquidos a menos que el paciente desarrolle hiponatremia (13). Recomendar un ejercicio físico moderado y regular, ya que la rehabilitación cardíaca reduce la mortalidad y hospitalización, aumentando la capacidad funcional (51). Además, se debe iniciar tratamiento con ventilación mecánica no invasiva mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en pacientes con apnea obstructiva del

sueño, ya que se ha observado un beneficio en la mejora del estado funcional en los pacientes con IC por aumento de la FEVI (52).

I.1.2.7.1.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

I.1.2.7.1.1.1. Tratamiento farmacológico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Diuréticos: son los únicos fármacos que pueden controlar de forma adecuada la retención de líquidos en la IC avanzada, y debe utilizarse para restablecer y mantener el estado volumétrico normal en el paciente con síntomas congestivos o signos de incremento de presiones de llenado (13). En los estudios a medio plazo, los diuréticos se han demostrado mejorar los síntomas y la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC (53); sin embargo, no se conocen los efectos de los diuréticos sobre la morbilidad y la mortalidad.

Inhibidores de la ECA (IECAs): existen evidencias que los IECAs deben utilizarse en pacientes con o sin síntomas con reducción de la fracción de eyección. Los IECAs estabilizan la remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas, reducen la hospitalización y prolongan la supervivencia (12,13). Uno de los primeros estudios más relevantes con IECAs realizado en el año 87 fue el estudio Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) demostró que la administración de enalapril en pacientes con IC congestiva grave se asociaba con una reducción considerable de la mortalidad (54). Posteriormente en el año 92 se objetivó en el Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD-Prevencion) que el enalapril fue bien tolerado

por los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, se redujo la incidencia de IC y las hospitalizaciones relacionadas, con una tendencia hacia un menor número de muertes cardiovasculares (55).

En pacientes con infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca tanto captopril, como ramipril demostraron su beneficio en los estudios Survival and Ventricular Enlargement trial (SAVE) (56) y Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) (57).

Antagonista de los receptores de angiotensina (ARA II): Deben utilizarse en pacientes con o sin síntomas con reducción de la fracción de eyección que no toleran los IECAs, por razones diferentes a la hiperpotasemia o insuficiencia renal, o como alternativa de los IECAs en pacientes que ya estaban tomando ARA II por otra razón. Además, como los IECAs, éstos reducen la morbilidad y mortalidad (13,58,59). La adición de un ARA II puede ser considerado en pacientes persistentemente sintomáticos con IC-FER que ya están siendo tratados con un IECA y un bloqueador beta en los que un antagonista de la aldosterona no está indicado o no se tolera.

Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (β -bloqueantes): constituye el principal avance del tratamiento de pacientes con IC-FER. Cuando se administran en combinación con los IECAs, los β -bloqueantes revierten el proceso de remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas del paciente, previenen la hospitalización y prolongan la vida. Por lo tanto, están indicados en pacientes con IC sintomática o asintomática con disminución de la fracción de eyección, como se objetivo en 2.002 en el estudio Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) (60).

Tres β -bloqueantes han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de muerte en pacientes con IC-FER: bisoprolol y metoprolol, que bloquean selectivamente los β -1-receptores; y carvedilol, que bloquea los β -2 receptores, α -1 y β -1 receptores (61,62). Todos los pacientes con IC-FER estables, a menos que tengan una contraindicación para su uso o son intolerantes a estos medicamentos deberían tomarlos. Debido a sus efectos favorables sobre la supervivencia y la progresión de la enfermedad, se ha observado que el uso de un β -bloqueante debe iniciarse tan pronto como se diagnostica IC-FER. Incluso cuando los síntomas son leves o mejoran con otras terapias (63). Los β -bloqueantes pueden considerarse en pacientes que tienen enfermedad reactiva de las vías o bradicardia asintomática, pero debe utilizarse con precaución en pacientes con síntomas persistentes de cualquiera de estas condiciones.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en 2014 donde se incluyeron un total de 18.254 pacientes con IC, de éstos el 76% se encontraba en ritmo sinusal y el 17% tenían fibrilación auricular (FA) al inicio del estudio. La terapia con β -bloqueante condujo a una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa en pacientes con ritmo sinusal pero no en pacientes con FA. En dicho estudio, se observó que en contraste con los efectos beneficiosos que se tiene en pacientes con ritmo sinusal, la terapia β -bloqueante no tiene o tiene un mínimo efecto sobre la mortalidad u hospitalización cardiovascular en pacientes con IC-FER y FA. En base a estos resultados, los autores cuestionan el uso preferente de los β -bloqueantes en comparación con otros medicamentos para el control de frecuencia (64). No obstante, en el mismo número de la revista se hace un comentario editorial indicando que serán necesarios más ensayos en este grupo de pacientes que suelen ser cada vez más frecuentes, para determinar la utilización de β -bloqueantes en esta situación clínica. Por tanto, en la práctica clínica no

debe cambiar la actitud ante esta situación clínica hasta que estos nuevos hallazgos sean confirmados por otros estudios (65).

Antagonistas de la aldosterona: Son diuréticos ahorradores de potasio. Se recomiendan a menos que este contraindicado, para pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA con disminución de la FEVI <35% y quienes reciben tratamiento estándar, B-bloqueantes e IECAs, para reducir la morbilidad y mortalidad (66,67). También se recomiendan para reducir la morbilidad y la mortalidad tras un infarto de miocardio agudo en los pacientes que presenten una FEVI \leq 40% que desarrollen síntomas de IC o con antecedentes de diabetes mellitus (68). En un estudio relativamente reciente, estudio Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) en pacientes con infarto agudo de miocardio, la eplerenona, inhibidor de la aldosterona demostró su beneficio en cuanto a mortalidad en este tipo de pacientes (69).

Hidralazina y dinitrato de isosorbida: Se recomienda la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida para reducir la morbilidad y mortalidad en los afroamericanos con NYHA clase II-IV con IC-FER que permanecen sintomáticos a pesar del uso concomitante de IECA, B-bloqueadores y los antagonistas de la aldosterona (70). A pesar de la falta de datos en pacientes que no toleran los IECA o ARA II, el uso combinado de hidralazina y dinitrato de isosorbida puede considerarse como una opción terapéutica en estos pacientes (71).

Digoxina: se recomienda para pacientes con disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo con FA concomitante, pero puede ser beneficioso en pacientes con síntomas persistentes e IC-FER independientemente del ritmo subyacente (ritmo sinusal

normal o FA), la causa de IC (miocardiopatía isquémica o no isquémica), o terapia concomitante (con o sin IECA), para disminuir su hospitalización (72).

Anticoagulación - Antiagregación: Los paciente con IC tienen incremento del riesgo de sucesos tromboembólicos arteriales o venosos. La disminución de la función del ventrículo izquierdo favorece la estasis relativa de sangre en las cavidades cardiacas dilatadas, con incremento del riesgo de formación de trombos. Los pacientes con IC crónica con FA permanente / persistente / paroxística y un factor de riesgo adicional para el ictus cardioembólico (antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o ≥ 75 años de edad) deben recibir tratamiento anticoagulante crónico, en ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación (73). La selección de un agente anticoagulante (acecumarol, o los nuevos anticoagulantes, dabigatrán, apixaban, o rivaroxaban aprobados en la FA no valvular) debe ser individualizada sobre la base de factores de riesgo, coste, la tolerabilidad, la preferencia del paciente, el potencial de interacciones farmacológicas, y otras características clínicas, incluyendo el tiempo en el rango terapéutico o razón normalizada internacional (INR), si el paciente ha estado tomando acecumarol. La anticoagulación no se recomienda en pacientes con IC sin FA, evento tromboembólico previo y/o fuente cardioembólica (74).

El ácido acetyl salicílico se recomienda para pacientes con IC, con cardiopatía isquémica para prevenir infarto de miocardio y muerte. El beneficio de la aspirina a dosis bajas en pacientes con IC pero sin infarto de miocardio previo sigue siendo desconocido (75).

Ivabradina: es un fármaco que inhibe el canal *Ifen* del nodo sinusal. Su único efecto farmacológico conocido es ralentizar la frecuencia cardiaca en pacientes en ritmo

sinusal (no ralentiza la frecuencia ventricular en la FA). Se debe considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes en ritmo sinusal con FE \leq 35%, frecuencia cardíaca \geq 70 lpm y síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con una dosis empírica de β -bloqueantes (o dosis máxima tolerada por debajo de esta), IECA (o ARA II) y antagonistas de la aldosterona (o ARA II). Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes en ritmo sinusal con FE \leq 35% y frecuencia cardíaca \geq 70 lpm incapaces de tolerar un β -bloqueantes como se reflejo en el ensayo Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) (76).

Estatinas: En la actualidad, el tratamiento con estatinas no se encuentra recomendado por las últimas guías de práctica clínica para mejorar los resultados clínicos en pacientes con IC, en ausencia de otras indicaciones para su uso (77).

Omega-3-ac.graso poliinsaturados: Aunque durante años, se han mantenido expectativas sobre su utilización (78). Sin embargo, su indicación está cuestionada en las últimas guías de práctica clínica (14).

LCZ69: se trata de un nuevo fármaco (inhibidor del receptor angiotensina-neprilisin), que está compuesto de 2 fracciones moleculares. Por un lado, un inhibidor de la enzima neprilisina, que logra incrementar los péptidos natriuréticos y, por tanto, sus efectos beneficiosos: vasodilatación, natriuresis y bloqueo simpático; por otro, el valsartán, que inhibe los efectos de la angiotensina II. En el estudio Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) se comparó con el enalapril, para tratamiento de pacientes con IC-FER con NYHA II-IV, las conclusiones que dicho estudio fueron que el nuevo fármaco

LCZ696 fue superior al enalapril en la reducción del riesgo de muerte y de hospitalización por IC. Los efectos secundarios más frecuentes con LCZ696 fueron la hipotensión y el angioedema no grave; en cambio se redujo la aparición de insuficiencia renal, hiperpotasemia y tos en comparación con enalapril (79).

I.1.2.7.1.1.2. Tratamiento no farmacológico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Terapia de dispositivos para IC-FER

Balón de contrapulsación intraaórtico

El balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) es la forma de asistencia ventricular menos costosa. Funciona como un dispositivo de desplazamiento de volumen. Al hinchar y deshinchar el balón de manera sincronizada con el ciclo cardiaco, mejora la presión diastólica máxima y el flujo sanguíneo coronario, al tiempo que reduce la presión aórtica, la poscarga y el consumo de oxígeno miocárdico. Inicialmente utilizado en situaciones de shock cardiogénico asociado a infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Sin embargo, no demostró su efecto beneficioso sobre la mortalidad a 30 días. Así mismo, no se observó efecto beneficioso a largo plazo. Por estos resultados en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2.012 se redujo el empleo del BCIA desde una clase IC a I Ib B (80).

Desfibrilador automático implantable

La mitad de las muertes de pacientes con IC, especialmente los que tienen síntomas leves han sucedido de forma repentina e inesperada, la mayoría en relación con

arritmias ventriculares, aunque algunas pueden tener relación con bradicardia y asistolia. La prevención de la muerte súbita es un objetivo importante en el tratamiento de la IC. Los antagonistas neurohormonales modifican el curso de la enfermedad y reducen el riesgo de muerte súbita, pero no la impiden. Además los antiarrítmicos no reducen este riesgo, por esto los desfibrilador automático implantable (DAI) tienen un papel importante en la reducción del riesgo de muerte súbita. En pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica o cardiopatía isquémica y sin antecedentes de arritmias ventriculares sintomáticas con FEVI \leq 35% y clase funcional II o III. Se compararon aleatoriamente al tratamiento con amiodarona, DAI o placebo. Se demostró un beneficio sobre la mortalidad con el DAI del 23% (81). En el estudio Multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT) en pacientes con antecedentes de infarto, FEVI \leq 30% y en clase II, o III se comparó tratamiento convencional frente al DAI. Se comprobó una reducción de la mortalidad con el DAI del 31% (82).

El DAI no se encuentra indicado en pacientes en NYHA IV, con síntomas graves refractarios a fármacos y que no son candidatos a terapia de resincronización cardiaca, dispositivos de asistencia ventricular, o trasplante cardiaco (14).

Terapia de resincronización cardiaca:

Durante las últimas décadas, se han producido muchos avances del tratamiento farmacológico que han elevado la esperanza de vida de los pacientes con IC y han mitigado los síntomas de este. No obstante, la mortalidad y la calidad de vida siguen siendo motivo de preocupación en la inmensa mayoría de los pacientes con IC. En 1.990, Mower introdujo en la práctica clínica el uso del marcapasos biventriculares para

el tratamiento de la disfunción miocárdica asociada a bloqueo completo de rama izquierda (BRI). Desde entonces, se ha producido una notable evolución de la terapia de resincronización cardíaca (TRC), tanto en su desarrollo técnico como en el conocimiento de la fisiopatología y la patobiología de la disincronía mecánica (83). La asincronía ventricular da lugar a un llenado ventricular subóptimo, reducción en la contractilidad del ventrículo izquierdo, duración prolongada de la insuficiencia mitral y movimiento paradójico de la pared del tabique ventricular (13). La colocación de marcapasos biventriculares también conocido como TRC, estimula ambos ventrículos en forma casi simultánea, lo que mejora la coordinación de la contracción ventricular y reduce la gravedad de la IC. Dos ensayos claves, se llevaron a cabo sobre pacientes que estaban en clase III-IV de la NYHA a pesar del tratamiento farmacológico optimizado con FEVI baja ($\leq 35\%$), ritmo sinusal y $QRS \geq 120$ ms, el Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) en 2004 y el Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study (CARE-HF) en 2005, los cuales establecieron el efecto beneficioso de la TRC en cuanto a las hospitalizaciones y la mejora en la supervivencia de los pacientes a los que se aplicó este tratamiento (84,85). El análisis por subgrupo en un metanálisis reciente que evaluó el impacto de la duración del QRS en la eficacia de la TRC mostró que, en pacientes con IC en clase NYHA III-IV, la TRC redujo considerablemente la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización de pacientes con $QRS \geq 150$ ms. La magnitud del efecto y la certeza del beneficio disminuían según se acortaba el QRS. Además, la mayoría de los pacientes de ensayos clínicos aleatorizados tenían morfología de BRI, que se asocia a beneficio más pronunciado que el de los pacientes sin BRI (84). En la Figura I.4 se describen las indicaciones de TRC en pacientes con ritmo sinusal.

Estos resultados favorables y consistentes se han resumido adecuadamente en las recomendaciones más recientes de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.

Figura I.4.

Figura I.4. Indicaciones para la terapia de resincronización en pacientes con ritmo sinusal.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
1. <i>BRI con QRS > 150 ms</i> La TRC está recomendada para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	I	A
2. <i>BRI con QRS 120-150 ms</i> La TRC está recomendada para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	I	B
3. <i>Sin BRI con QRS > 150 ms</i> Se debe considerar TRC para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	IIa	B
4. <i>Sin BRI con QRS 120-150 ms</i> Se podría considerar TRC para pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	IIb	B
5. No se recomienda la TRC para pacientes con IC crónica y QRS < 120 ms	III	B

Tomado de Brignole M et al (84).

Por otro lado, hay dos modos de considerar la TRC para pacientes con FA (84):

a) Pacientes con FA e IC moderada-grave con QRS > 120ms y FEVI <35%.

b) Los pacientes en ritmo ventricular rápido con IC o disfunción del VI que justifique una estrategia agresiva de control del ritmo mediante ablación del nodo AV. Figura I.5.

Figura I.5. Indicaciones para la terapia de resincronización en pacientes con FA permanente.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<p>1. Pacientes con IC, QRS ancho y FEVI reducida</p> <p>1A. Se debería considerar la TRC para pacientes con IC crónica, QRS intrínseco ≥ 120 ms y FEVI $\leq 35\%$ que siguen en NYHA III y NYHA IV ambulatoria pese a tratamiento médico adecuado^d siempre que se pueda lograr la estimulación BV tan cercana al 100% como sea posible</p>	IIa	B
<p>1B. Se debe añadir ablación del NAV en caso de estimulación BV incompleta</p>	IIa	B
<p>2. Pacientes con ritmo cardiaco no controlado candidatos a ablación del NAV</p> <p>Se debería considerar la TRC para pacientes con FEVI reducida candidatos a ablación del NAV para controlar el ritmo cardiaco</p>	IIa	B

Tomado de Brignole M et al (84).

Dispositivos de asistencia ventricular

El número de pacientes con IC crónica sigue creciendo rápidamente debido a los nuevos avances médicos que resultan en que la población vive más tiempo. Por otro lado, también han mejorado considerablemente los tratamientos de episodios de IC descompensada, infarto de miocardio, parada cardiorrespiratoria y shock cardiogénico tras cardiotoromía. Para muchos de estos pacientes, el trasplante cardiaco sería la opción ideal, pero desafortunadamente la lista de espera para un trasplante de corazón va en aumento y el número de donantes de corazón trasplantable sigue estancado. Por ello, el trasplante cardiaco es una opción muy limitada que se reserva sólo a pacientes con IC avanzada. La asistencia mecánica circulatoria, particularmente la de dispositivos de

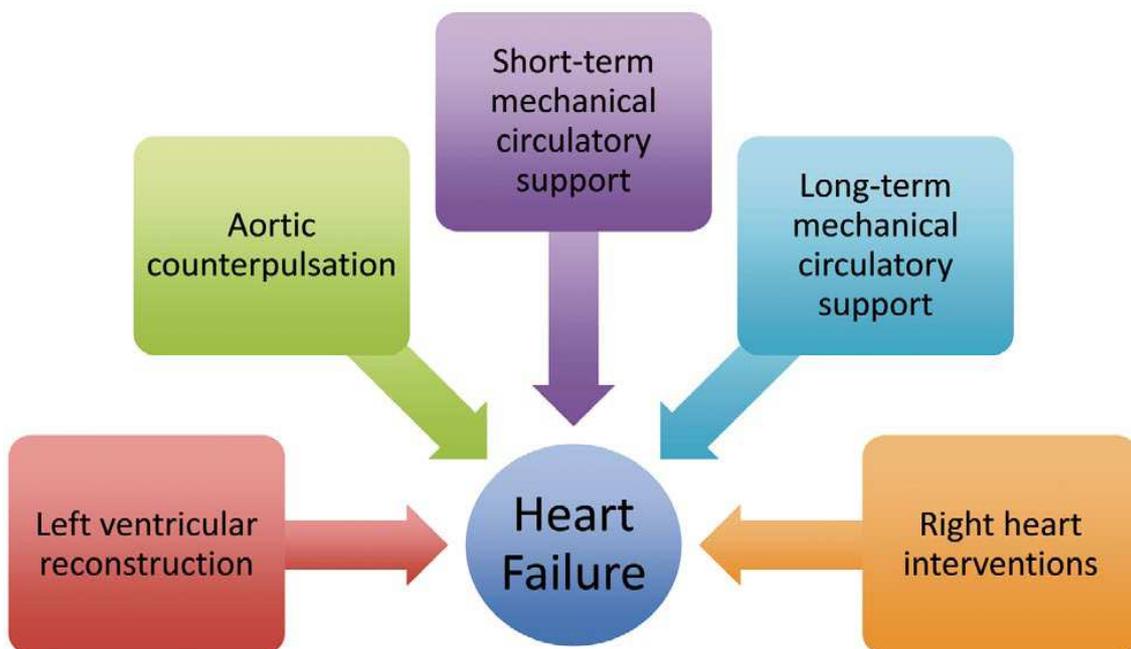
asistencia ventricular implantables de forma permanente, está empezando a llenar este vacío en el caso de los pacientes con IC avanzada que han dejado de responder a un tratamiento médico óptimo.

Estos dispositivos que ayudan al corazón a bombear la sangre han experimentado un rápido desarrollo durante la última década y su forma y su tamaño siguen evolucionando. En principio, los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) se usaban en pacientes con IC en fase terminal como una medida temporal de puente al trasplante. Pero su uso prolongado con el fin de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida ha conseguido que en la actualidad se considere una alternativa aceptable para pacientes en que el trasplante de corazón no es posible. Por todo eso, estos dispositivos se utilizan actualmente con diferentes objetivos, se siguen usando como puente al trasplante, pero también, cada vez con mayor frecuencia, como terapia de destino (86). Se trata de una indicación, que surge tras la experiencia del estudio Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Chronic Heart failure (REMATCH), en el que se incluyeron pacientes en situación de insuficiencia cardiaca terminal (grado funcional IV durante al menos 90 días, fracción de eyección inferior al 25% y consumo máximo de oxígeno menor de 12 ml/kg/min o necesidad de soporte inotrópico intravenoso continuado) y contraindicación para el trasplante cardiaco, aleatorizándose a recibir tratamiento médico óptimo o tratamiento médico y asistencia ventricular izquierda. Este estudio mostró una reducción significativa de la mortalidad y mejoría en la calidad de vida en el grupo que recibió el dispositivo, por lo que en 2.002 se aprobó su uso como terapia de destino (87).

Actualmente se está investigando un nuevo uso como puente a la recuperación, ya que se observado una mejora de la función cardiaca debido a que la descarga prolongada del

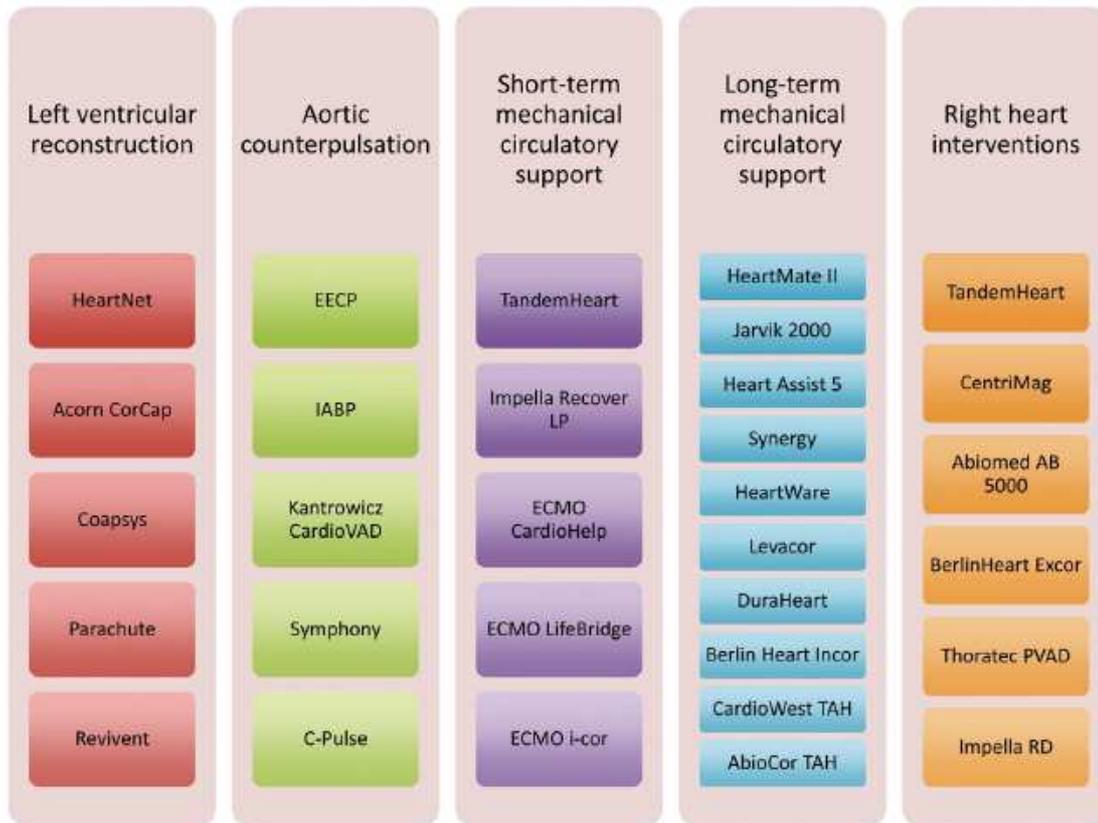
ventrículo izquierdo resulta en una remodelación inversa y una mejora funcional que en algunos casos incluso permite retirar el DAVI. La estrategia para alcanzar este resultado implica un tratamiento mecánico asociado también a un tratamiento farmacológico agresivo, incluso en algunos casos se está usando como puente a la decisión (86).
Figuras I.6 y I.7.

Figura I.6 Revisión de las diferentes categorías de dispositivos para el tratamiento de la IC.



Tomado de Gafoor S et al (88).

Figura I.7. Listado de dispositivos que se han utilizado para el tratamiento de la IC.



EECP: contrapulsación externa; ECMO: oxigenador de membrana extracorporeo; IABP: balón de contrapulsación intra-aórtico; VAD: dispositivo de asistencia ventricular. Tomado de Gafoor S et al (88).

I.1.2.7.1.1.3. Trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco (TxC) es actualmente un tratamiento aceptado y establecido para la IC avanzada. Sin embargo, desde que se realizara el primer procedimiento en nuestro país en 1.984, se ha producido una serie de hechos que han cambiado radicalmente el panorama del TxC. Uno de los cambios ha recaído sobre el perfil del donante; ya que en las últimas décadas la media de edad de los donantes de órganos ha aumentado, así como la edad de donantes aceptados para TxC. Pues la mediana de edad de un donante de corazón aumentó de 25,6 años en 1.984-1.988 a 41,3 en el periodo 2.009-2.013.

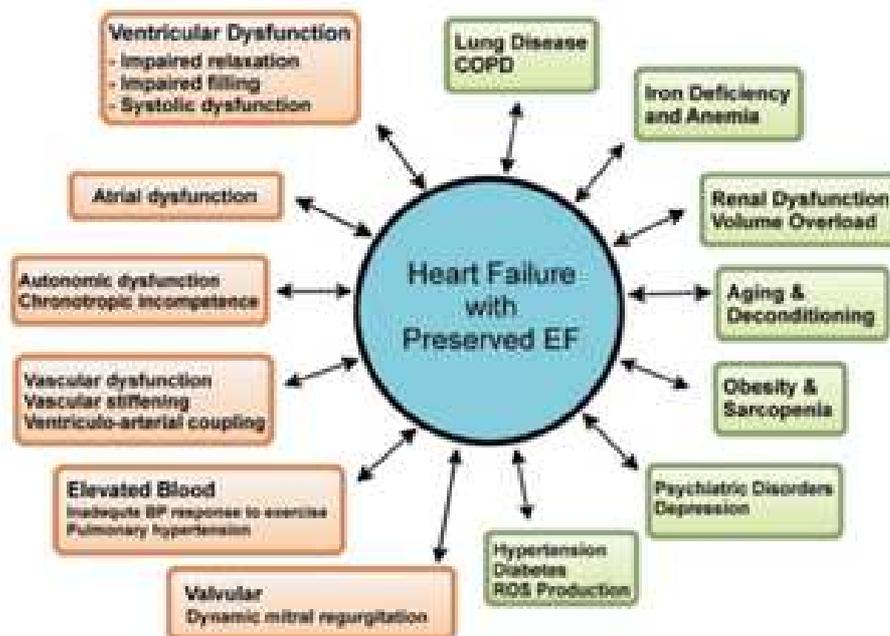
Paralelo a ello, también han aumentado las comorbilidades médicas en los donantes, como diabetes mellitus e hipertensión, y con ello la probabilidad de transmitir enfermedad coronaria aterosclerótica al receptor. Quizás, las características demográficas del receptor de TxC tal vez hayan cambiado aún más drásticamente. Pues, según los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco la media de edad del receptor de TxC se ha incrementado desde los 42 años en el quinquenio 1.984-1.988 hasta casi los 54 años en el quinquenio 2.009-2.013, ya que se ha incluido con más frecuencia a pacientes mayores de 70 años. Paralelo a ello, también las comorbilidades de los receptores han aumentado de manera constante. Sin embargo, el cambio más llamativo es la situación del paciente en el momento del TxC. Si en el periodo 1.984-1.988 se trasplantó al 7,5% de los pacientes en código urgente, en 2.009-2.013 fueron un 37% (89).

I.1.2.7.1.2. Tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

En esta área no hay novedades positivas, tras los resultados del estudio Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) en el que la adición de espironolactona al tratamiento médico óptimo, no redujo de forma significativa el objetivo primario combinado: muerte cardiovascular u hospitalización por IC (90). A diferencia de la IC-FER, donde los cambios introducidos en las últimas décadas han mejorado el pronóstico. En el caso de IC-FEP poco progreso se ha obtenido, a pesar de su alta prevalencia, mortalidad y alto coste. Su tratamiento continua siendo empírico, los resultados con estudios randomizados no han dado los

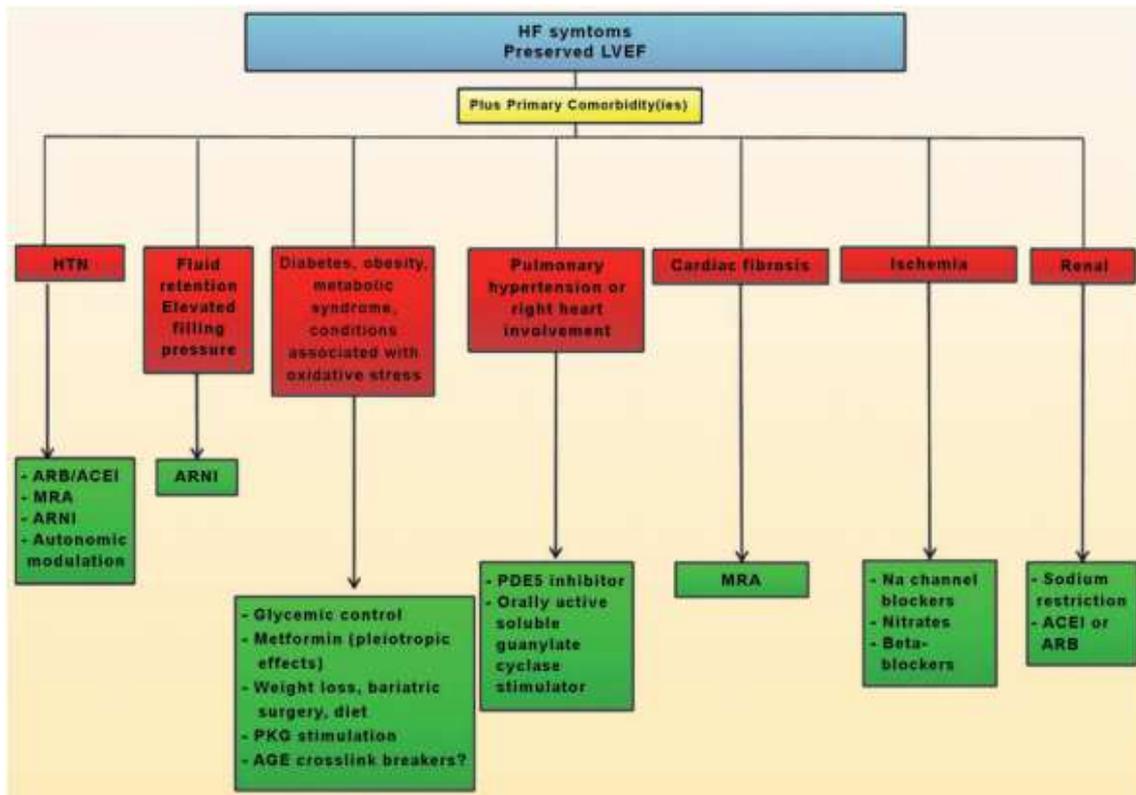
resultados esperados posiblemente debido al incompleto conocimiento de la fisiopatología en esta situación clínica, junto con la heterogeneidad de estos pacientes, criterios diagnósticos inadecuados, reclutamiento de pacientes sin verdadera IC o en estadios iniciales del síndrome, así como subóptimo diseño de los estudios, ente otros. Para maximizar la probabilidad de obtención de nuevos agentes terapéuticos en esta situación se debe empezar por buscar en los potenciales distintos fenotipos donde se pueden obtener beneficio terapéutico y los potenciales tratamientos. Figuras I.8. y I.9.

Figura I.8. Heterogeneidad de la IC con FE preservada.



BP: presión arterial; **COPD:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **EF:** fracción de eyección
Tomado de Senni M et al (91).

Figura I.9. Potenciales tratamientos de los pacientes con IC con FE preservada.



ARB: bloqueantes de los receptores de la angiotensina; ACEI: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; HF: insuficiencia cardiaca; LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda; PKG: protein quinasa G; AGE: productos finales de la glicación avanzada; PDE: fosfodiesterasa; MRA: antagonistas de los receptores de los mineralcorticoides. Tomado de Senni M et al (91).

I.1.2.7.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda

Algunos de los factores más frecuentes que pueden desembocar en una descompensación aguda de IC son: La falta de adherencia al tratamiento médico, una isquemia miocárdica aguda, presión arterial alta no corregida, FA y otras arritmias, inicio reciente de fármacos inotrópicos negativos (por ejemplo, verapamilo, nifedipino, diltiazem, betabloqueantes), una embolia pulmonar, la toma medicamentos que aumentan la retención de sal (por ejemplo, esteroides, tiazolidinedionas, AINE), el

exceso de alcohol o consumo de drogas ilícitas, anormalidades endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo), infecciones concurrentes (por ejemplo, neumonía, enfermedades virales), trastornos cardiovasculares agudos adicionales (por ejemplo, enfermedad de la válvula endocarditis, miopericarditis, disección aórtica) (12).

Se ha demostrado que para la mayoría de los pacientes que presenta IC aguda descompensada la continuación de su tratamiento crónico con IECA, ARA II y β -bloqueante es bien tolerado y presenta mejores resultados (92). Aun así, la reducción o detención de los β -bloqueantes deben considerarse en pacientes que precisan hospitalización tras del inicio o aumento de los β -bloqueantes o con sobrecarga de volumen marcada.

Los pacientes con IC con evidencia de sobrecarga de líquidos significativa se deben tratar con los diuréticos de asa por vía intravenosa para reducir la morbilidad (93,94). Las dosis bajas de dopamina en infusión pueden ser consideradas, además del tratamiento diurético de asa, para mejorar la diuresis y una mejor preservación de la función renal y el flujo sanguíneo renal (95). Por último, la ultrafiltración puede considerarse para pacientes con congestión refractaria que no responde al tratamiento médico. Si bien, un ensayo aleatorizado de IC aguda en pacientes con síndrome cardiorrenal y congestión persistente ha fallado en demostrar una ventaja significativa de ultrafiltración sobre la terapia diurética (96). La ultrafiltración veno-venosa periférica es una estrategia mecánica destinada a la extracción de líquidos y ha surgido como una alternativa al tratamiento diurético de la IC aguda. El mecanismo por el que resulta beneficiosa sería: a) reducción de la sobrecarga de volumen con reducción de la presión auricular derecha, la presión de arteria pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares

y las presiones de llenado ventricular; b) reducción del edema cardiaco mejorando la función diastólica; c) corrección del desequilibrio neurohumoral; d) reducción del agua extravascular del pulmón. Consiguiendo una mejora en el intercambio de gases y de la oxigenación. Los resultados obtenidos en estudios randomizados no han terminado de demostrar los beneficios sobre la supervivencia de estas técnicas. Sin embargo, se recomienda una evaluación cuidadosa de estos pacientes y una supervisión de su estado clínico mientras se aplican las técnicas de ultrafiltración, en todos los casos se recomienda iniciar la técnica con una velocidad de ultrafiltración baja, 100-200 ml/hora (80).

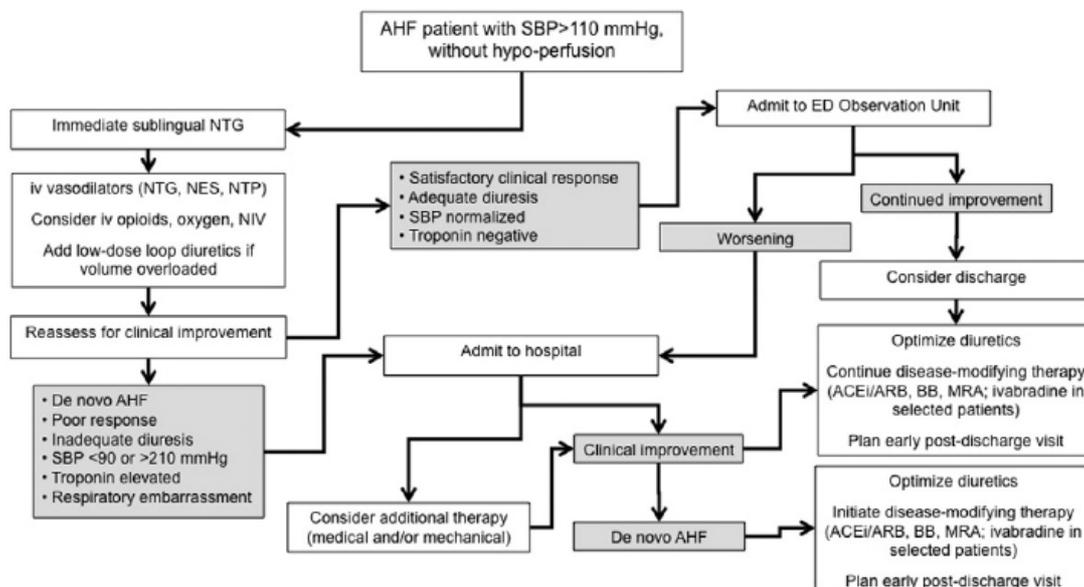
La utilización de presión positiva en las vías aéreas, ventilación mecánica invasiva o no invasiva (VMNI) ha demostrado ser un instrumento importante en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda y constituye un instrumento no farmacológico útil en el tratamiento de la IC aguda. La presión positiva en las vías aéreas produce una reducción en el retorno venoso sistémico, disminución en la carga ventricular derecha, y cambios en las resistencias vasculares pulmonares. A su vez, la presión positiva produce efectos sobre el sistema respiratorio, reclutamiento alveolar, evitación del colapso alveolar, mejora del incremento de gases, inducción del desplazamiento de líquidos desde los alveolos al espacio intersticial y a la circulación pulmonar, y por último reducción de la carga de los músculos respiratorios y del trabajo de la respiración. La VMNI ha demostrado su efectividad en esta situación, aunque la trascendencia pronóstica no está claramente establecida (80).

Además, si el paciente no presenta hipotensión sintomática se podría considerar utilizar perfusión intravenosa de nitroglicerina, nitroprusiato o nesiritida como tratamiento adyuvante para alivio de la sensación disneica en el paciente con IC aguda (97). Deben

recibir durante su ingreso profilaxis del tromboembolismo venoso con un medicamento anticoagulante si la relación riesgo-beneficio es favorable (98). El levosimendán, puede resultar beneficioso en el alivio de los síntomas, aumento del gasto cardiaco y disminución del llenado ventricular. Sin embargo, en términos de pronóstico no ha demostrado un claro beneficio (33).

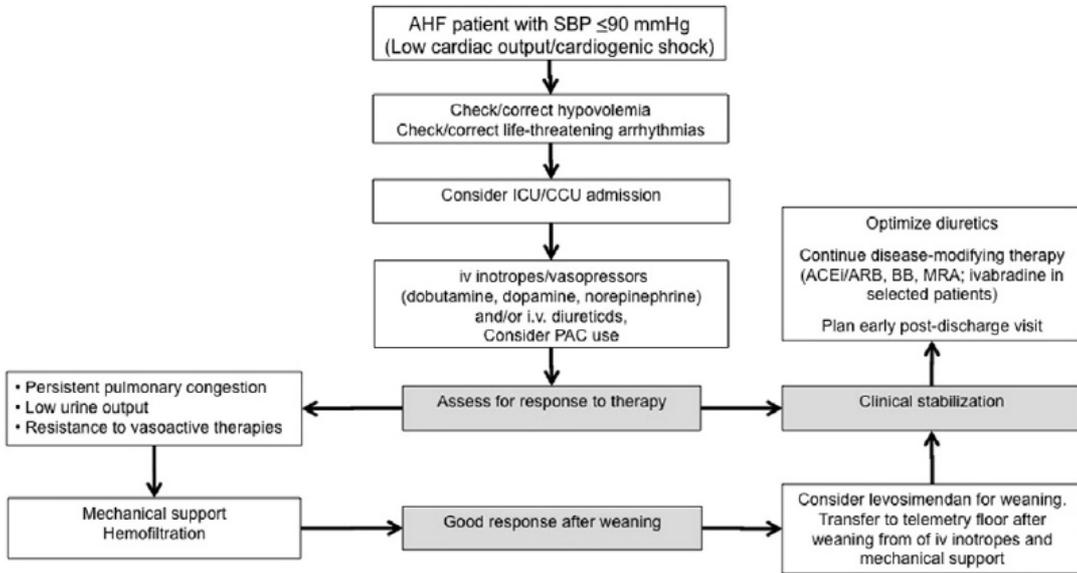
Se han estudiado una serie de nuevas opciones de tratamiento que pueda estar disponible para el futuro tratamiento de la IC aguda, agentes pendientes de evaluación serían: serelaxín, mecarbíl omecamtiv y ularitide. Sin embargo, los resultados con estos fármacos no han resultado concluyentes (33). Recientemente se ha realizado una revisión del tratamiento de la IC aguda atendiendo a la ausencia o presencia de hipotensión. En las Figuras I.10 y I.11, se expresan los esquemas de tratamiento.

Figura I.10. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en ausencia de hipotensión.



AHF: insuficiencia cardiaca aguda; SBP: tensión arterial sistólica; PAC: catéter en arteria pulmonar; ICU/CCU: unidad de cuidados intensivos /unidad de cuidados cardiológicos; NTG: nitroglicerina; NES: neseteride; NTP: nitroprusiato; NIV: ventilación no invasiva; IV: intravenoso; ED: departamento de emergencias. Tomado de Farmakis D et al (99).

Figura I.11. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en presencia de hipotensión.



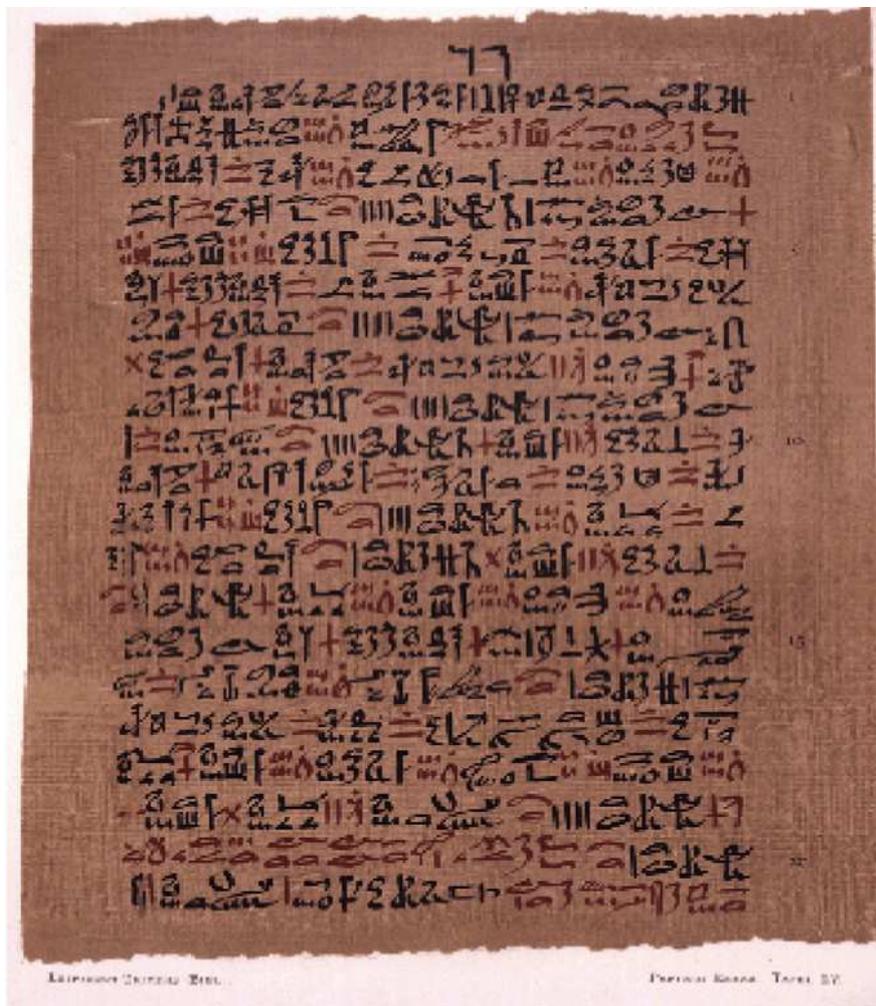
AHF: insuficiencia cardiaca aguda; SBP: tensión arterial sistólica; PAC: catéter en arteria pulmonar; ICU/CCU: unidad de cuidados intensivos /unidad de cuidados cardiológicos; NTG: nitroglicerina; NES: neseteride; NTP: nitroprusiato; NIV: ventilación no invasiva; IV: intravenoso; ED: departamento de emergencias.
Tomado de Farmakis D et al (99).

I. 2. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

I.2.1. Antecedentes históricos

La primera descripción de la angina de pecho parece situarse sobre el año 1.550 antes de nuestra era, en el Papiro de Ebers, los egipcios realizaron una descripción dramática de la isquemia coronaria “si se examina a un hombre con enfermedad sobre su cardias y tiene dolores en el cardias, los brazos, y en su mama...es la muerte que amenaza” Figura. I.12 (100). Más de 3.000 años después, en 1.768, William Heberden, publicó una descripción clínica de la angina de pecho asociando esta situación con un pronóstico adverso y muerte súbita. La correlación fisiopatológica entre la angina y enfermedad arterial coronaria fue establecida sólo unos pocos años más tarde, en 1.786, por Edward Jenner, que tras el estudio de autopsias de los pacientes con antecedentes de ataques de angina, informó “... una especie de tubo carnosos firme, formado dentro de los vasos coronarios con una cantidad considerable de materia y osificación dispersa irregularmente a través de él...” (101,102). Casi un siglo después, en 1.856, Rudolph Virchow, fue el primero en describir las características de la pared del vaso coronario en pacientes con aterosclerosis. Propuso que el daño a la pared interna del vaso sanguíneo, posiblemente causada por la grasa, podría conducir a la inflamación y la formación de una placa secundaria, una noción muy cercana a la que tenemos en la actualidad (103). En 1.867, un médico escocés, Thomas Brunton, introdujo el uso de nitratos (nitrato de amilo inhalado) para el tratamiento de las crisis de angina de pecho, ya que creía que la angina era causada por un trastorno del sistema vasomotor (101).

Figura I.12. Papiro de Ebers.



Tomado de Steven Gilbert (104).

Aunque la descripción de casos clínicos compatibles con infarto agudo de miocardio (IAM) se informaron por William Harvey en la literatura del siglo XVII, el reconocimiento inicial de IAM en pacientes vivos fue posteriormente atribuida a Dock, en su artículo, “Notas sobre las arterias coronarias”, publicado en 1.896 (101). En 1.899, un patólogo estadounidense, Ludwing Hektoen, contribuyó a la comprensión de esta patología al afirmar que “mientras el infarto cardiaco puede ser causado por embolismo,

es causado más frecuentemente por trombosis, y la trombosis de nuevo es generalmente secundaria a cambios escleróticos en las arterias coronarias” (101). Otro patólogo, Osler, publicó por primera vez la correlación entre hallazgos clínicos y patológicos de la trombosis coronaria (102). Basado en una serie de casos de su práctica clínica, hizo una minuciosa descripción de prácticamente todos los aspectos de la angina de pecho mediante informes sobre varios casos de trombosis coronaria. Llegó a la conclusión de que un bloqueo de una de las arterias coronarias por un trombo o un émbolo conducía a una condición que era conocida como necrosis anémicas, o infarto blanco (102).

Al iniciarse el siglo XX, la trombosis de la arteria coronaria aguda no fue considerada como un gran problema de salud aunque siempre era fatal cuando ocurría (103-105). Los trabajos de Krehl en 1.901, los informes de Obrastzov y Strazhesko en 1.910 y especialmente los de James Herrick en 1.912 cambiaron el paradigma de la fatalidad inevitable del IAM (106-108). Sus observaciones describen la relación de los síntomas con la oclusión arterial repentina o gradual, la identificación de complicaciones de un IAM, tales como la formación de aneurisma ventricular, y ruptura miocárdica, y también estableció el IAM como una entidad clínica distinta de la angina de pecho (105).

Joseph Wearn, en Boston, publicó la primera serie de 19 pacientes con diagnóstico clínico de IAM, confirmado en la autopsia. Después de una exhaustiva descripción clínica y etiológica, Wearn concluyó que el IAM fue causado, más probablemente, por un trombo en la arteria descendente anterior izquierda aterosclerótica, que afecta principalmente a los varones de cincuenta años de edad, con dolor en el pecho repentino en la región del corazón. El ataque fue típicamente grave y podría estar asociada con otros síntomas, como disnea aguda. El examen físico por lo general revela “signos de

fallo circulatorio, como la piel pálida y fría, crepitantes pulmonares, agrandamiento del corazón, frote pericárdico y el ritmo irregular”. En cuanto al pronóstico, estableció que dependería de la magnitud del daño en el músculo cardíaco y en el sistema de conducción. El tratamiento debería basarse en reposo absoluto en cama, con el fin de ahorrar esfuerzos al corazón y prevenir la muerte súbita cardíaca. También hizo hincapié en que en los pacientes con estertores pulmonares, la ingesta de líquidos debe restringirse y administrar digitálicos, dado que esto se asociaba con una mejoría en los síntomas, la perfusión, y diuresis. Entre los 19 pacientes, en ningún caso administró nitratos para aliviar el dolor en el pecho, y por lo general se requirieron grandes dosis de morfina. Además, añadió: “... en momentos muy críticos, cuando la presión arterial bajó y los pacientes mostraron otros signos de colapso”, la cafeína y alcanfor se aconsejaron, ya que parecían ofrecer un alivio casi inmediato (102).

En 1.929, Samuel Levine, de Boston, publicó otra serie clínica de pacientes con IAM. En su libro, titulado “La trombosis coronaria: sus diversas características clínicas”, presentó el concepto de factores de riesgo cardíaco, considerando como tales, la herencia, el sexo masculino, la obesidad, la diabetes y la hipertensión. Eran como unos predisponentes a la trombosis coronaria. Levine también llamó la atención sobre el impacto adverso de las arritmias cardíacas durante un IAM condicionando probablemente por primera vez, el concepto de necesidad de monitorización de los pacientes. Sugirió que las enfermeras capacitadas deben seguir cuidadosamente la frecuencia y el ritmo del latido de la punta, a fin de identificar y rápidamente tratar las arritmias.

I.2.2. El desarrollo de las unidades de cuidados coronarios

El concepto de la unidad coronaria (UC) se introdujo en Julio de 1.961, en un documento presentado a la Sociedad Torácica de Gran Bretaña por Julian Desmond y publicado de inmediato en la revista *The Lancet* (109). De acuerdo con Eugene Braunwald, se trató del avance más simple e importante en el tratamiento del IAM de los últimos años, las UC se convirtieron en el estándar de atención en todo el mundo (105). Hasta 1.961, los pacientes con IAM se ubicaban en camas distribuidas por todo el hospital. Con cierta frecuencia los pacientes eran encontrados muertos presumiblemente por episodios de taquiarritmias letales. La justificación para el concepto UC fue impulsado en cierta medida por los avances en el campo de reanimación cardiopulmonar, el uso de desfibriladores externos, la monitorización mediante de telemetría continua con sistemas de alarma, y la posibilidad de sistemas de detección de arritmias malignas y muerte súbita, un concepto primero descrito por Samuel Levine en 1.920 (110).

Un artículo de especial relevancia para el desarrollo de las UC y mejorar la supervivencia en pacientes con IAM, fue publicado en 1.967, por Thomas Killip y John Kimball (111). Killip y Kimball, describieron el curso de 250 pacientes con un IAM, definido por registros electrocardiográficos y por los hallazgos de laboratorio. Después de estas observaciones se hicieron cambios en los protocolos de asistencia a los pacientes que consiguieron una disminución de la mortalidad. Las modificaciones fundamentales fueron la delegación de algunas actividades de los médicos sobre enfermeras capacitadas, se les permitió aplicar un golpe precordial siempre que un médico no estaba disponible, y la creación de un protocolo para el tratamiento de los pacientes en las UC. Se observaron disminución de las tasas de mortalidad frente a los

pacientes tratados en plantas de hospitalización. Este documento también destacó la elevada mortalidad del shock cardiogénico y la falta de impacto de la UC sobre la mortalidad en shock cardiogénico, en estos “primeros años” que precedieron a la época de la reperfusión (111). Otra importante contribución de estos autores y que ha resistido la prueba del tiempo fue el establecimiento de unos índices de gravedad en relación con la IC. El documento original subdivide la población del estudio según la severidad de la IC y el estado de la perfusión sistémica, también conocida como la clasificación Killip (112). En 1.970 Swan y Ganz reportaron el desarrollo de un catéter dirigido por el flujo sanguíneo y con la ayuda de un balón en la punta (catéter de Swan-Ganz). Este catéter permitía la monitorización de la función ventricular en la UC, y la medición del efecto de las terapias dirigidas a mejorar el estado hemodinámico basados en mediciones repetidas de las presiones de llenado, el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica (113). Las medidas utilizadas para mejorar la situación hemodinámica consistían en la administración intravenosa de fluidos o diuréticos para optimizar la precarga ventricular, vasopresores o vasodilatadores para optimizar la resistencia vascular sistémica y la poscarga ventricular izquierda, y agentes inotrópicos positivos para el fracaso de “bomba” (101).

I.2.3. Importancia del infarto agudo de miocardio

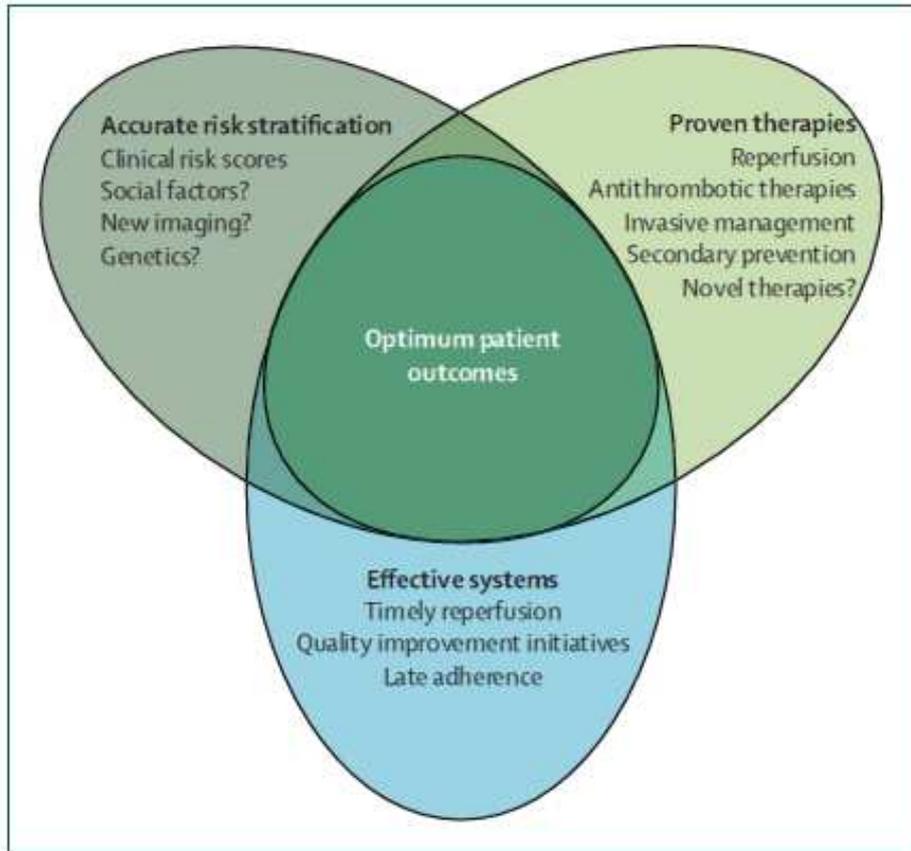
El IAM es la mayor causa de morbilidad y mortalidad mundial. Se estima que más de tres millones de personas cada año tienen un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), y que más de cuatro millones de personas padecen un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNEST). Desde que se conoce,

la enfermedad se observa principalmente en los países desarrollados, aunque se está convirtiendo cada vez más común en los países en vías de desarrollo. En consonancia con la robusta base de pruebas de las que se dispone para el cuidado de los pacientes con infarto (114,115) se ha documentado especialmente en los registros un descenso en la mortalidad (116-119).

La epidemiología, las bases científicas, y las evidencias científicas que tenemos sobre el infarto de miocardio son muy amplias. Todos estos datos van desde estudios globales y emblemáticos que han destacado la contribución de los factores de riesgo y del estilo de vida, se han explorado métodos genéticos, y se conocen biomarcadores para el diagnóstico precoz y para la estratificación del riesgo (120-122). Muchos estudios clínicos han explorado las innovaciones terapéuticas, y se han constituido como una disciplina emergente que permite conocer la optimización de los cuidados de los sistemas sanitarios (123).

Las mejoras en la morbilidad y mortalidad necesitan de un enfoque global que incluya todas las pruebas adaptando los cuidados específicos a las estructuras locales. Considerando no sólo la estratificación precoz del riesgo, además de la utilización de terapias con eficacia probada y por último disponer de un sistema local que resulte efectivo y contemple la mejora de los tiempos de reperfusión así como la calidad y mejora de las iniciativas que se adopten. Figura I.13 (124). Esta necesidad es mayor en los países en desarrollo donde la urbanización progresiva ha llevado a aumentar las tasas de obesidad (125), diabetes, y una emergente epidemia de enfermedad coronaria, y donde los servicios de salud no están bien desarrollados (126,127). Aunque varias directrices internacionales han revisado esta evidencia en detalle desde una perspectiva actual (128,129).

Figura I.13. Marco para optimizar el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio.



Tomado de White DH et al (124).

I.2.4. Cambio de conceptos de la fisiopatología del infarto agudo de miocardio

En 1.856, los estudios de Rudolf Virchow describiendo los vasos coronarios en un paciente con aterosclerosis, fueron pioneros en el entendimiento de la enfermedad de la arteria coronaria y la trombosis coronaria aguda (101). Durante la década de 1.930, se iniciaron los estudios sobre la importancia de la concentración sanguínea de colesterol, y en 1.950, John Gofman, identificó la importancia de las lipoproteínas de baja y de alta densidad de colesterol. Además, se encontró que 101 de 104 hombres con infarto de miocardio tenía moléculas de colesterol LDL elevados (130). Constantinides, en 1.966,

había descrito previamente fisuración de la placa y la hipótesis de la ruptura de la placa porque se rompía el revestimiento de las arterias coronarias ateroscleróticas, ambos hechos eran la causa precipitante de la trombosis coronaria (131). Diez años más tarde, Maseri, informó observaciones de obstrucción de la arteria coronaria mediante un proceso dinámico y el papel de vasoespasmo coronario (132). Davies y Thomas, en 1.985, así como Falk, en 1.983, en los estudios post-mortem, observan que las placas vulnerables tenían la cápsula fibrosa fina sobre un núcleo lipídico, que contiene células inflamatorias, y estas placas fueron la causa del IAM, muerte súbita isquémica, y la angina in crescendo. Falk, también demostró que la embolización de ruptura de la placa podría resultar en microinfartos. En 1.999, Russell Ross, propuso que la enfermedad coronaria era una enfermedad inflamatoria, proceso que continua siendo objeto de intensa investigación (133).

El mayor paradigma fisiopatológico importante, dura casi hasta el 1.980, se discutía si el IAM era la consecuencia de una trombosis o si la trombosis en sí era un fenómeno secundario (134). La controversia comenzó con un artículo del American Medical Association's journal (JAMA) de 1.939, titulado “infarto agudo de miocardio no debido a la obstrucción coronaria”. En este artículo, Friedberg publicó una serie de casos en los que se habían realizado autopsias por IAM y encontró pruebas de trombosis coronaria en sólo el 31% de los pacientes que tenían necrosis miocárdica (135). De hecho, incluso en fecha tan tardía como 1.976, la trombosis se creía que era la consecuencia y no la causa del infarto miocardio. Lo que sugería que la necrosis miocárdica viene primero y que la trombosis coronaria era secundaria, William Roberts, (136) identificó aterosclerosis coronaria generalizada severa con estrechamiento luminal, al menos en dos de las tres arterias coronarias principales como el precipitante principal del fatal

IAM (136). Felipe Oliva desafiando esta teoría en 1.979 (137) y especialmente el trabajo de De Wood et al, en la década de 1.980, contribuyeron decisivamente al cambio de paradigma. Se realizó una angiografía coronaria dentro 24 h de presentación de los síntomas a los pacientes ingresados por IAM. De un total de 126 pacientes estudiados, la oclusión coronaria se identificó en el 87% de los pacientes, con evidencia angiográfica de trombo en 59 pacientes. Por otra parte, demostró que la formación de trombos se redujo durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, apoyando el concepto de que el trombo fue la causa y no la consecuencia del IAM (138).

La oclusión parcial o completa de las arterias coronarias epicárdicas desde placas vulnerables hasta la ruptura o erosión es la causa más común del infarto de miocardio. Este proceso trombótico disminuye la perfusión en la microcirculación reduciendo el flujo arterial a través de estenosis epicárdicas, o bien por embolización distal del trombo. Este planteamiento fisiopatológico provee el razonamiento para la utilización del tratamiento fibrinolítico y las terapias antritrombóticas, mientras las estenosis residuales epicárdicas son objeto para las intervenciones percutáneas y los abordajes de revascularización quirúrgica. Las placas vulnerables probablemente hasta la ruptura o erosión tienen evidencia de inflamación con monocitos, macrófagos y, a veces infiltrados de células T, junto con tapones fibrosos delgados y grandes de núcleos lipídicos. Este proceso implica a toda la vasculatura coronaria, y la verdadera lesión causal puede ser difícil de definir (139-141). La hiperreactividad plaquetaria y el estado procoagulante también contribuyen a esta enfermedad trombótica y proporciona la idea de la llamada “sangre vulnerable” (142,143). Además, el espasmo coronario, la embolia, o la disección de la arteria coronaria pueden causar infartos en ausencia de oclusión arteriosclerótica, y representan entre el 5-10% de los pacientes con IAMCEST y del 10-

15% de los pacientes con IAMNEST (140). Una proporción similar de pacientes con IAMNEST tienen arterias coronarias angiográficamente normales a pesar de elevar las troponinas (144,145). Los estudios epidemiológicos han infraestimado la contribución de algunos factores como el estilo de vida en el desarrollo de arteriosclerosis e infarto de miocardio. En el estudio INTERHEART (146), con 15.000 pacientes, el 90% de los infartos fueron atribuidos a factores de riesgo modificables tales como el tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, obesidad abdominal, y diabetes. Las nuevas técnicas de imagen tales como la resonancia y el escáner pueden tener un papel en el futuro en redefinir el conocimiento del riesgo, y especialmente identificar pacientes de bajo riesgo en los cuales las terapias preventivas pueden no estar justificadas. De forma similar el mayor conocimiento de las bases genéticas puede contribuir a la identificación de pacientes de alto riesgo, donde las estrategias preventivas puedan garantizarse.

En resumen, el origen fisiopatológico del IAM es la oclusión trombótica que se produce sobre una placa aterosclerótica de una arteria coronaria. La consecuencia de la interrupción del flujo coronario al tejido miocárdico se produce a nivel celular, provocando desde cambios metabólicos sutiles hasta la muerte de la célula. El hecho definitivo del IAM es precisamente la muerte o necrosis celular que conlleva una pérdida de función contráctil cardíaca y graves consecuencias sobre la supervivencia y la calidad de vida del paciente. El tamaño del IAM es un factor con gran influencia en la morbimortalidad. Depende de la duración de la isquemia, la extensión del territorio afectado, la presencia de circulación colateral y la resistencia del tejido a la isquemia.

I.2.5. Evolución de la epidemiología del infarto agudo de miocardio

Durante los últimos 50 años hemos sido testigos de importantes avances científicos y médicos en nuestra comprensión de la arteriosclerosis coronaria, en su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, impulsado por el ritmo sin precedentes e implacable de la industrialización y la urbanización, la enfermedad arterial coronaria representa en la actualidad aproximadamente el 30% de todas las muertes en el mundo, la causa más común de muerte entre adultos (147). Sólo en los EE.UU. un evento coronario agudo se produce aproximadamente cada 25 segundos y causa una muerte cada minuto (148). La epidemia de la enfermedad coronaria es verdaderamente global, con más de 80% de la carga de esta enfermedad en el mundo desarrollado (126). Sus manifestaciones como infarto de miocardio, tiene un enorme carga personal, social y económico y es un determinante importante de morbilidad y la mortalidad entre todas las razas, etnias y culturas.

Muchas observaciones retrospectivas y prospectivas sobre la demografía, el tratamiento y los resultados en pacientes con infarto de miocardio han sido realizados. Hemos aprendido que el infarto de miocardio no es una entidad estática, sino un síndrome dinámico que inexcusablemente se encuentra vinculado con la evolución de la sociedad en la que se produce. La comprensión de la epidemiología del síndrome coronario agudo (SCA), tanto en el pasado y el presente, nos permitirá mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes.

I.2.5.1. Epidemiología de transición

Durante el siglo pasado, se produjo una dramática transformación en la distribución de las enfermedades que causan morbilidad global y mortalidad. Antes de 1.900, las enfermedades infecciosas y la desnutrición fueron las causas principales de muerte en el mundo (149,150). En América del Norte y Europa Occidental, la esperanza de vida ha aumentado como resultado de la industrialización y las subsiguientes mejoras en la salud pública. Paradójicamente, la acumulación de la riqueza y mejoras en el estatus socioeconómico ha conducido a cambios sustanciales en el estilo de vida particularmente aumentó la dieta rica en grasas y la ingesta de calorías, aumento en el consumo de tabaco, la inactividad física, y la obesidad, todos ellos procesos que aceleran la progresión de la arteriosclerosis (151,152). Como resultado de ello, las enfermedades crónicas especialmente las ECV, emergieron como líderes de las causas de muerte en el denominado mundo desarrollado. Este cambio se conoce como una “transición epidemiológica” (151,153). En los países altamente industrializados, las enfermedades crónicas como las ECV y el cáncer son las causas predominantes de muerte en estas naciones. Estamos en una fase de pandemia creciente de las ECV, en gran parte como resultado de la transición de ingresos bajos y medios en los países en vías de desarrollo, que constituyen el 85% de la población mundial. En esta fase, la carga de la ECV se desplaza desde los individuos con mayor nivel socioeconómico a los de nivel socioeconómico más bajo (154), debido a su disminución en la capacidad de acceso a los beneficios de la prevención de los factores de riesgo, así como a los cuidados basados en la evidencia (155,156). El conocimiento de esta transición tiene importantes implicaciones. Incluso si disminuyen las tasas de las ECV en la población con ingresos altos, las tasas globales de estas enfermedades continuarán siendo elevadas

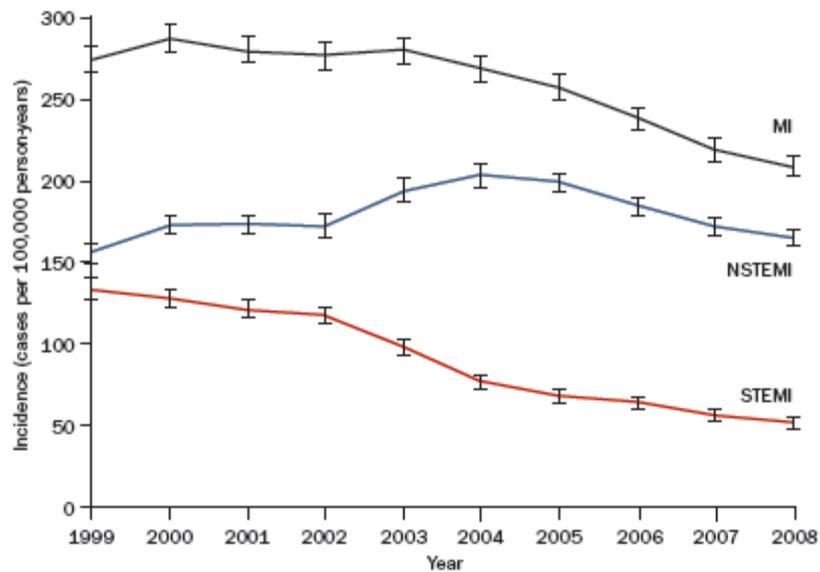
en la gran mayoría de la población mundial, que vive con ingresos bajos y medios. Una posible explicación de estos cambios es un enlentecimiento en la tasa de disminución de factores de riesgo, como el tabaquismo y la hipertensión, acompañado por aumentos en la obesidad e inactividad (157-160). El aumento en la prevalencia de la obesidad infantil es particularmente alarmante, ya que los resultados son un dramático aumento en la incidencia de diabetes mellitus en individuos jóvenes que podrían contribuir al aumento de las tasas ECV en individuos ajustados por edad en el futuro (160,161). Además, la inestabilidad social y económica podría tener un prominente impacto en la epidemiología cambiante de las ECV en ciertos países, un ejemplo ilustrativo de ello es Rusia (162). La esperanza de vida en Rusia comenzó a descender peligrosamente en las dos décadas anteriores a la disolución de la Unión Soviética. El mayor incremento en la mortalidad fue causado por el incremento en las ECV, a lo cual se ha sumado y ha atribuido la creciente oleada de abuso de alcohol y tabaco, la violencia, los accidentes y los menos tangibles efectos del estrés social y desestabilización (163,164).

I.2.5.2. Un ambiente en cambio continuo

En los últimos 20 años se ha producido un cambio en las características demográficas de los pacientes con infarto agudo de miocardio, con un descenso en la incidencia de IAMCEST y un progresivo y recíproco ascenso en la incidencia de IAMNEST. Kaiser et al utilizando los datos de registro nacional de infarto de miocardio en USA donde se incluyen 2 millones y medio de pacientes con IAM ingresados entre 1.999 y 2.006, demostró estos cambios donde se observa el ascenso en la incidencia de IAMNEST y el descenso en la proporción de IAMCEST (165,166), Figura I.14. Una de las

explicaciones para estos cambios ha sido la introducción de las determinaciones de troponina para el diagnóstico del IAM y el cambio en la definición del IAM. En el registro americano se pasó de un porcentaje de troponinas del 67% en 1.998, hasta el 96% en el año 2.006, Figura I.15.

Figura I.14. Tendencias en la incidencia de IAM ajustada por edad y sexo.

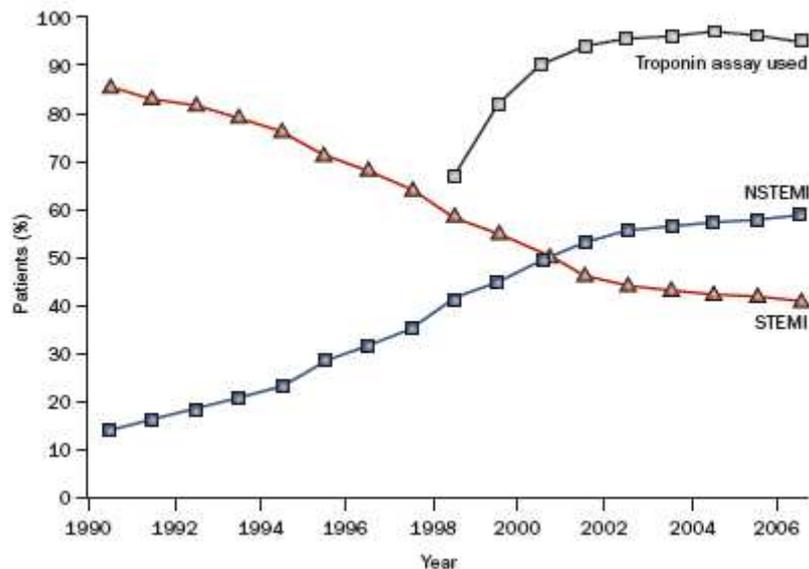


Tomado de Yeh RV et al (165).

Aunque la introducción de las determinaciones de troponina juega un gran papel en el cambio de las características demográficas de los pacientes con IAM. Múltiples factores están implicados en los cambios de las tendencias (166,167). El envejecimiento de la población puede contribuir al ascenso en la prevalencia de IAMNEST, dado que los pacientes mayores tienen más posibilidades de presentarse como IAMNEST frente a los pacientes jóvenes (168). El incremento del uso de medicación preventiva como aspirina, β -bloqueantes, IECAs y estatinas antes del ingreso hospitalario se asocia con una reducción en el riesgo de IAMCEST (169-172) como resultado los efectos

antiinflamatorios, antitrombóticos y estabilizadores de las placas de ateromatosis (173-179).

Figura I.15. Tendencias en la incidencia de IAM según la elevación del segmento ST y las determinaciones de troponina.



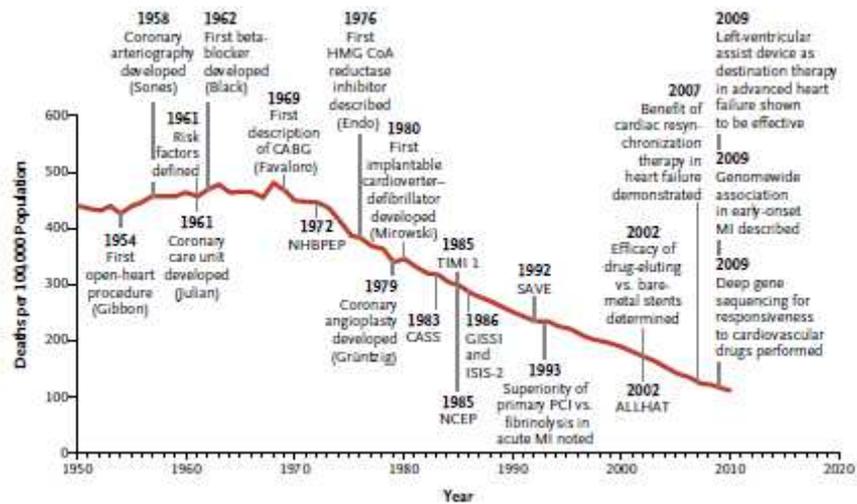
Tomado de Rogers WJ et al (166).

En resumen, los SCA se han constituido como una pandemia como consecuencia de la modernización del mundo en desarrollo. La demografía del SCA ha evolucionado con una caída en la incidencia de de IAMCEST y un aumento progresivo de la incidencia de IAMNEST. Los factores de riesgo modificables representan el 90% de riesgo de infarto de miocardio. La mortalidad cardiaca ha disminuido en los últimos 50 años. La mejora en el pronóstico después de un SCA refleja el incremento en la adopción y utilización de terapias basadas en evidencias, aunque todavía existen diferencias raciales, étnicas y socioeconómicas. La vigilancia epidemiológica y los estudios sobre la población sin sesgos son esenciales para evaluar la traslación desde la medicina basada en la evidencia hasta la práctica clínica.

Desde el punto de vista epidemiológico, hay una serie de acontecimientos que se produjeron a partir de los años 50 y 60 que supusieron un cambio radical en el conocimiento y el tratamiento de los pacientes con ECV e infarto de miocardio. Uno de ellos fue la creación del instituto nacional del corazón en USA, denominado posteriormente instituto del corazón, pulmón y de la sangre. Este instituto supuso la colaboración entre cardiólogos clínicos, bioestadísticos y epidemiólogos. Su objetivo fue el conocimiento del desarrollo de las enfermedades del corazón a través del estudio del estilo de vida de los residentes en Framingham y Massachussets. Desde estos estudios se consiguió establecer los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria (180), demostraron la asociación entre hipertensión e hipercolesterolemia con la enfermedad coronaria. También demostraron la elevada frecuencia de presentación del IAM en mujeres a partir de unas mayores edades. A partir de 1.961, el desarrollo de las unidades coronarias supuso un gran avance en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad, lo que condujo a un descenso en la mortalidad asociada al IAM. En los años siguientes el conocimiento de la fisiopatología, la aportación de los laboratorios de cateterización cardiaca, la angioplastia y la cirugía contribuyeron a una mejora en el pronóstico de los pacientes.

En la Figura I.16 se resumen como a partir de los años 50 ha ido descendiendo la mortalidad en relación con las diferentes aportaciones y avances científicos.

Figura I.16. Relación entre mortalidad por IAM y avances científicos.

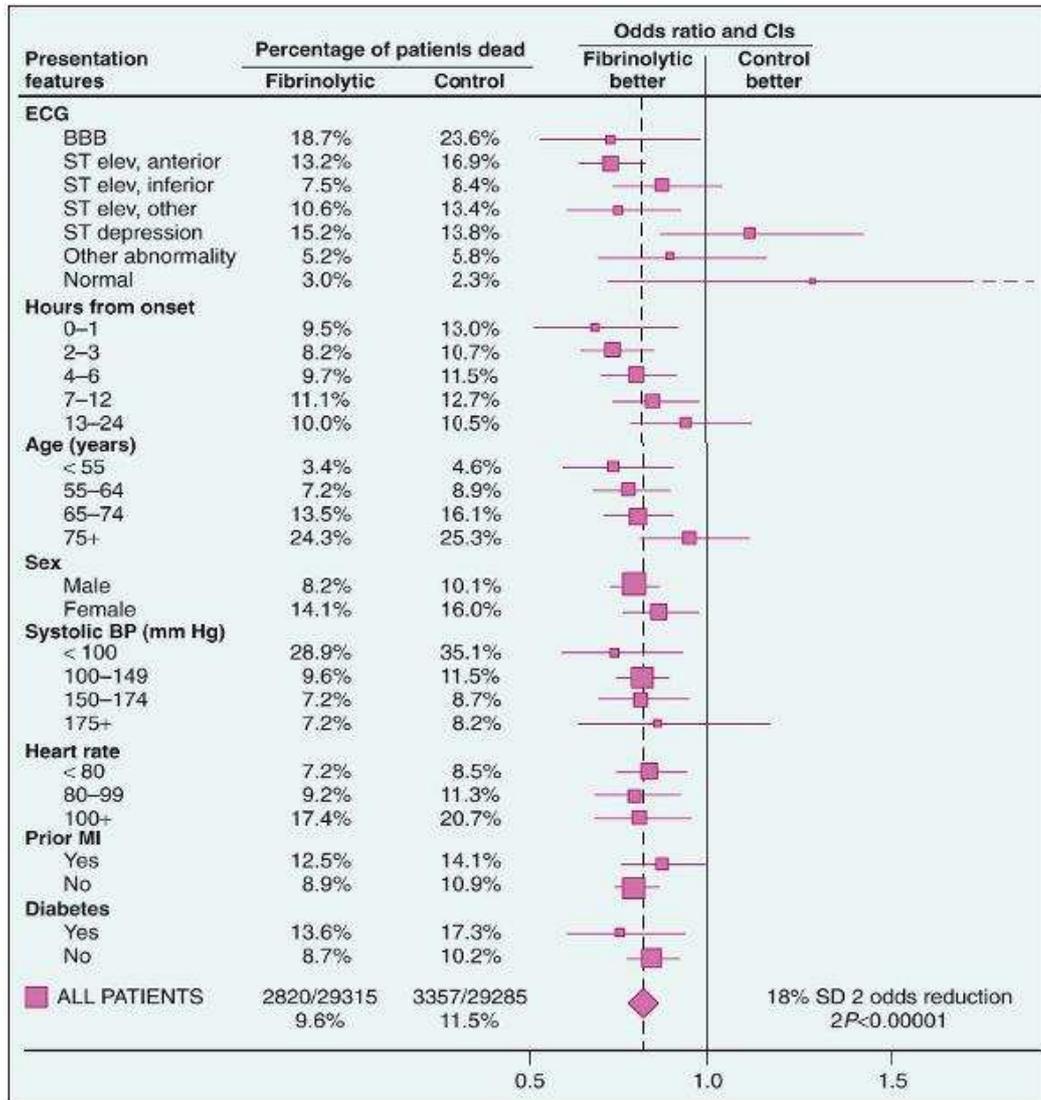


Tomado de Nabel EG et al (181).

I.2.6. Tratamiento de reperfusión

El tratamiento de reperfusión con fibrinolisis se mantuvo como el principal tratamiento para mejorar la supervivencia en pacientes con IAMCEST (182,183). El estudio Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) demostró la eficacia de dicho tratamiento, así como que grupos de pacientes podrían beneficiarse en mayor medida del tratamiento fibrinolítico. Este estudio se realizó mediante el análisis de todos los estudios randomizados de pacientes tratados con fibrinolíticos frente a placebo y que fuesen de más de 1.000 pacientes, ver Figura I.17.

Figura I.17. Estudio FTT. Factores asociados al beneficio del tratamiento fibrinolítico.



Tomado del estudio FTT (183).

La angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTP 1^a) es más difícil de implementar cuando se comparan ambas opciones, angioplastia versus fibrinolisis. Aunque en general los pacientes tratados con angioplastia primaria parecen tener mejor pronóstico. En los estudios randomizados y en los metaanálisis se ha demostrado la superioridad del tratamiento invasivo (184-189).

Los últimos estudios concluyen que la angioplastia primaria con stent es más efectiva que la angioplastia con balón, consiguiendo mayores tasas de revascularización vascular. Además de demostrar su beneficio frente al tratamiento fibrinolítico cuando ambas terapias se administran en el mismo periodo de tiempo (189).

I.2.6.1. La importancia del tiempo en la terapia de reperfusión

Cuando se ocluye una arteria coronaria la mitad del miocardio potencialmente recuperable se pierde dentro de una hora desde la oclusión coronaria. Dos tercios del miocardio recuperable se pierden cuando la oclusión es de tres horas (190). La extensión del daño miocárdico puede ser modulada por la presencia de cualquier garantía de suministro al territorio isquémico de otras arterias coronarias. La oclusión coronaria completa fue la causa demostrada del IAMCEST hace más de 30 años, esto condujo al desarrollo de ensayos clínicos mediante agentes fibrinolíticos en un intento de reabrir la trombosis de las arterias coronarias y así limitar el daño miocárdico (191). Durante los años 80 y 90 el mejor medio de lograr la restauración del flujo fue administrar fármacos fibrinolíticos. Dichos tratamientos, se iniciaron con la administración intracoronaria directa, pero la administración intravenosa se demostró ser al menos tan eficaz y tenía la ventaja de ser administrada con mucha más facilidad, ofreciendo la posibilidad de poder ser administrada por el personal de ambulancias entrenado. Sin embargo, la fibrinólisis no estaba exenta de deficiencias y/o complicaciones, en algunos pacientes no se podía administrar por el elevado riesgo de sangrado, además entre un 20% y un 30% de los casos no se conseguía la reperfusión coronaria, y unos pocos casos, 1%, se causaba un accidente cerebrovascular

hemorrágico. Como consecuencia de todo lo anterior en un intento de mejorar los resultados se volvió a las técnicas mecánicas para restaurar el flujo coronario, que se agrupan bajo el término general de intervención coronaria percutánea primaria (ICPP).

Las guías de práctica clínica recomiendan establecer redes regionales como el sistema de atención más adecuado en el IAMCEST. Existe así mismo, información sobre el número mínimo de procedimientos de ICPP por centro y operador para garantizar una atención adecuada (192,193). Sin embargo, hay escasa documentación sobre el tamaño máximo del área de referencia por centro. Poblaciones de referencia excesivas podrían provocar solapamiento de pacientes, sobrecarga del equipo de guardia, saturación de camas de agudos en el centro receptor e interferencia con la actividad percutánea electiva y, aunque la Sociedad Europea de Cardiología sugiere una población media de medio millón de habitantes, con intervalo entre 0,3 y 1 millón (194), en Europa oscila entre 31.300 y 6.533.000 de habitantes (195).

Un nuevo concepto que parece establecerse con vistas a mejorar la atención temprana a los pacientes con IAMCEST, se deriva de los resultados obtenidos a partir del año 2.006 en la American Heart Association Consensus Statement, en relación a que sólo una minoría de pacientes con IAMCEST en USA recibían intervencionismo coronario, y de aquellos que lo recibían, menos del 40%, fueron tratados dentro de los primeros 90 minutos después de llegar al hospital (196,197). Como consecuencia de dicha conferencia de consenso se crearon varias líneas de trabajo para mejorar el acceso al intervencionismo a los pacientes con IAMCEST, entre los trabajos propuestos se creó una plataforma llamada “Lifeline”, donde se registraron todos los sistemas de cuidados a los pacientes con IAMCEST (198). De los primeros informes de esta iniciativa, se desprende que sólo en el 55% de los caso se disponía de ECG en las ambulancias de

transporte de emergencias. De estas ambulancias con ECG, sólo el 68% disponían de medios para transmitir esta información al hospital. Además la interpretación del ECG fue realizada por paramédicos en el 63% de los casos y por un ordenador en el 34% de las ocasiones. Cuando el ECG era compatible con IAMCEST el laboratorio de hemodinámica se activa vía departamento de emergencias. Con estas iniciativas se consiguió disminuir el tiempo puerta-balón desde 2.005 hasta 2.010 (199), consiguiendo que mientras en el año 2.005, sólo el 40% de los pacientes tenían un tiempo puerta-balón menor de 90 minutos, este mismo tiempo puerta-balón en el año 2.010 se alcanzó en el 90% de los casos. El paso siguiente para conseguir mejorar el tiempo fue la iniciativa consistente en llevar directamente a los pacientes al laboratorio de hemodinámica. Entre 2.008 y 2.011, se consiguió que el 10% de los pacientes hicieran este recorrido consistente en no detenerse en el departamento de emergencias. Los registros prehospitalarios de ECG pasaron del 47% al 55%. Con esta vía se consiguió ganar 20 minutos en el tiempo entre primer contacto médico y la activación de hemodinámica, consiguiendo que en el 80% de los casos de IAMCEST el tiempo entre primer contacto y la activación fuese menor de 90 minutos. Recientemente atendiendo a estos planteamientos se ha publicado un trabajo que demuestra los beneficios de esta iniciativa. Estudian 12.581 pacientes con IAMCEST donde se dispuso de los ECG prehospitalarios, en el 10,5% de los casos se logró que los pacientes no se detuviesen en emergencias. Se consiguió acortar el tiempo entre primer contacto y activación de hemodinámica en unos 20 minutos, y lo más importante, se consiguió un descenso en la mortalidad frente a los pacientes que hacían la vía clínica normal desde el 2,7% vs 4,1%, $p < 0,01$. Sin embargo, después de realizar un análisis ajustado, la mortalidad fue similar (200). Las guías americanas recomiendan la activación de los laboratorios de

hemodinámica debe ocurrir en los primeros 90 minutos desde el primer contacto médico en los pacientes con IAMCEST (192).

Varias estrategias se recomiendan para optimizar y acortar los tiempos de reperfusión, incluyendo la disponibilidad de ECG prehospitalarios y el transporte directo a centros con disponibilidad para el intervencionismo coronario sin pasar por hospitales sin capacidad para intervencionismo (201-203). Además, se debe de contar con hospitales con capacidad de activar los laboratorios de hemodinámica dentro de los primeros 20 a 30 minutos de la activación del procedimiento de intervencionismo coronario primario, lo que obliga a mantener una sinergia entre los departamentos de emergencias y las salas de hemodinámica (204). Sin embargo, las últimas guidelines de la Sociedad Europea de Cardiología (205) ya contemplan que en una situación óptima, los pacientes diagnosticados en la fase prehospitalaria de IAMCEST sean transportados directamente al laboratorio de cateterismo del hospital de los centros con dicho laboratorio disponible, y evitando así el paso por los departamentos de emergencias. Esta recomendación sin embargo, no fue aprobada en la versión actualizada de 2013 de la Asociación Americana para el tratamiento de los pacientes con IAMCEST, lo que refleja la falta de viabilidad, de eficacia, y/o los datos de seguridad de esta práctica en los Estados Unidos de América.

I.2.6.2. La era fibrinolítica

Durante los años 70 y 80 se inició la era de la reperfusión, lo que supuso un cambio muy importante en el tratamiento de los pacientes con IAM (206). El concepto de reperfusión después de una obstrucción coronaria data de los años 80, pero el origen de

la fibrinólisis farmacológica se inició en 1.933 con el aislamiento de una sustancia fibrinolítica procedente del estreptococo beta hemolítico (207). Sobre 1.945 se describió el mecanismo de acción de la estreptoquinasa, demostrando que el plasma humano contiene un precursor de un sistema enzimático, llamado plasminógeno, y que la fibrinolisisina del estreptococo, es un activador capaz de transformar plasminógeno en plasmina (208). En 1.947 se purificó la estreptoquinasa y fue utilizada clínicamente para tratamiento de hemotórax, cavidades con empiema y abscesos (209,210). Sobre 1.952, en animales de experimentación se utilizó para el tratamiento de trombosis venosas (211). A partir de 1.957, fue comercializada y utilizada en humanos, en el caso del IAM, se utilizó por primera vez en 1.958 (212,213).

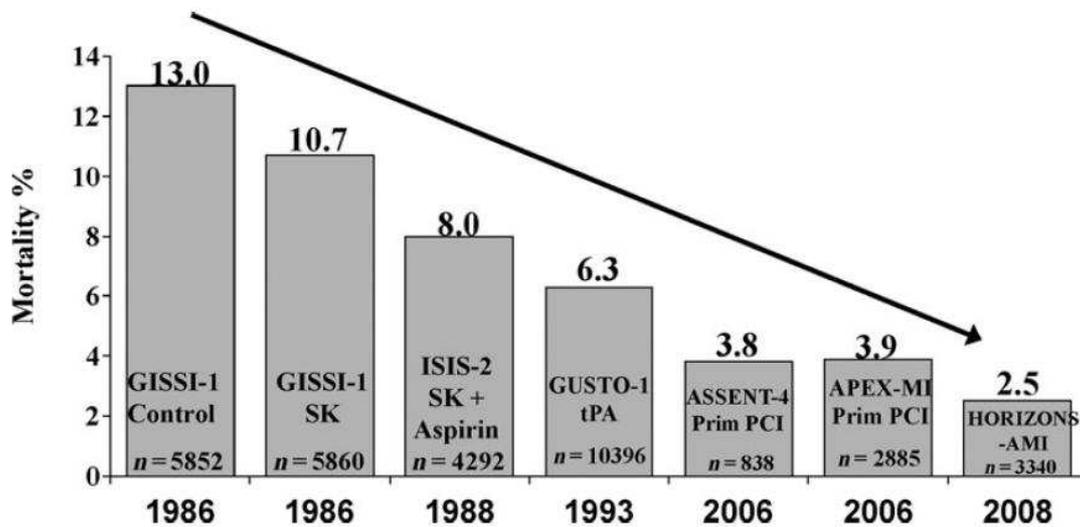
En los años 80 se realizó el primer estudio randomizado con estreptoquinasa intravenosa e intracoronaria, culminando en la creación de un grupo de investigación, Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI), el estudio demostró de forma inequívoca el beneficio de la estreptoquinasa sobre placebo (214). En el estudio Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) se obtuvo además un nuevo concepto, que fue la necesidad de la terapéutica antiplaquetaria, mediante aspirina añadida a la estreptoquinasa, demostrando una significativa disminución de la mortalidad durante el IAM (215).

El desarrollo de fibrinolíticos ha cambiado desde agentes no-fibrino específicos (estreptoquinasa y uroquinasa) por infusión endovenosa a la infusión de agentes fibrino-específicos (activador tisular del plasminógeno (t-PA)) (216). Los investigadores del estudio The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) demostraron de forma randomizada que con estos agentes se alcanzaban altas tasas de reperfusión a los 90 minutos después del

tratamiento con t-PA frente a estreptoquinasa y consiguiendo una reducción del 15% en la mortalidad (217). El estudio también demostró que el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del fibrinolítico era importante y no dependía del tipo de trombolítico utilizado, de lo que se deriva el concepto de establecer que el tiempo puerta-aguja debería ser una prioridad en el tratamiento con fibrinolíticos (217). Además de las ventajas en la mortalidad sobre la estreptoquinasa, estos nuevos agentes fibrino-específicos que sólo precisan la administración en bolo (reteplase-rPA, y tenecteplase-TNK) (206), tienen una vida media más corta y se asocian a menores tasas de complicaciones hemorrágicas (218). Las posteriores aportaciones con los agentes fibrinolíticos derivan de su uso precoz e incluso prehospitalario, consiguiendo menos necesidad de intervencionismo de rescate, menos tasas de shock cardiogénico, y mayores tasas de supervivencia a los 30 días (219-221).

En resumen, la terapia fibrinolítica ha sido una de la más ampliamente utilizada y estudiada en una enfermedad que afecta a la supervivencia de forma tan importante. Se estima que más de 250.000 pacientes han sido tratados y estudiados mediante randomización, demostrando una mejoría en la supervivencia, tasas de insuficiencia cardiaca, y remodelado ventricular (105). Frans Van de Werf realizó recientemente una excelente revisión sobre el tratamiento de reperfusión en pacientes con IAMCEST, resume en un gráfico las tasas de mortalidad decrecientes desde el inicio de la fibrinólisis hasta los estudios más recientes, ver Figura I.18 (222).

Figura I.18. Mortalidad precoz en los ensayos randomizados con fibrinolíticos.



Tomado de F. Van der Werf (222).

I.2.6.3. Angioplastia primaria

La historia de la ACTP data de 1.929 (223) y los trabajos posteriores incluyendo la técnica de Seldinger (224,225). Todos ellos contribuyeron al desarrollo de una técnica de acceso vascular percutáneo para la cateterización derecha e izquierda. En 1.958, se desarrollo la angiografía coronaria inicialmente en un paciente con enfermedad valvular reumática (226). Más tarde Judkins en 1.967 y mediante la técnica de Seldinger introdujo una serie de catéteres para el acceso percutáneo a través de la arteria femoral (227). En 1.979, Gruentzig publicó su experiencia con 50 pacientes a los que les realizó angioplastia con balón obteniendo buen resultado en 32 de los pacientes (228). En 1.986, se realizó la primera implantación de un stent en Toulouse (229). Las experiencias con catéteres en pacientes en la fase aguda del IAM, se realizó a partir de

1.982 en pacientes con fallo en la administración de estreptoquinasa intracoronaria (230). Años más tarde se desarrollaron estudios randomizados comparando la angioplastia primaria con la fibrinólisis señalando la superioridad de la estrategia invasiva (184,185). En los últimos estudios se concluye que la angioplastia con stent fue significativamente superior a cuando se utilizaba sólo con balón, consiguiendo la revascularización más eficazmente (186-188). Además, se demostró que la ACTP 1ª con stent también mejoraba la supervivencia cuando se comparaba con la fibrinólisis cuando ambas terapias se administraban con los mismos intervalos de tiempo (189).

Un metaanálisis de 23 estudios randomizados con 7.739 pacientes demostró que la ACTP 1ª resultó en tasas más bajas de mortalidad precoz (7% vs 9%), re-infarto no fatal (3% vs 7%), e ictus (1% vs 2%) que la fibrinólisis (231). El beneficio del tratamiento mediante angioplastia es evidente cuando los pacientes son tratados precozmente después del inicio de los síntomas y aumenta cuanto mayor es el retraso en la presentación (232). Las diferencias entre angioplastia y fibrinólisis son dependientes del tiempo. Parece que cuando el retraso en el tiempo es menor (entre 60 y 114 minutos) el beneficio no es tan claro comparativamente (233-235). En general el beneficio de la angioplastia sobre la fibrinólisis es menor en pacientes menores de 65 años, y en aquellos que se presenten dentro de los primeros 120 minutos desde el inicio de los síntomas.

La clave del éxito de la angioplastia se basa fundamentalmente en el cambio de estrategia logística que ha permitido la presencia de muchos más hospitales dotados de servicios de hemodinámica y en el establecimiento de redes de transporte que faciliten el acceso de los pacientes a los servicios de hemodinámica. El beneficio del establecimiento de estas redes de acceso ha sido establecido en varios estudios

(189,236,237). En el estudio Danish Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) (236), la transferencia para angioplastia se asoció con menores tasas de ictus, y recurrencia del infarto, aunque no hubo descenso de la mortalidad en relación a cuando se realizó fibrinólisis en el primer contacto médico.

I.2.6.4. Intervencionismo coronario primario frente a fibrinólisis

Los regímenes con tratamiento fibrinolítico tienen varias limitaciones. Inducen una recanalización lenta, entre 45 y 60 minutos después del inicio del tratamiento, y son capaces de producir una permeabilidad completa del vaso, flujo TIMI grado 3, en sólo el 55-60% de los pacientes tratados con reoclusiones atribuibles al efecto protrombótico colateral de los fármacos trombolíticos (238). Este hallazgo era más frecuente previamente, pero con la administración de terapias concomitantes con antitrombóticos ha disminuido. Otras limitaciones de los fibrinolíticos son las complicaciones hemorrágicas, especialmente la hemorragia cerebral, que continua siendo un problema sobre todo en los pacientes mayores.

Desde los primeros estudios con ICPP se observaron los beneficios en términos de permeabilidad del vaso, función ventricular izquierda y riesgo de ictus hemorrágico u otras complicaciones hemorrágicas (239,240). Por otra parte, el tiempo para la realización del intervencionismo es superior al de la realización de la fibrinólisis como demostró el metaanálisis publicado por Keely et al (241). Otro inconveniente es que el intervencionismo no puede ser ofrecido a todos los pacientes, y un significativo retraso puede ocurrir, de forma que cuando pasan más de 120 minutos después del primer contacto médico (242,243), es difícil demostrar un descenso en la mortalidad. Para

tratar de mejorar estos resultados se planteó la angioplastia facilitada, definida como tratamiento de reperfusión farmacológico como puente y posterior transporte a la realización de angioplastia. Se han utilizado dosis diferentes de fibrinolíticos completados con inhibidores IIb/IIIa, pero el beneficio clínico de esta estrategia no ha sido demostrado (241). Por el contrario, una estrategia fármaco invasiva, planteada como realización de fibrinólisis seguido de angiografía, bien inmediatamente cuando se trate de angioplastia de rescate o en las primeras 24 horas de la fibrinólisis parece demostrar mejores resultados que sólo la fibrinólisis.

El tratamiento prehospitalario con fibrinolíticos parece demostrar buenos resultados y resulta atractivo en los pacientes con IAMCEST. Especialmente en el caso de pacientes con grandes infartos que se presentan en la ambulancia o bien en hospitales sin laboratorio de hemodinámica, es al menos tan efectiva como el transporte para llegar a un centro de tercer nivel con laboratorio de hemodinámica. El estudio Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) (244) demostró que la administración de tenecteplase con los nuevos antitrombóticos (aspirina, clopidogrel y enoxaparina) ofrece una eficacia similar a la ACTP 1ª en los pacientes que se presentan dentro de las 3 primeras horas del inicio de los síntomas, y que no puede conseguirse la angioplastia dentro de la primera hora del primer contacto médico. Los resultados de este estudio se han visto reforzados por otro reciente estudio, French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI), en el cual se observó una menor mortalidad a cinco años con la estrategia fármaco-invasiva cuando se comparó con el tratamiento estándar con ICPP (245).

Por tanto, en los pacientes con IAMCEST aunque el intervencionismo coronario percutáneo es la modalidad preferida de reperfusión. La disponibilidad de laboratorios

de cateterismo las 24 horas durante los siete días de la semana y con un equipo experimentado está sólo disponible para una minoría de pacientes con IAMCEST (246). La mayoría de los pacientes son atendidos inicialmente en centros sin esta disponibilidad. Además, la organización de redes regionales de transporte puede ser compleja y costosa, requiere una estrecha colaboración entre los sistemas de ambulancias, los departamentos de emergencias y los laboratorios de cateterización. Por otra parte, la fibrinólisis administrada antes de una ACTP planificada para mitigar el retraso asociado a la ACTP 1ª, no mejora el pronóstico. Varios estudios recientes sin embargo sugieren que la coronariografía e ICPP que se realizan entre 3 y 24 horas después de la fibrinólisis reduce el riesgo de nuevos episodios isquémicos (247-249).

Esta estrategia denominada fármaco-invasiva, es especialmente efectiva en pacientes que se presentan precozmente después del inicio de los síntomas. En los análisis post hoc del estudio Comparison of Primary Angioplasty and Pre-hospital Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM), los pacientes que se presentaron antes de 2 horas del inicio de los síntomas se asociaron con una menor mortalidad y shock cardiogénico a los 30 días comparados con los pacientes sometidos a ACTP 1ª (220). La combinación de los resultados del CAPTIM con los del estudio Which Early ST-Elevation Myocardial infarction Therapy (WEST), así como los de otro estudio realizado en Canada en pacientes que se presentaron precozmente, estas estrategias se asociaron a menor mortalidad comparados con los pacientes que se trasladaban para ACTP 1ª (250,251). Estos hallazgos se complementan con los del reciente estudio STREAM, con estrategia fármaco-invasiva, que incluye la utilización de tenecteplase (la mitad de dosis en mayores), clopidogrel, enoxaparina, y obtención de angiografía entre 6 y 24 horas después de la fibrinólisis. La comparación con la ACTP 1ª demuestra

que la estrategia fármaco-invasiva se asocia a una disminución del 2% de la incidencia de muerte, shock, insuficiencia cardiaca congestiva o reinfarto. Al año de seguimiento las tasas mortalidad fueron similares. Este estudio les lleva a Peter Sinnaeve y a Frans Van de Wer, a la afirmación de un gran interrogante “el intervencionismo coronario no es siempre la mejor estrategia de reperfusión” (252).

I.2.6.5. Reperfusion en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Numerosos estudios han explorado el papel de la rutina de emplear una estrategia invasiva versus una estrategia conservadora y dirigida en función de la isquemia en pacientes con IAMNESC (253-258). Estos datos han sido analizados en dos metaanálisis (259,260). El primero incluyó a siete estudios clínicos con 9.212 pacientes y registró unas mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria con la estrategia invasiva frente a la conservadora (5,2% vs 3,8%) pero con menores tasas de eventos tras el alta hospitalaria en la estrategia invasiva (7,4% vs 11%) frente a la estrategia conservadora. Los mayores beneficios se obtuvieron en los pacientes con mayores niveles de troponina (259). Las diferencias en el beneficio podrían ser atribuibles al tiempo en que se realizó la estrategia invasiva, la proporción de pacientes en el grupo invasivo fue del 44% al 82%, y en el conservador del 9% al 40%, y a las terapias antitrombóticas utilizadas. Un metaanálisis más contemporáneo con mayor utilización de inhibidores IIb/IIIa, y utilizando clopidogrel, notó un beneficio del 17% de reducción de la mortalidad tardía con la estrategia invasiva frente a la conservadora. En el estudio Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) (260) con cinco años de

seguimiento las tasas de mortalidad o infarto de miocardio se redujeron del 20% al 16,6%, aunque las diferencias en la mortalidad fueron del 15,1% al 12,1%, con $p=0,054$. Las evidencias clínicas sugieren que se establezca una estrategia invasiva precoz, dentro de las primeras 48-72 horas de la presentación (261). En cualquier caso lo apropiado sería valorar las condiciones de comorbilidad y plantear el tratamiento invasivo tan pronto como sea posible.

I.2.7. Nueva definición del infarto agudo de miocardio

El infarto de miocardio puede ser reconocido por las características clínicas, incluyendo las características electrocardiográficas, los valores de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica, y por la detección de imágenes. En el pasado existía un consenso general para el diagnóstico de infarto promovido por la organización mundial de la salud (OMS). Sin embargo, el desarrollo de biomarcadores cada vez más sensibles, así como disponer de nuevas técnicas de imagen capaces de detectar pequeñas cantidades de miocardio lesionado o con necrosis, llevan a que en el año 2.000, la Sociedad Europea de Cardiología, y la American Collage of Cardiology llegaran a un consenso para redefinir el infarto de miocardio. La definición se basaba en necrosis de los miocitos medida por las determinaciones de troponinas y la situación clínica de isquemia. La troponina T e I, son los biomarcadores más sensibles y específicos para medir la necrosis de miocitos que la creatin kinasa y la fracción MB de la creatin kinasa, estos hallazgos se han asociado al incremento de la incidencia de infarto de miocardio entre un 60 y un 80% entre los pacientes que se presentan con sospecha de SCA. Los cambios en la implementación de la nueva definición ha incluido la disponibilidad de

estudios con troponinas que han permitido obtener una gran precisión en la interpretación diagnóstica. En este sentido, aunque la isquemia coronaria es la causa más común de ascenso de las troponinas, no es la única causa de este ascenso y en cualquier caso debe de realizarse en un contexto clínico adecuado. Por otra parte, todas las causas de ascenso de las troponinas indican un peor pronóstico que si los niveles de troponina no están elevados, y en ausencia de presentación clínica concomitante compatible con cardiopatía isquémica, la investigación de la causa de ascenso de troponina debería ser investigada.

La definición universal incluye una clasificación clínica con cinco tipos de infarto de miocardio. Desde la primera definición universal del infarto de miocardio se han realizado varias revisiones. La última es la tercera definición universal del infarto, Thigesen K, et al (262) considerando los siguientes tipos de infarto de miocardio, Figura I.19.

Tipo 1: infarto de miocardio espontáneo, relacionado con isquemia debido a un evento coronario primario tal como fisura, erosión, ruptura o disección de una placa que resulta en una trombosis intraluminal en una o más de las arterias coronarias, conduciendo a un descenso del flujo miocárdico o en la embolización distal de un embolo plaquetario que produce necrosis de miocitos. El paciente puede tener enfermedad coronaria severa subyacente pero, en ocasiones (5-20%), la oclusión no obstructiva puede encontrarse en la angiografía, especialmente en las mujeres (263-265).

Tipo 2: infarto de miocardio secundario a un desequilibrio isquémico o bien al incremento de las demandas de oxígeno o al descenso del aporte, como ocurre en ocasiones en pacientes críticamente enfermos, o en sometidos a cirugía no cardíaca,

donde pueden aparecer elevación de biomarcadores cardíacos, debido a los efectos tóxicos directos de altos niveles de catecolaminas circulantes endógenas o exógenas. También en las situaciones de espasmo coronario, embolismo coronario (trombosis, vegetaciones, o mixoma auricular), anemia, arritmias, hipertensión, o hipotensión (266-268).

Tipo 3: muerte cardíaca súbita debida a infarto de miocardio. Los pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, acompañada de nuevo ascenso del segmento ST, o nuevo bloqueo de rama izquierda. La muerte suele ocurrir antes de poder obtener biomarcadores cardíacos en sangre.

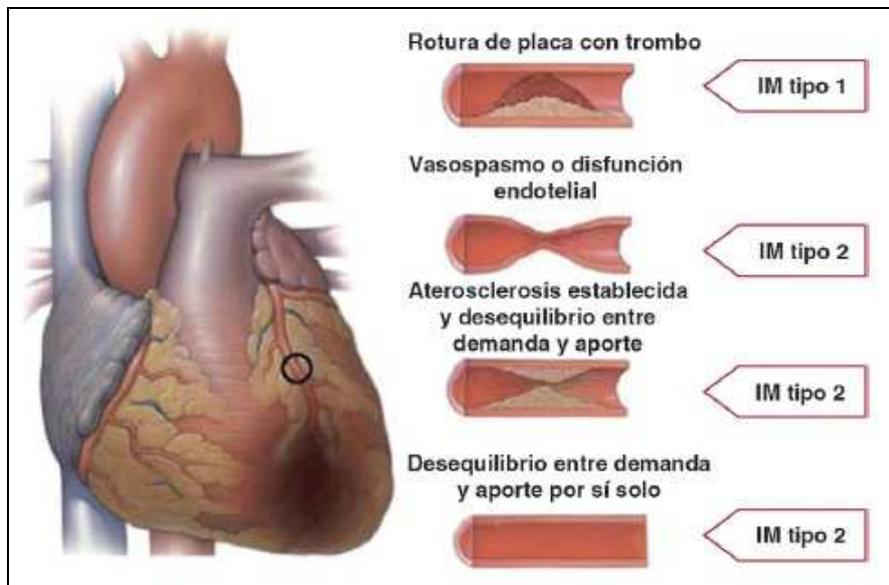
Tipo 4 A: infarto de miocardio asociado con la realización de procedimientos de revascularización como el intervencionismo coronario percutáneo.

Tipo 4 B: infarto de miocardio asociado con trombosis de un stent (269-272).

Tipo 5: infarto de miocardio asociado con cirugía de by-pass de arterias coronarias (273-275).

En la definición universal del IAM, también se establece que en el caso del IAMCEST, las nuevas elevaciones del segmento ST y del punto J debe ocurrir en dos derivaciones contiguas, con un punto de corte $\geq 0,1$ mV en todas las derivaciones excepto en V1-V3 donde el punto de corte se sitúa en $\geq 0,2$ mV en hombres ≥ 40 años, o $\geq 0,25$ en hombres < 40 años, o $\geq 0,15$ mV en mujeres. En el caso del IAM sin elevación del segmento ST se requiere un ST horizontal o con una pendiente en descenso del ST $\geq 0,05$ mV en dos derivaciones contiguas y/o inversión de de la onda T $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas con onda R prominente o una relación R/S > 1 .

Figura I.19. Diferenciación entre infartos tipo 1 y tipo 2 según el estado de las arterias coronarias.



Tomado de Thygesen K et al (262).

I.2.8. Redes de asistencia como elemento central de optimización del tratamiento de los pacientes con infarto y elevación del segmento ST

Después de más de treinta años de experiencia con el tratamiento de reperfusión mediante estudios randomizados, muchas cuestiones fundamentales han podido ser respondidas. En los últimos años se está haciendo mucho énfasis en la terapia de elección tratando de conseguir la máxima eficiencia (276). Se ha cambiado el concepto de hospital único independiente hacia un enfoque más comunitario o regional, donde se debe tener en cuenta la diversidad geográfica, los tiempos de transporte, y las infraestructuras disponibles. En este sentido en los últimos años se han creado redes de asistencia a los pacientes con IAMCEST, con la finalidad de aumentar la proporción de

pacientes que reciben reperfusión. Las últimas guidelines (192,205), recomiendan la necesidad de este tipo de organización como indicación clase I, con la finalidad de conseguir: ofrecer el ICPP a la máxima proporción de pacientes; proveer los cuidados óptimos a los pacientes con IAMCEST durante la fase prehospitalaria, incluyendo un rápido y certero diagnóstico, establecer sistemas de pre-activación de los laboratorios de cateterización, iniciación de la terapia de reperfusión farmacológica mediante fibrinólisis si el ICPP no puede ser ofrecido de forma oportuna; y aumentar la proporción de pacientes que reciben el ICPP en tiempo adecuado saltándose los servicios de urgencias.

Una red de reperfusión debe basarse en evidencias con el objetivo de incrementar la velocidad de ofrecer la reperfusión a todos los pacientes elegibles. La red debe responder a las condiciones locales, debe ser fácil de seguir sus indicaciones, lograr la aceptación de todas las partes implicadas y disponer de un mecanismo de retroalimentación vinculada a objetivos de calidad y a la adaptación a la adquisición de nuevos conocimientos (277). Elementos esenciales de la red son disponer de un único teléfono de acceso a la red de emergencias, disponer de un sistema de ambulancias o helicópteros en algunos casos, con disponibilidad de ECG de 12 derivaciones y desfibriladores, disponibilidad para poder interpretar pre-hospitalariamente los ECG, disponibilidad de un número de contacto para activar el laboratorio de cateterismo. El personal de las ambulancias debe estar entrenado en medidas de soporte básico y avanzado, disponer de conocimientos para iniciar el tratamiento fibrinolítico en los casos de largas distancias. Otros requerimientos son los referidos a una clara definición de los hospitales con la presencia de protocolos de asistencia que comprometa a los servicios de emergencias, y en los hospitales sin disponibilidad de ICPP disponer de

protocolos de transferencia a hospital con capacidad para ICPP. En los hospitales se debe disponer de un médico de emergencias con experiencia o un cardiólogo que coordine la red. En otras ocasiones puede existir un coordinador en el centro con capacidad para ICPP que controle la actividad de toda la red.

Es importante recordar que el ICPP es la terapéutica preferida pero no es la única estrategia de reperfusión. De acuerdo con el principio de “tiempo es músculo” el ICPP es la primera recomendación de las guidelines cuando el tiempo entre primer contacto médico y el desplazamiento al centro con ICPP se puede producir en menos de 90 minutos. Lo recomendable sería que el tiempo entre primer contacto médico y la posibilidad de inflado del balón en el laboratorio de hemodinámica fuese inferior a 120 minutos. Sin embargo, dependiendo de la duración de los síntomas y de la evolución del infarto, hay variaciones, así en los pacientes con inicio de los síntomas entre 2-3 horas antes del primer contacto, pueden beneficiarse más de una rápida reperfusión farmacológica. Pero sabemos que un tercio de los pacientes no son respondedores al tratamiento fibrinolítico (244,277), en estos casos una estrategia farmacoinvasiva sería la óptima como indican las guías (192,205). Con intervalos de tiempo mayores la relación entre duración de la isquemia y el miocardio salvado, el tiempo en estas situaciones es un componente menos crítico de la estrategia, en estas situaciones la estrategia preferida es el ICPP frente a la fibrinólisis, obteniendo mejor relación beneficio/riesgo. Por otra parte aunque el ICPP es la primera línea de la terapéutica, sin embargo, no puede ser implementado universalmente dada la falta de disponibilidad de centros con capacidad de laboratorio las 24 horas durante los 7 días de la semana. Con el establecimiento de estos sistemas se han comunicado resultados concluyentes como

en el caso de Inglaterra donde desde el año 2.003 al 2.011 se incremento el ICPP desde el 46 al 94%, consiguiendo reducciones en la mortalidad desde el 12,4 al 8,6% (278).

I.2.9. El papel continuado de la reperfusión farmacológica

De acuerdo con las directrices de las distintas sociedades de cardiología, la fibrinólisis debe ser iniciada dentro de los primeros 30 minutos después del primer contacto médico cuando el ICPP no pueda ser realizado dentro de un tiempo aceptable de retraso. Además las directrices también recomiendan el tratamiento inicial con fibrinólisis y el traslado a centro con posibilidad de ICPP (205). El estudio reciente STREAM (244) refuerza la estrategia farmacoinvasiva con posibilidad de traslado a centros terciarios y posibilidad de realizar cateterismo en las siguientes 6-24 horas siguientes a la trombólisis. Este estudio prospectivo y randomizado tiene una especial relevancia dado que demuestra que esta estrategia es efectiva y segura en los pacientes en los que no se puede realizar el ICPP dentro de los primeros 60 minutos del primer contacto médico. Por tanto la estrategia farmacoinvasiva debe formar parte de las redes de atención a los pacientes con IAMCEST.

I.3. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO E INSUFICIENCIA CARDIACA.

I.3.1. Importancia de la insuficiencia cardíaca complicativa del infarto agudo de miocárdio

El infarto de miocardio durante su fase aguda se asocia a numerosas complicaciones, entre ellas por su frecuencia y su importancia pronóstica destaca la presencia de IC y shock cardiogénico. El primer índice de severidad del infarto descrito hace más de 70 años ya incluía la presencia de IC y shock cardiogénico (279). En 1.962 Peel et al. publicaron un nuevo índice de gravedad tratando de predecir el pronóstico en los primeros 28 días, en dicho índice se recogían la presencia de ECV previas, características demográficas (edad y sexo), manifestaciones clínicas (IC, shock cardiogénico), cambios electrocardiográficos (cambios en el complejo-QRS y ondas T, presencia de bloqueos de rama y trastornos del ritmo). El resultado fue llamado como Índice Pronóstico Coronario el cual tenía un valor numérico de 28, los valores mayores del mismo se asociaron con mayores tasas de mortalidad a los 28 días del IAM (280). Años más tarde en 1.967, Killip y Kimball publicaron un artículo en American Journal of Cardiology donde describieron dos años de experiencia detallada del tratamiento de pacientes con IAM en una UC (111), los autores realizaron una clasificación de la IC durante la fase aguda del IAM basada en la exploración física y convirtiéndose en un clásico para la estratificación del riesgo de los paciente con IAM. En su artículo los autores estudiaron 250 pacientes ingresados consecutivamente por IAM, que fueron clasificados en un 33% en clase funcional I, sin IC; el 38% se encontraban en clase funcional II de IC, considerando como tal a los pacientes con estertores en menos del

50% de los campos pulmonares o presencia de un tercer ruido; el 10% de los pacientes se encontraban en clase III con severa IC, lo que se acompañaba de la presencia de estertores en más del 50% de los campos pulmonares; un 19% de los pacientes se encontraban en clase funcional IV o shock cardiogénico. La mortalidad asociada a las distintas clases funcionales resultó progresiva desde el 6% para la clase I, 17% para la clase II, 38% para la clase III, y 81% para la clase IV, con una mortalidad global para toda la serie incluyendo desde clase I a IV del 32%. Durante las últimas décadas hemos sido testigos del descenso de la mortalidad asociada al IAM fundamentalmente por la incorporación de las nuevas estrategias de tratamiento incluyendo la reperfusión. Sin embargo, el valor pronóstico de esta clasificación de los pacientes con IAM atendiendo a su clase funcional se ha mantenido enormemente útil, tanto en los estudios con fibrinolíticos (281,282), como en la era del intervencionismo coronario (283). Además de su importancia en el significado pronóstico, es una clasificación obtenida simplemente de la exploración física de los pacientes, realizable en todas las ocasiones, de bajo coste, disponible desde el primer momento del ingreso y durante el tratamiento. Entre otras ventajas resulta ser independiente de las características demográficas, de los resultados de laboratorio, de la presencia de comorbilidad, del tipo de IAM y de su localización (284).

Es importante señalar que la incidencia de IC se encuentra en unas tasas que varían entre el 50%-30% desde los estudios pre-reperfusión hasta la actualidad (285,286), y se asocia a un mal pronóstico (287). La clasificación de Killip y Kimball es una herramienta simple para evaluar la severidad de la IC complicativa del IAM y que se ha demostrado que predice la mortalidad a corto (287,288) y largo plazo (289,290).

I.3.2. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio

La enfermedad coronaria es la principal causa de IC sistólica (291), además su incidencia en el contexto del IAM es un importante marcador pronóstico (291,292). La disfunción sistólica es el resultado del menor acortamiento de los sarcómeros o del aumento de la resistencia para la expulsión de sangre por el ventrículo izquierdo. El aumento de la precarga compensa a corto plazo la reducción de la contractilidad o el aumento de la resistencia. Pero la compensación prolongada conlleva hipertrofia miocárdica, que se debe a la aposición de nuevos sarcómeros que aumentan la anchura concéntrica o la longitud excéntrica de los miocitos (293). El remodelado también contribuye al menor acortamiento del sarcómero. Estos factores que disminuyen el acortamiento de las fibras, también reducen la FEVI. El llenado rápido durante la diástole se ve facilitado por la relajación activa del ventrículo, que precisa de energía. El dato distintivo de la IC diastólica mediante eco-doppler, sería la demostración mediante parámetros cuantificables de datos indirectos de elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo en presencia de una fracción de eyección conservada.

La fisiopatología del desarrollo de IC en pacientes con IAM pasa por el llamado remodelado ventricular (294). Este mecanismo consiste en un cambio en la geometría, el volumen y la función del ventrículo izquierdo, que aparecen, tanto en la región infartada, como en la no infartada después de un episodio agudo especialmente en los infartos extensos y transmurales. En un periodo inicial, la expansión se reconoce ecocardiográficamente por alargamiento de la región no contráctil. La región no infartada también sufre un importante alargamiento que es consistente con una hipertrofia de volumen de sobrecarga secundaria y que puede ser progresiva. En este

sentido se produce dilatación y/o hipertrofia y su forma se transforma en esferoidal, lo que conlleva la pérdida de la morfología elipsoide normal (295). La reperfusión eficaz y precoz produce una reducción del volumen ventricular, del remodelado y la disfunción ventricular. El restablecimiento del flujo sanguíneo a la zona del infarto, además del rescate de miocitos tiene efectos beneficiosos en la atenuación de la dilatación ventricular. Otro agente que puede atenuar la expansión del infarto a largo plazo es el uso juicioso de la nitroglicerina. Así mismo, la terapia con IECAs pueden alterar las condiciones de carga en el ventrículo izquierdo y reducir progresivamente la dilatación ventricular (296).

Tras un infarto de miocardio se producen un gran número de cambios estructurales, tanto a nivel de la zona infartada como en el miocardio remoto. Este proceso se inicia ya poco después del evento agudo (296). Los cambios se producen a varios niveles: estructural, celular, extracelular, molecular, bioquímico y metabólico (297). En conjunto se desarrollan alteraciones en el tamaño y forma ventricular (298). Los determinantes de la extensión del daño miocárdico son: la extensión transmural, la localización, los infartos previos y el tratamiento recibido, especialmente el tratamiento de revascularización (299).

Inicialmente se produce un adelgazamiento y dilatación de la zona necrótica. Este mecanismo es en un primer momento beneficioso, ya que permite mantener constante el volumen latido a medida que la FEVI disminuye. Sin embargo, a largo plazo conlleva una serie de efectos potencialmente perjudiciales. Lleva a una posible expansión de la zona no contráctil, una sobrecarga de volumen crónica y sobrecarga de presión secundaria (297). Sin mencionar que, a lo largo del tiempo, se pueden sumar otros insultos isquémicos que acelerarían el proceso. Como efecto paralelo a la dilatación de

la zona necrótica, según la ley de Laplace, aumenta el estrés aplicado en el resto del miocardio lo que conlleva su hipertrofia, en un intento de disminuir dicho estrés. Esto produce un aumento del consumo de oxígeno y disminución del flujo sanguíneo subendocárdico.

Las modificaciones en la geometría ventricular conllevan un cambio en la configuración espacial de las fibras miocárdicas que pasan de una disposición oblicua, desde la porción media del ventrículo al ápex, a una posición más perpendicular a este eje (300). La disposición oblicua es la que supone una mayor eficiencia contráctil ya que un acortamiento de sólo el 15% de la longitud de las fibras supone una disminución significativa de la fracción de eyección del 60% (301). Esta configuración además genera un mecanismo de torsión que contribuye a la fase de llenado ventricular y produce una aspiración en la protodiástole que supone entre el 50 y 60% del llenado ventricular rápido (302). Al perder esta configuración óptima se anula este mecanismo, contribuyendo de este modo a la disfunción ventricular.

El efecto global es que se produce un desbalance entre el beneficio y el perjuicio de los mecanismos adaptativos, lo que conlleva una dilatación progresiva del ventrículo izquierdo y disfunción ventricular global secundaria. Al conjunto de los cambios geométricos y estructurales se suman la activación neurohormonal, que a su vez aumenta la fibrosis y conlleva un deterioro progresivo de la función miocárdica (303).

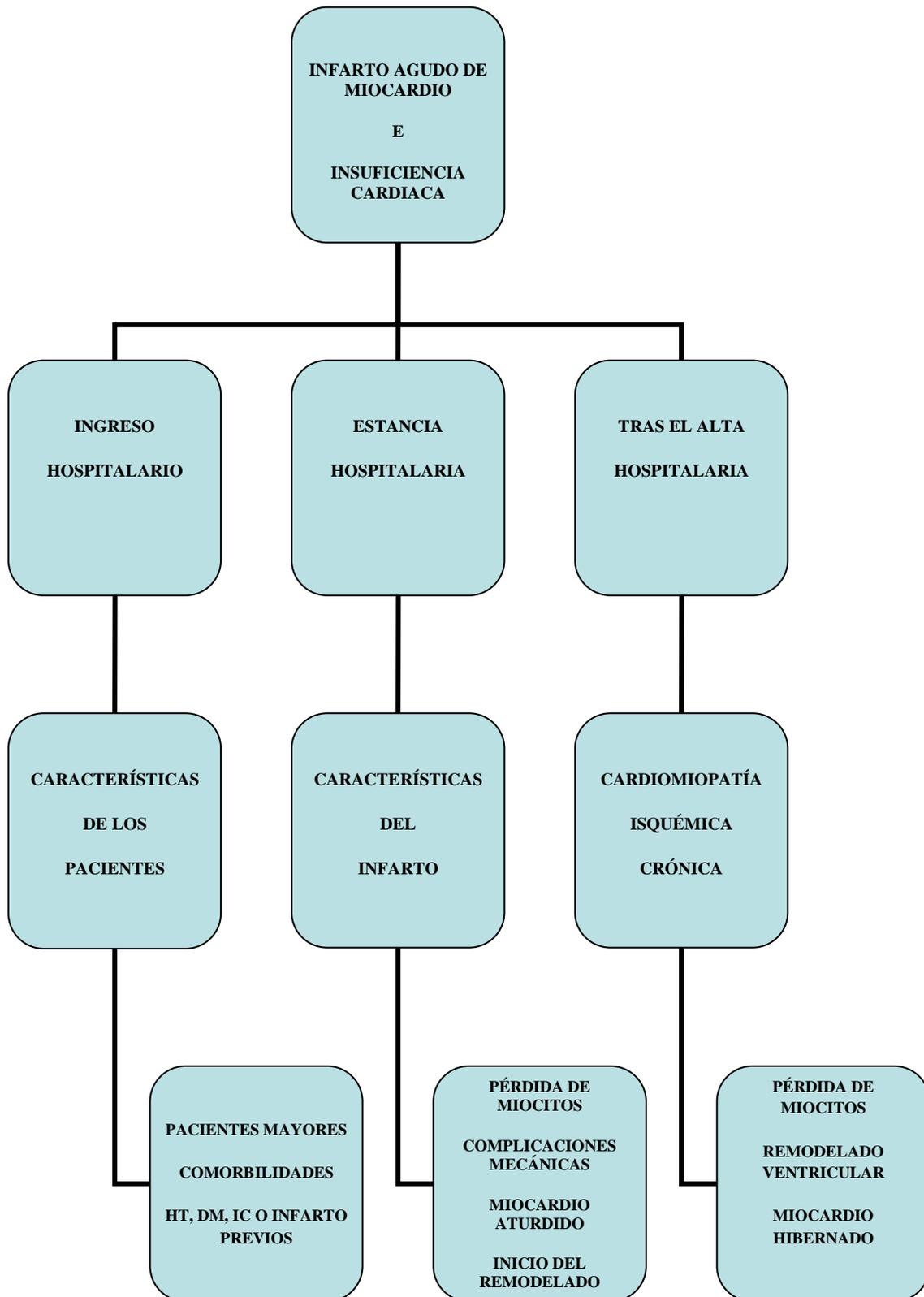
La introducción de terapias de reperfusión aguda en el contexto de un infarto de miocardio ha supuesto una disminución de la incidencia de necrosis transmural. En su lugar se produce una necrosis de aproximadamente dos tercios de la pared interna

ventricular (314) permaneciendo intacta una zona de miocardio epicárdico. De este modo se previene la formación de un aneurisma a este nivel.

Por este motivo actualmente se puede hablar de área de asinergia, concepto que engloba áreas tanto de acinesia como de discinesia. Es importante reseñar otro evento fundamental en el desarrollo de IC de etiología isquémica: la aparición de insuficiencia mitral (IM) funcional, secundaria a la alteración de la morfología ventricular. La alta frecuencia de presencia de IM que se produce hasta en un 20% de los pacientes después de un infarto (305) empeora de modo significativo su pronóstico (306), doblando la mortalidad. En esta entidad la válvula, aparato subvalvular y músculos papilares son normales. La disfunción es secundaria a la dilatación del anillo mitral, a la dilatación de la cavidad ventricular (307) y/o a la restricción al movimiento de los velos por la tensión que las cuerdas ejercen sobre ellos secundariamente a la alteración de la geometría ventricular (308). La IM genera per se aumento del estrés ventricular, secundario a sobrecarga de llenado diastólico. Inicialmente se producen cambios adaptativos similares a los secundarios a la disfunción ventricular isquémica, sumándose a ellos. Igual que en aquellos, tras un periodo de tiempo variable los mecanismos encaminados a preservar la función contráctil se tornan perjudiciales, aumentando la dilatación ventricular, el estrés parietal y progresando el daño miocárdico.

Por lo tanto, los mecanismos que generan IC durante un infarto de miocardio son varios y complejos. La conjunción de isquemia miocárdica, disfunción valvular y enfermedad miocárdica constituye el eje fundamental del desarrollo de IC isquémica. La alteración de la arquitectura ventricular, es responsable del desarrollo de disfunción ventricular y además constituye un círculo vicioso que permite su avance. Figura I.20.

Figura I.20. Mecanismos de la disfunción ventricular en pacientes con IAM.



Tomado de Minicucci MF et al (309).

I.3.3. Insuficiencia cardiaca en la era pre-reperfusion

La presencia de IC en relación con el IAM en los estudios realizados antes de los años 70-80 del pasado siglo representaba una incidencia próxima al 50% en todos los pacientes con IAM (285). La IC se definía como un síndrome clínico manifestado por la presencia de estertores en ambas bases pulmonares que persistían después de una tos persistente, taquicardia, disnea y taquipnea. La evidencia de redistribución vascular o la presencia de imágenes condensativas en la radiología de tórax era una situación frecuente pero no invariablemente presente.

I.3.3.1. Incidencia, síntomas, signos, hallazgos radiológicos y hemodinámicos de insuficiencia cardiaca en la era pre-reperfusion

La IC media o moderada fue encontrada mediante el examen físico en un 48% de 1.800 pacientes hospitalizados en UC antes de los años 1.950 (310-315). Unas tasas similares 46% se detectaron en 2.300 pacientes en los estudios realizados entre 1.960-1.970 (315-328). La presencia de IC severa era menos frecuente con tasas del 12% en los pacientes con IAM (316,317,319,321,325-327). La incidencia de IC se incrementaba con la edad de los pacientes (323,327), otros factores que contribuían a una mayor incidencia de IC fueron la presencia de infarto previo, hipertensión e IC previa (315,325). Los síntomas más comúnmente descritos asociados a IC eran la disnea y la ortopnea. Estos síntomas a menudo se asociaban a descenso en la fuerza espiratoria y en la capacidad vital, lo que se correlacionaba con la elevación de la presión arterial diastólica de arteria pulmonar. El ritmo de galope o la presencia del tercer ruido estaba presente en un tercio de los pacientes con IC (318,327-329). La presencia de ritmo de galope requería experiencia y

unas buenas condiciones para la exploración de los pacientes. La congestión venosa yugular es poco frecuente, salvo en los pacientes con afectación ventricular derecha. Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos descritos comprendían desde la distensión venosa pulmonar, pérdida de definición de los vasos pulmonares, y líneas septales prominentes durante las fases iniciales. La congestión pulmonar pudo ser reconocida en ocasiones antes de la aparición de los síntomas clínicos (329). Durante la presencia de IC se detectaba frecuentemente disminución de la saturación arterial de oxígeno. El gasto cardiaco se mantenía a expensas de incremento en la frecuencia cardiaca, se demostró la disminución del volumen sistólico (317), del índice cardíaco, e incrementos en las presiones arteriales pulmonares, así como en la aurícula derecha. Las resistencias vasculares y las presiones arteriales eran similares entre los pacientes con y sin IC (330,331).

I.3.3.2. Pronóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la era pre-reperusión

En cuanto al pronóstico, la mortalidad hospitalaria variaba desde un 8% (rango 4-10%) en los pacientes en clase funcional I, 30,5% (rango 15-43%) para los pacientes en clase funcional II, y 44% (rango 17-68%) para los pacientes en clase funcional III (111,280). Rutherford et al. (332) también relacionaron el pronóstico con el grado de disfunción ventricular. Observaron que los pacientes con presión en arteria pulmonar mayor de 20 mmHg tenían evidencia clínica de IC, más arritmias y una mortalidad superior al 25%.

El tratamiento básicamente era similar al de los pacientes sin IC, se trataba de minimizar la actividad mediante reposo en cama, alivio del dolor y de la ansiedad, dieta

con bajas cantidades de calorías y utilización de ablandadores de las heces, y reducción de los esfuerzos defecatorios. Corrección de anomalías como la hipoxemia, y acidosis. Utilización de medias elásticas tratando de prevenir el tromboembolismo venoso, ejercicios con los miembros inferiores y en ocasiones inicio de anticoagulación. La retención de agua y sal fue tratada con diuréticos, generalmente furosemida endovenosa, y en algunos pacientes inicio de digitalización (324,325). El papel de los glucósidos cardiacos era controvertido, manteniendo un debate entre efectividad y toxicidad. Un estudio informó de una respuesta satisfactoria con digital en pacientes que no precisaban diuréticos (316). Sin embargo, otros investigadores (325,333,334) fueron incapaces de demostrar una significativa mejoría del gasto cardiaco, concluyendo que en pacientes con IAM podría existir un incremento en la sensibilidad a los efectos tóxicos de la digital. En el caso del edema pulmonar, se utilizaba sulfato de morfina, oxigenoterapia, torniquetes rotatorios, y en algunas circunstancias flebotomías de 250 a 500 ml de sangre. Además de la furosemida endovenosa se utilizaba el ácido etacrínico, también se utilizaba digoxina para el control de las frecuencias ventriculares altas.

I.3.4. Insuficiencia cardiaca en la era de la reperfusión

I.3.4.1. Prevalencia e incidencia de insuficiencia cardiaca

Pocos estudios han evaluado sistemáticamente la prevalencia o incidencia de IC en pacientes con IAM. Algunos se han basado en la codificación al alta, probablemente subestimando la verdadera tasa de IC. En otras ocasiones la utilización de diferentes definiciones y/o la exclusión del shock cardiogénico, así como la inclusión de términos diferentes al IAM como SCA, ha contribuido a los diferentes valores comunicados.

Estudios epidemiológicos de gran valor son los que se han continuado en el tiempo durante décadas con definiciones constantes y con series de pacientes consecutivos. Un ejemplo de este tipo de estudios es el Worcester Heart Attack Study (WHAS) (335). En este estudio de más de 25 años de duración consideran los pacientes con un primer infarto, y observan que la IC se asoció a un aumento en la edad de los pacientes, incremento en las comorbilidades, en el porcentaje de mujeres, de diabetes, y de IC previa que pasó de ser 13,9% en el periodo 1.975-1.978, hasta un 25,5% en 2.001. En esta población las tasas de IC se modificaron desde 40,1% en 1.975-1.978, a 45,4% entre 1.981-1.984, y posteriormente 36% en 1.997-1.999, para pasar a 39,9% en 2.001. En otro registro realizado entre 1.979-1.998, de pacientes ingresados por IAM sin antecedentes de IC, se registraron tasas del 41% de IC (336). En USA, el National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) entre 1.994-2.000, encontró que el 20,4% de los pacientes tenían IC al ingreso y un 8,6%, la desarrollaron más tarde durante la hospitalización, pero en este análisis no se incluyeron los pacientes con shock cardiogénico (337). En el Cooperative Cardiovascular Project (CCP) realizado entre 1.994-1.995, se comunican tasas de IC previa del 25,1%, y una incidencia de IC aguda del 48,1% (338). Las diferencias en las tasas de IC entre ambos proyectos parecen ser debidas a los criterios de inclusión y las definiciones utilizadas. La consideración de mayor número de estudios establece un promedio de tasas de IC del 33% (335-348).

En un estudio nacional francés de 312 unidades coronarias, el 38% de los pacientes con IAM tenían IC (349). En otro artículo francés de 501 centros las tasas de IC en pacientes con IAM fue del 44% (340). En un estudio realizado en 33 hospitales daneses entre 1.998-1.999, un 15% de los pacientes tenían antecedentes de IC y un 46% desarrollaron IC durante la hospitalización (344). Cuando se trata del SCA las tasas son

inferiores dado que se incluyen a los pacientes con ángor inestable donde las tasas de IC son inferiores, así en el estudio The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), se registró 18% de IC en IAMCEST, 18% en IAMNEST, y 10% en pacientes con angina inestable (350). En el Euro Heart Survey of Acute Coronary Síndromes (343), 35,2% pacientes con IAMCEST desarrolló IC, 19% en los pacientes con IAMNEST, y 51,5% en los pacientes con IAM indeterminado. Los pacientes con patrón ECG indeterminado constituyen un importante predictor de IC, además estos pacientes reciben significativamente menos medicación de la recomendada por las guidelines, y reciben menos frecuentemente tratamiento mediante intervencionismo.

I.3.4.2. Insuficiencia cardíaca en los estudios randomizados

En los estudios clínicos randomizados la incidencia de IC es inferior que en los estudios epidemiológicos, donde las tasas suelen ser elevadas. En los estudios randomizados los pacientes suelen ser más jóvenes, son mujeres en menor proporción, tienen menos comorbilidades, y más frecuentemente reciben aspirina y tratamiento de reperfusión. En el GUSTO I, la incidencia de IC fue del 25% (351). En el estudio Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (In-TIME II) con más de 15.000 pacientes las tasas de IC fueron del 23% al ingreso (345). En el conjunto de los 4 mayores estudios con trombolíticos, GUSTO I, GUSTO Iib y III, y the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT II), con más de 60.000 pacientes las tasas de IC fueron del 29,4%, excluyendo el shock (347). En el estudio Magnesium in Coronaries (MAGIC) con 6.213 pacientes con IAMCEST de alto riesgo, estudio realizado en 14 países y en 278 centros, en este estudio el 18,7%

desarrollo IC dentro de los primeros 30 días del infarto, pero en este estudio tampoco se incluyeron los pacientes en shock (348).

I.3.4.3. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardíaca en la era de reperfusión

En primer lugar, tanto en los registros como en los estudios randomizados la IC fue más frecuente al ingreso, es decir su aparición suele ser precoz, se asocia con mayor frecuencia a pacientes de mayor edad (337,345), al sexo femenino (337,345,352), diabetes (337,344,345), hipertensión, y otras comorbilidades como cardiopatía isquémica previa (337,345), ictus (337), y disfunción renal (345,348). En cuanto al tipo de infarto según el estudio GRACE, frente a la angina inestable, la IC es más frecuente en IAMCEST, IAMNEST, y en pacientes con BRI. Otros predictores de aparición de IC fueron la presencia de mayor edad, el uso previo de diuréticos y la diabetes (352). En un estudio francés realizado en unidades coronarias las tasas de IC fueron similares entre IAMCEST y IAMNEST, 30 y 27% (340). Dentro del registro canadiense, Canadian Acute Coronary Syndrome Registry, el infarto previo, la IC previa y la clase Killip II-IV fueron más frecuentes en IAM no Q que en IAM con ondas Q (342), en este caso esta inconsistencia de los datos podría estar relacionada con las mayores tasas de infarto previo, IC previa, con ser pacientes de mayor edad y con mayor comorbilidad entre los IAMNEST.

I.3.4.4. Incidencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo de miocardio

En los estudios epidemiológicos y en los registros clínicos hay poca información disponible sobre la prevalencia e incidencia de disfunción ventricular especialmente en los estudios epidemiológicos. Por otra parte los estudios son muy heterogéneos, con pacientes atendidos en planta o sólo en UC, lo que conlleva a sesgos en las poblaciones estudiadas. Además existe amplias variaciones interobservador. Las metodologías más contrastables son las realizadas mediante ventriculografía con radionúclidos, RMC y la realizada mediante ecocardiografía con contraste. Estos métodos junto con la coronariografía con contraste son los que mejor pueden indicarnos los cambios producidos en la FEVI.

Otro aspecto a tener presente al tratar la FEVI es cuando fue considerada como “normal”. En dos estudios franceses (339,340) fue considerado que entre un 46 y 52% de los pacientes tenían FEVI \leq 50%. También se estableció que los pacientes con IAMCEST tenían menos FEVI que los pacientes con IAMNEST, 48 vs 36,5% (340).

Los estudios clínicos randomizados ofrecen más información sobre la FEVI, aunque en estos estudios los sesgos de selección de la población son mucho mayores, encuentran unos promedios del 30 % de disfunción ventricular izquierda (344) en pacientes con IC. En general, los pacientes con mayor disfunción ventricular izquierda tienden a ser de mayor edad, con mayor comorbilidad y alta incidencia de infarto previo (337). De la revisión de las evidencias disponibles se sugiere que entre el 30-45% de los pacientes que desarrollan IC, la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda se confirma en el 30-60% de los casos, dependiendo fundamentalmente de la definición exacta del

valor de la FEVI. Por otra parte, cuando se registra disfunción ventricular izquierda en más del 50% de los casos hay datos de IC.

I.3.4.5. Efecto de la insuficiencia cardiaca sobre el pronóstico

La presencia de IC precoz después del IAM incrementa la mortalidad hasta cuatro veces cuando se trata de mortalidad no ajustada, y el incremento es superior a dos veces frente a los pacientes sin IC después de análisis ajustados (337,339,340,346,350).

El efecto sobre la mortalidad de la IC también se observa a largo plazo. En más de 15.000 pacientes tratados con fibrinólisis la mortalidad a los 30 días fue del 18,9% frente al 3,1% de los pacientes sin IC (345). Efecto comparable al incremento de cuatro veces en la mortalidad a los 30 días de los 60.000 pacientes de los estudios con trombolíticos frente a los pacientes sin IC (347). En el estudio GRACE también se registró un incremento en la mortalidad a largo plazo de los pacientes con IC de tres veces frente a los pacientes sin IC y tanto en el IAMCEST como en el IAMNEST. Las tasas de mortalidad se mantienen elevadas también cuando los estudios se realizan en un año (345,347). Cuando los estudios se realizan subdividiendo a los pacientes según el grado de IC, se observa que la mayor mortalidad ocurre en los pacientes en peor clase funcional, especialmente en el shock cardiogénico, y esta mortalidad es muy precoz (345).

El tiempo de presentación de la IC también tiene importancia pronóstica, en el NRMI-2 la IC al ingreso fue un fuerte predictor independiente de mortalidad después de ajustar por otros factores (353). La combinación de los datos del NRMI-2 y NRMI-3 demuestra que el desarrollo de IC después del ingreso tiene mayor mortalidad intrahospitalaria que

los que desarrollan IC al ingreso (337). Además cuando se comparan, tanto la IC al ingreso que no se resuelve como los que la desarrollan después, resulta en que la IC al ingreso es particularmente más grave (347).

La IC complicativa del IAM afecta no solo a la mortalidad sino también a la morbilidad. En los datos de NRMI-2, entre los pacientes con IAMCEST muestran significativamente mayores tasas de eventos, especialmente reinfartos, ictus, y arritmias ventriculares malignas cuando hay IC frente a los pacientes sin IC (354). En otro estudio demostraron datos similares con incremento en las tasas de recurrencia del infarto, ictus y taquicardia ventricular sostenida en los pacientes con IC, las arritmias fueron más frecuentes si además de IC tenían disfunción ventricular sistólica (344).

I.3.4.6. Tendencias en la incidencia y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca complicativa del infarto agudo de miocardio en la última década

Estudios publicados en la última década tienden a establecer un descenso en las tasas de IC y en la mortalidad asociada en pacientes con IAM. En un registro de Australia realizado entre 1.996-2.007, en pacientes con un primer IAM, menores de 85 años y sin antecedentes de IC, se registra un descenso en la prevalencia de IC desde el 28,1% al 16,5%, así como en las tasas de mortalidad asociada a la presencia de IC con un descenso desde el 20,5 al 15,9% (355).

Los investigadores del estudio WHAS (356), recientemente extendieron los resultados de su estudio previo, analizando las tendencias en la incidencia de IC durante 30 años, entre 1.975 y 2.005. En su estudio incluyeron 11.061 pacientes con IAM encontrando unas tasas globales de IC del 32,4%. Estos autores encuentran un descenso progresivo

en las tasas de IC a lo largo de los años, la presencia de IC se correlacionó con la edad, el sexo femenino, y los antecedentes de diabetes, infarto, hipertensión e ictus. La mortalidad se mantuvo elevada a lo largo del estudio frente a los pacientes sin IC (21,6% vs 8,3%) con una tendencia a disminuir a lo largo de los 30 años.

En un estudio francés reciente, FAST-MI (357) realizado en 374 centros y que incluyó a 3.059 pacientes con IAM se encontró una incidencia de IC del 37,6%. La IC se asoció a mayor edad, y un incremento en la comorbilidad, complicaciones asociadas, mortalidad hospitalaria y en el primer año. En este estudio demuestran que aunque la mortalidad por IC es elevada, cuando se administran las medicaciones recomendadas las tasas de mortalidad se reducen significativamente.

Un estudio realizado en USA entre los años 2.007-2.011, con 267.605 pacientes, Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry (ACTION), encuentran que tanto en el caso del IAMCEST como en el IAMNEST se asocia a altas tasas de mortalidad en presencia de IC. Los predictores de IC fueron edad, género femenino, FEVI <30%, diabetes, hipertensión, IC previa y el IAMCEST. Los pacientes con IC recibieron menos tasas de revascularización (358).

En un estudio multicéntrico incluyendo pacientes sólo con IAMNEST realizado entre 1.994-2.008, incluyendo 46.519 pacientes, reuniendo los resultados de siete grandes estudios clínicos randomizados GUSTO IIb, The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy trial investigators (PURSUIT), Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in Global Organization Network (PARAGON A), PARAGON B, Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events

(ESSENCE), Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY), y Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS), encontró unas tasas de IC del 10,6% pero no incluyeron a los pacientes en shock cardiogénico. La IC se asoció a un mal pronóstico y fue predictor independiente de mortalidad a los 30 días (359).

Otro estudio reciente, en 15.235 pacientes con IAM demuestra el significado pronóstico a largo plazo de la IC. Los datos de este estudio inciden en la importancia del tratamiento precoz e invasivo en el caso de los pacientes en clase Killip IV (360).

En un registro sueco reciente, Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART), con 199.851 pacientes registrados entre 1.996 y 2.008 detectan que las tasas de IC descendieron desde el 46 al 28%, el descenso fue más acusado entre los pacientes con IAMCEST frente a los pacientes con IAMNEST, también se constató un descenso de la mortalidad hospitalaria y en el primer año asociada a IC. Por otra parte, la IC se mantuvo con valor predictivo independiente sobre la mortalidad después de 13 años de seguimiento (361).

En un estudio epidemiológico realizado en Minnesota, estudiaron las tendencias temporales de la presencia de IC asociada a IAM en pacientes con un primer infarto y sin antecedentes de IC entre los años 1.990 y 2.010. En este trabajo encuentran un descenso en las tasas de IC de inicio precoz y que tenían FEVI reducida (<50%), pero no encontraron descenso en las tasas de IC cuando la FEVI se mantenía preservada (362).

Greco et al, en un estudio italiano con pacientes ingresados entre los años 2.001 y 2.011, trataron de analizar la importancia pronóstica a corto y largo plazo de la presencia de IC en pacientes con IAM incluyendo en el estudio más de un millón de pacientes. Encontraron que la mortalidad global hospitalaria del IAM descendió del 11,3 al 8,9%, la mortalidad global en el primer año descendió así mismo desde el 16,4 al 14,6%. Concluyen que aunque se detecta un descenso en la mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes con IAM. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo, especialmente los que desarrollan IC, las tasas de reingresos y mortalidad a largo plazo se mantienen elevadas (363).

I.3.4.7. Implicaciones clínicas y terapéuticas para los pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio

Aunque parece existir un descenso en las tasas de IC asociada a IAM en las últimas décadas, la presencia de IC se sigue manteniendo como una complicación grave asociada a un aumento en las complicaciones, en la mortalidad a corto y largo plazo y además continúa mostrando valor predictivo independiente en los análisis ajustados por otros factores como las características clínicas basales, la situación al ingreso, y la FEVI. También es cierto que a lo largo de estas décadas se ha registrado un descenso en los datos de mortalidad asociada a IC e IAM fundamentalmente durante la fase aguda, aunque a largo plazo las cifras de mortalidad se siguen manteniendo elevadas.

Por tanto, todos los pacientes con IC e IAM y especialmente si se acompañan de disfunción ventricular izquierda deben ser considerados de alto riesgo y deben ser tratados agresivamente con las terapéuticas indicadas por las evidencias, especialmente

los tratamientos de reperfusión. Por otra parte, la IC es una complicación frecuente en pacientes con IAM y numerosos factores como la recurrencia de la isquemia, el tamaño del infarto, el remodelado ventricular, el miocardio aturdido, las complicaciones mecánicas y el miocardio hibernado influyen en la aparición de disfunción sistólica con o sin signos clínicos de IC e IAM (295,296,309). Dependiendo del tiempo de establecimiento de la IC la importancia de los factores responsables pueden tener relevancia distinta. Así, los pacientes con IC al ingreso suelen ser mayores, suelen tener recurrencia de la isquemia o diabetes. En este caso la función ventricular tendría mucha relación con las comorbilidades preexistentes y la reducida tolerancia a la lesión isquémica. Por otra parte, cuando la IC se desarrolla durante la estancia hospitalaria se suele relacionar con la extensión del infarto, con las complicaciones mecánicas y con el miocardio aturdido. Por último, los pacientes que desarrollan IC al alta del hospital, la causa suele ser la suma de la pérdida de miocitos, la presencia de miocardio hibernado y el inicio del remodelado ventricular, este último sería el mecanismo más importante (296). Como hemos comentado las tasas de IC han ido cambiando a lo largo de las últimas décadas dependiendo el tipo de estudios analizados, el tipo de IAM, y de la optimización del tratamiento recibido. Por otra parte, un 40% de pacientes con IAM tienen disfunción sistólica ventricular izquierda (364), por tanto la presencia de IC después del IAM sigue siendo un evento muy frecuente. Un meta-análisis demostró que el patrón restrictivo mitral de llenado es la forma más grave de disfunción diastólica, y que se puede encontrar hasta en un 10% de los pacientes con función sistólica conservada (365). Sin embargo, la verdadera prevalencia de disfunción diastólica se mantiene por dilucidar.

Ante la presencia de IC e IAM debe ser una prioridad identificar los mecanismos implicados en su desarrollo, en este sentido la historia clínica y la exploración son esenciales. A continuación para evaluar la severidad de la IC la clasificación de Killip y Kimball es el método esencial. Los biomarcadores pueden ser útiles, tanto BNP como NT-proBNP (366). En cuanto a pruebas de imagen, la radiología de tórax puede ser muy útil tanto para mostrar las imágenes de congestión pulmonar como para ver silueta cardíaca e índice cardiorácico que puede resultar un importante marcador pronóstico (367). La ecocardiografía, es el método más ampliamente utilizado para evaluar el grado de disfunción ventricular y excluir las complicaciones mecánicas (368). Otras técnicas de imagen mucho menos utilizadas para conocer la función ventricular incluirían, la obtención de imágenes mediante medicina nuclear, la tomografía, y la resonancia magnética (368).

En cuanto al tratamiento de la IC asociada a IAM, en primer lugar considerar el tratamiento de reperfusión, que es capaz de reducir el tamaño del infarto y mejorar la función ventricular. Los pacientes en Killip ≥ 2 , cursan con hipoxemia y se benefician de suplementos con oxígeno mediante gafas nasales o mascarilla. El tratamiento diurético resulta esencial cuando existe disnea o signos de retención de agua o sodio. Se utilizan diuréticos del asa endovenosos. El tratamiento se puede complementar con nitroglicerina endovenosa, útil para reducir la precarga y aliviar los síntomas de IC (369).

Así mismo, en estos pacientes se deben adjuntar rutinariamente IECAS, o los ARA II como alternativa a los IECAS, e inhibidores de la aldosterona (en todos los pacientes con signos o síntomas de IC y/o evidencia de disfunción ventricular izquierda sin insuficiencia renal o hiperkaliemia), monitorizando presión arterial, potasio y creatinina

(296,304,323,326,369). Los pacientes en Killip III o superior y con hipoxemia mantenida deben ser considerados para tratar mediante VMNI inicialmente (370,371), en otros pacientes puede requerirse intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Ante la presencia de hipotensión en presencia de IC y mala perfusión tisular se deben emplear inotrópicos, dopamina a dosis vasopresoras, o noradrenalina, mientras que en los pacientes con presión arterial conservada (>90 mmHg), la dobutamina es preferible. Si no se obtiene respuesta diurética y persiste la sobrecarga de líquidos refractaria a los diuréticos, se valorara la utilización de ultrafiltración, que puede ser especialmente útil en los pacientes con hiponatremia (192,195). Los pacientes con hipoperfusión o en shock cardiogénico, continúan teniendo tasas muy elevadas de mortalidad, superiores al 50% (370) pueden requerir soporte con inotrópicos. Es esencial en estos pacientes detectar causas de hipotensión tales como la hipovolemia, hipotensión inducida por drogas, arritmias, taponamiento, complicaciones mecánicas o infarto de ventrículo derecho (192,195). En los pacientes con shock cardiogénico pueden ser tributarios de la utilización de BCIA (192,195). La dificultad de realizar estudios prospectivos y randomizados en esta situación clínica ha conducido a resultados en ocasiones controvertidos por lo cual aunque se sigue utilizando, ha quedado como una indicación clase IIb y con nivel de evidencia B en las últimas guidelines (192,195). Los DAVI se pueden utilizar en pacientes no respondedores a terapéuticas estandarizadas, incluyendo como tales a inotrópicos, volumen, y BCIA, las evidencias con estos dispositivos son limitadas. Suelen ser dispositivos utilizados como puente hacia la cirugía o hacia el TxC y pueden ser usados un máximo de 14 días (372). La utilización BCIA junto con uno de estos DAVI, con circuito desde la aurícula izquierda a la arteria femoral, resulta más beneficioso que el BCIA (373). Estos

dispositivos han demostrado mejoría en los parámetros hemodinámicos pero no en la mortalidad a los 30 días (374). Basado en estos resultados no son indicación de primera línea, pero no deben dejar de ser utilizados en pacientes que se encuentren en situaciones límite por personal experimentado. Por otra parte en otras circunstancias distintas al infarto, tales como los candidatos a TxC o no respondedores a los tratamientos estándar, la implantación de estos dispositivos (375) o bien el uso del oxigenador de membrana extracoporeo (ECMO), puede ofrecer beneficios adicionales en estas situaciones (192,195,376).

II. Hipótesis y objetivos

II.1. HIPÓTESIS

Entre los pacientes que ingresan por IAM la presencia de IC es una complicación grave y frecuente que se asocia a un aumento en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. La incidencia de IC en pacientes con IAM ha sido muy variable a lo largo de las últimas décadas con una tendencia hacia su descenso. No se conoce bien como se encuentra esta situación clínica en la actualidad.

En nuestro estudio pretendemos conocer tanto la incidencia, las tendencias y los predictores de IC, así como establecer el significado pronóstico a corto y largo plazo de la presencia de IC mediante un estudio prospectivo de 16 años de duración.

II.2. OBJETIVOS

1. Conocer las tendencias en cuanto a antecedentes, tratamientos y mortalidad a corto y largo plazo de la población de nuestro estudio.

2. Evaluar la incidencia y las tendencias de la presencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio.
 - 2.1 Determinar la incidencia y tendencias de la presencia de insuficiencia cardíaca atendiendo a la edad, al sexo y al tipo de infarto con o sin elevación del segmento ST.

3. Analizar las características clínicas de los pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca asociada a infarto agudo de miocardio.

4. Describir los predictores de insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio.

5. Determinar el significado pronóstico de la presencia de insuficiencia cardiaca sobre la mortalidad hospitalaria y a largo plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio.

III. Material y métodos

III.1. Población del estudio

Estudio observacional, analítico, de cohortes prospectivas, en el que se consideraron a todos los pacientes que ingresaron de forma consecutiva con diagnóstico de IAM en las unidades coronarias del Hospital General Universitario Santa María del Rosell (HGUSMR) y Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (HUSL). El periodo del estudio comprende entre enero de 1.998 hasta marzo de 2.014.

Durante el periodo del estudio se han producido cambios estructurales que consideramos importante reseñar: en primer lugar, a mediados del año 2.000 se inició en nuestro hospital de referencia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia un programa de facilitación del acceso al laboratorio de hemodinámica a aquellos pacientes de nuestra región que se considerasen potenciales beneficiarios de una actitud intervencionista en el IAM según lo establecido en las directrices de tratamiento del IAM, estableciéndose la apertura de dicho laboratorio los siete días de la semana y durante las 24 horas del día; en segundo lugar, en el HGUSMR se crea el laboratorio de hemodinámica con inicio de funcionamiento a mediados de 2.005, con posibilidad de realizar intervencionismo coronario a pacientes con IAM de lunes a viernes y en horario de mañanas de 8 a 15 horas; en tercer lugar, en junio de 2.011 se cierra la UC y el laboratorio de hemodinámica del HGUSMR, continuándose toda la actividad asistencial a pacientes con IAM en el HUSL.

III.2. Criterios de inclusión

1. Pacientes \geq 18 años con IAM confirmado.
2. Pacientes ingresados dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas con IAM.
3. Los pacientes, que después de haber sido informados, consintieron en participar en el estudio (Anexo 1).

III.3. Criterios de exclusión

1. Presencia de IAM durante la cirugía de bypass o durante la angioplastia coronaria.
2. Cuando el diagnóstico de IAM quedó invalidado por otros diagnósticos como anemia severa, arritmias, u otras situaciones clínicas que cursaron con elevación de marcadores de necrosis pero no se pudo confirmar la necrosis.

III.4. Criterios diagnósticos de infarto agudo de miocardio y registro electrocardiográfico

El diagnóstico de IAM se realizó, según lo establecido por las guías de práctica clínica de IAMCEST (192), considerado como tal cuando existía elevación del segmento ST \geq 1 mm en dos derivaciones contiguas en alguna localización, o cuando existía bloqueo de rama izquierda presuntamente nuevo, o se documentaron nuevas ondas Q. En ausencia de elevación del segmento ST, los pacientes que reunían los criterios de inclusión

fueron clasificados como IAMNEST (377). Además, consideramos la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: dolor torácico típico de isquemia con una duración mayor de 30 minutos y de características opresivas; incremento de la fracción CK-MB dos veces su valor normal y/o de la troponina T; y cambios electrocardiográficos que indicaran isquemia o necrosis miocárdica.

Los pacientes que fallecieron precozmente después del ingreso en los cuales los marcadores enzimáticos no pudieron medirse fueron incluidos en el estudio cuando tenían síntomas y signos compatibles con isquemia coronaria, e inequívocos cambios en el segmento ST. Los pacientes ingresados después de realizarles reanimación cardiopulmonar o parada cardíaca fueron incluidos sólo si la parada cardíaca había sido precedida de dolor torácico típico sugestivo de IAM, y posteriormente se confirmó la necrosis por el movimiento enzimático, los cambios electrocardiográficos o los resultados de la ecocardiografía y el cateterismo.

A todos los pacientes se les realizó ECG al ingreso y se obtuvieron para su análisis los ECG realizados por servicios de emergencias o de urgencias del hospital. Cuando se realizó reperfusión además se realizó ECG a las dos horas para conocer si existían criterios de reperfusión. En los pacientes a los que no se les realizó tratamiento de reperfusión se les realizó ECG cada 8 horas el primer día. Durante los días siguientes de estancia en la unidad coronaria se realizó ECG diario.

III.5. 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 revisión de la historia clínica o informes previos cuando existía antecedente de ingreso previo por infarto de miocardio o por otra causa. De forma prospectiva se rellenó un formulario (Anexo 2) de recogida de datos que incluye:

III.5.1. Antecedentes personales, factores de riesgo, antecedentes cardiológicos y comorbilidades

Variables demográficas: edad, sexo, peso, talla. Factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Antecedentes cardiológicos: angina, infarto, clase funcional de la NYHA, FA previa, tratamiento cardiovascular previo, revascularización previa. Presencia de comorbilidades: insuficiencia renal crónica, considerada cuando se detectó creatinina \geq 2 ó estaban en tratamiento con diálisis, arteriopatía periférica, ictus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, considerando como tal cuando existía este diagnóstico en cualquier localización durante el último año y/o habían recibido tratamiento previo durante el último año con quimioterapia, cirugía o radioterapia.

III.5.2. Datos relativos a la situación al ingreso y a la terapéutica de reperfusión

Tipo de síntomas, típicos, atípicos, muerte súbita. Hora de inicio de los síntomas, tiempo de retraso hasta el ingreso, tiempo hasta el ingreso en la UC, tratamiento de reperfusión (fibrinólisis, angioplastia transluminal percutánea), motivos de la exclusión del tratamiento de reperfusión, tiempo al tratamiento fibrinólítico, tiempo al tratamiento

mediante angioplastia ACTP 1^a. Presencia de criterios de reperfusión, necesidad de angioplastia de rescate, TIMI tras ACTP y glucemia al ingreso.

III.5.3. Valoración del primer ECG

Clasificación del tipo de infarto, IAMCEST, IAMNEST, localización del infarto (anterior, lateral, inferior, posterior, ventrículo derecho), frecuencia cardiaca, ritmo, duración del QRS, eje eléctrico, presencia de bloqueos de rama, presencia de hemibloqueos, número de derivaciones con segmento ST elevado y descendido, sumatorios de los milímetros de elevación y descenso del segmento ST, presencia de ondas Q patológicas.

III.5.4. Datos de la exploración al ingreso

Frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica. Se realizó una valoración de la ausencia o presencia de IC según la clasificación de Killip y Kimball. Considerando que los pacientes se encontraban en clase funcional I, o sin IC; clase funcional II de IC, considerando como tal a los pacientes con estertores en menos del 50% de los campos pulmonares o presencia de un tercer ruido; clase III con severa IC, lo que se acompañaba de la presencia de estertores en más del 50% de los campos pulmonares; y clase funcional IV o situación de shock cardiogénico. En nuestro estudio consideramos tanto la IC al ingreso como la aparecida durante los días siguientes al primer día del ingreso.

También se realizó una valoración de la radiografía simple de tórax inicial considerando cuatro grados: (1) ausencia de congestión pulmonar, (2) presencia de redistribución del flujo pulmonar (definido como la presencia de un mayor diámetro de los vasos pulmonares en los cuadrantes superiores del tórax frente a los lóbulos inferiores), (3) presencia de edema intersticial (vasculatura pulmonar prominente y líneas B de Kerley presentes) y (4) presencia de edema alveolar difuso (infiltrados alveolares confluentes en ambos campos pulmonares). Definimos presencia de cardiomegalia como un índice cardiotorácico igual o superior a 0,50.

III.5.5. Complicaciones hospitalarias

Consideramos complicaciones arrítmicas, bradiarritmias (bloqueo AV de primer grado, de segundo grado y completo) y taquiarritmias (FA, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular), trastornos de conducción y su antigüedad, necesidad de implantación de marcapasos. Complicaciones isquémicas, angina e infarto de miocardio. Presencia de accidentes cerebrovasculares agudos (isquémicos y hemorrágicos, confirmación mediante escáner). Complicaciones mecánicas: rotura de pared libre, comunicación interventricular, rotura de músculos papilares. Complicaciones hemorrágicas mayores (considerando como tales a la presencia de hemorragia digestiva, hemorragia retroperitoneal, hemorragia del punto de punción que requirió intervencionismo, y/o a todas aquellas con inestabilidad hemodinámica y/o con necesidad de hemoderivados). Pericarditis. Mortalidad hospitalaria y su causa.

III.5.6. Registro de la medicación recibida durante el ingreso y al alta hospitalaria

Consideramos la utilización de fármacos, fibrinolíticos, aspirina, tienopiridinas, β -bloqueantes, IECA, estatinas, diuréticos, inhibidores de la aldosterona, anticoagulantes.

III.5.7. Determinaciones de marcadores de necrosis miocárdica

En todos los pacientes se realizaron determinaciones seriadas de las enzimas: CK, CK-MB, y Troponinas. Dada la definición universal del IAM, desde mediados del año 2.000, se registró sistemáticamente inicialmente Troponina T, después Troponina I, y en los últimos 2 años Troponina I ultrasensible, cada una de ellas tiene distintos valores medios. Por ello, en nuestro estudio como biomarcador y marcador de la extensión de la necrosis hemos utilizado la enzima CK-MB que se ha mantenido constante e inalterable a lo largo de la realización del estudio.

III.5.8. Procedimientos realizados

Ecocardiograma y FEVI, reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), choque eléctrico, implantación de catéter de Swan-Ganz, balón de contrapulsación, realización de cateterismo, vaso responsable, número de vasos, tipo de revascularización mecánica, revascularización quirúrgica.

III.5.9. Valoración del ECG al alta de la unidad coronaria

Frecuencia cardiaca, ritmo, duración del QRS, eje eléctrico, presencia de bloqueos de rama, presencia de hemibloqueos, número de derivaciones con segmento ST elevado y descendido, sumatorios de los milímetros de elevación y descenso del segmento ST.

III.6. Seguimiento de la población del estudio

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante su estancia en la UC y durante su estancia hospitalaria, se recogieron los tratamientos al alta y la revascularización diferida.

Tras el alta, todos los pacientes fueron seguidos para conocer su situación vital y los reingresos hospitalarios durante el primer año, también se recogieron los tratamientos que recibieron los pacientes en el primer año después del ingreso. El seguimiento se realizó mediante búsquedas en el archivo de historias clínicas, llamadas telefónicas directamente al paciente o a sus familiares en el caso de fallecimiento. Así mismo, para el seguimiento hemos utilizado las aplicaciones informáticas implantadas en el Servicio Murciano de Salud. Aplicación informática Selene y plataforma Ágora plus. Esta última plataforma es un programa que gestiona la historia clínica electrónica de cada paciente y que permite integrar toda la información que dispone el sistema sanitario, incluida la atención primaria.

III.7. Metodología estadística

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en cuatro periodos iguales (de aproximadamente cuatro años) según su antigüedad con motivo del análisis estadístico para conocer las variaciones en las tendencias en las características clínicas a lo largo de los 16 años del estudio.

La relación entre aquellas variables de tipo dicotómico se estudió mediante la construcción de tablas de contingencia y la prueba de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según estuviese indicado. La relación entre variables cuantitativas fue estudiada mediante un test de ANOVA o Kruskal-Wallis según fuese lo apropiado.

Los pacientes fueron estudiados conjuntamente según la presencia o no de IC, considerando la suma de IC al ingreso conjuntamente con la que apareció durante la evolución. Se analizaron características basales, situación al ingreso, tratamientos, procedimientos y complicaciones hospitalarias incluyendo mortalidad. Así mismo, se analizó y estudio la mortalidad durante el seguimiento atendiendo la presencia de IC.

Adicionalmente y mediante regresión logística binaria analizamos los predictores no ajustados de IC, considerando los antecedentes, comorbilidad, situación al ingreso, y tratamiento de reperfusión. Obtuvimos el odds ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95% para cada variable. El análisis de la supervivencia tras el alta se realizó mediante el método gráfico de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos atendiendo a la presencia de IC y la mortalidad mediante el test de rangos logarítmicos de Mantel-Haenszel. Se calculó además el hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95%, para conocer el valor predictivo independiente de la presencia de IC derivada desde un método de regresión de ajuste multivariable de Cox.

Las variables consideradas elegibles fueron aquellas que han demostrado su potencial impacto sobre la mortalidad en estudios previos y aquellos asociados con la condición de IC desde una perspectiva explicativa. Los posibles factores de confusión fueron incluidos en el análisis manualmente por el método introducir y fueron los siguientes: edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, fumador activo, dislipemia, antecedentes de infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca, ictus, arteriopatía periférica, fibrilación auricular, cáncer, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, clase Killip, frecuencia cardíaca al ingreso, tensión arterial sistólica al ingreso, glucemia al ingreso, CK-MB pico, tipo de infarto, índice cardiotorácico, revascularización coronaria, fracción de eyección ventricular izquierda, y periodo del estudio. El porcentaje de valores perdidos por variable fue inferior al 2% para la gran mayoría de variables (99%). Se comprobaron las asunciones previas de los modelos, especialmente la proporcionalidad de riesgos mediante un método gráfico y el test de residuos de Schöenfeld. Se empleó el paquete estadístico SPSS v.21 (IBM, USA) y STATA 9.1 (Texas, USA).

IV. Resultados

IV.1. Características generales de la población del estudio

En el periodo del estudio ingresaron 5.343 pacientes con una mediana de edad de 69 años, y un 27,4% de mujeres. El 29,4% de nuestros pacientes fueron mayores de 75 años. En nuestra población el 38,4% presentaron antecedentes de diabetes, y el 57,1% antecedentes de hipertensión. Las tasas de comorbilidad asociadas fueron: 9,0% de arteriopatía periférica, 8,7% de accidente cerebrovascular, 7,4% de insuficiencia renal crónica, 10,4% de EPOC, y un 5,1% antecedentes de neoplasia. Los antecedentes de infarto previo, IC previa y revascularización previa estuvieron presentes en el 20,9%, 18,2%, y 13,2% respectivamente.

El retraso (mediana) hasta el ingreso desde el inicio de los síntomas fue de 120 minutos. En nuestra serie se registraron un 68,3% de pacientes con IAMCEST, y un 31,7% de pacientes con IAMNEST. En el 27,3% de los pacientes (n=1.460) se encontró IC (Killip >1). La mediana de tiempo de estancia en la UC fue de 72 horas, y la mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días. Tabla IV.1.

Durante la estancia hospitalaria fallecieron 565 pacientes (10,5%). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 5,4 años. Entre los 4.782 pacientes dados de alta del hospital, durante el seguimiento se registraron 1.354 pacientes fallecidos.

Tabla IV.1. Características basales, antecedentes y situación clínica al ingreso de todos los pacientes.

	n = 5.343
Edad, mediana (p25-p75), años	69 (58-77)
< 65 años	2.184 (40,9)
65-74 años	1.589 (29,7)
≥75 años	1.569 (29,4)
Mujer, n (%)	1.466 (27,4)
IMC, media ± DE, kg/m ²	27,9 ± 4,2
Factores riesgo	
Antecedentes familiares, n (%)	1.062 (19,9)
Diabetes, n (%)	2.050 (38,4)
HTA, n (%)	3.050 (57,1)
Dislipidemia, n (%)	1.897 (35,5)
Tabaquismo activo, n (%)	1.941 (36,3)
Comorbilidad	
AP, n (%)	479 (9)
ACV previo, n (%)	466 (8,7)
IRC, n (%)	396 (7,4)
EPOC, n (%)	554 (10,4)
Neoplasia, n (%)	273 (5,1)
Antecedentes cardiológicos	
Infarto previo, n (%)	1.116 (20,9)
Clase funcional ≥ 2 NYHA, n (%)	975 (18,2)
FA previa, n (%)	209 (3,9)
Revascularización previa, n (%)	700 (13,2)
Tratamiento cardiovascular previo, n (%)	2.385 (44,6)
Situación al ingreso	
Tiempo hasta el ingreso, mediana (p25-p75), minutos	120 (60-240)
Ausencia de dolor torácico, n (%)	775 (14,5)
FC, media ± DE, lpm	82,1 ± 24,0
TAS, media ± DE, mmHg	135,4 ± 30,5
Glucemia ingreso, media ± DE, mg/dl	181 ± 94,8
Índice cardio-torácico ≥ 50%, n (%)	882 (16,5)
FEVI, media ± DE, %	49,3 ± 10,1
CK-MB máxima, mediana (p25-p75), ng/dl	79 (34-129)
IAMCESTE, n (%)	3.648 (68,3)
IAMNESTE, n (%)	1.695 (31,7)
Killip > I, n (%)	1.460 (27,3)
Estancias	
Estancia en unidad coronaria, mediana (p25-p75), horas	72 (48-74)
Estancia hospitalaria, mediana (p25-p75), días	8 (7-10)

ACV= Accidente cerebrovascular; AP= Arteriopatía periférica; CK-MB= Creatin kinaasa isoforma MB; DE= Desviación estándar; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA= Fibrilación auricular; FC= Frecuencia cardíaca; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; HTA= Hipertensión arterial; IAMCESTE= Infarto con elevación del segmento ST; IAMNESTE= Infarto sin elevación del segmento ST; IMC= Índice de masa corporal; IRC= Insuficiencia renal crónica (creatinina ≥ 2, o diálisis); P=Percentil; TAS= Tensión arterial sistólica.

IV.1.1. Tendencias temporales de las características basales, factores de riesgo, comorbilidad, antecedentes cardiológicos, situación clínica al ingreso y mortalidad de la población del estudio

En la Tabla IV.2 expresamos en cuatro periodos de tiempo las diferencias clínicas basales de la población de nuestro estudio. Las variables edad, porcentaje de mujeres, e IMC no presentaron variaciones significativas a lo largo del estudio. Sin embargo, registramos variaciones significativas en algunos factores de riesgo coronario. La diabetes pasó de constituir el 36,3% en el primer periodo a representar el 40,3% en el último periodo (p 0,003). La hipertensión también se incrementó desde el 51,2% en primer periodo hasta el 62% en el último periodo (p<0,001). Las tasas de tabaquismo activo también aumentaron desde el 31,7% hasta 36,3% (p<0,001).

Tabla IV.2. Tendencias temporales en edad, sexo, y factores de riesgo.

	Periodos				P†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
Edad, mediana (p25-p75), años	69 (60-76)	70 (58-77)	68 (57-77)	68 (56-77)	0,236
< 65 años	507 (38,0)	517 (38,7)	578 (43,3)	582 (43,5)	0,140
65-74 años	467 (35,0)	401 (30,0)	362 (27,1)	359 (26,9)	0,140
≥75 años	359 (26,9)	419 (31,3)	396 (29,6)	395 (29,5)	0,140
Mujer, n (%)	376 (28,1)	366 (27,4)	354 (26,5)	370 (27,7)	0,700
IMC, media ± DE, kg/m ²	28,1 ± 4,1	27,9 ± 4,0	27,6 ± 4,3	27,8 ± 4,2	0,356
Factores riesgo					
Antecedentes familiares, n (%)	231 (17,3)	319 (23,9)	276 (20,7)	236 (17,7)	0,670
Diabetes, n (%)	485 (36,3)	478 (35,8)	549 (41,1)	538 (40,3)	0,003
HTA, n (%)	684 (51,2)	790 (59,1)	749 (56,1)	827 (62,0)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	449 (33,6)	353 (26,4)	505 (37,8)	590 (44,2)	< 0,001
Tabaquismo activo, n (%)	424 (31,7)	471 (35,2)	521 (39,0)	525 (36,3)	< 0,001

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos. DE= Desviación estándar; HTA= Hipertensión arterial; IMC= Índice de masa corporal; P=Percentil.

En la Tabla IV.3, mostramos las tendencias en comorbilidad y antecedentes cardiológicos de la población del estudio a lo largo de los cuatro periodos. Registramos un incremento en las comorbilidades en cuanto a la presencia de arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, EPOC, y neoplasias. En cuanto a los antecedentes cardiológicos se registraron incrementos significativos desde el primero al cuarto periodo en las tasas de infarto previo (18,3% vs 24,1%, $p < 0,001$) y revascularización previa (5,9% vs 19,9%, $p < 0,001$). Por otra parte, se registró un descenso en los antecedentes de IC previa, 19,7% en el primer periodo, frente al 15,3% en el último periodo, $p < 0,026$.

Tabla IV.3. Tendencias temporales en comorbilidades y antecedentes cardiológicos.

	Periodos				P†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
Comorbilidad					
AP, n (%)	103 (7,7)	109 (8,2)	131 (9,8)	136 (10,2)	< 0,009
ACV previo, n (%)	112 (8,4)	121 (9,1)	118 (8,8)	115 (8,6)	0,886
IRC, n (%)	69 (5,2)	83 (6,2)	110 (8,2)	134 (10,0)	< 0,001
EPOC, n (%)	102 (7,6)	125 (9,3)	172 (12,9)	155 (11,6)	< 0,001
Neoplasia, n (%)	35 (2,6)	53 (4,0)	76 (5,7)	109 (8,2)	< 0,001
Antecedentes cardiológicos					
Infarto previo, n (%)	245 (18,3)	246 (18,4)	304 (22,8)	321 (24,1)	< 0,001
IC previa, NYHA ≥ 2 , n (%)	263 (19,7)	237 (17,7)	271 (20,3)	204 (15,3)	< 0,026
FA previa, n (%)	57 (4,3)	60 (4,5)	40 (3,0)	52 (3,9)	0,273
Revascularización previa, n (%)	78 (5,9)	137 (10,2)	220 (16,5)	265 (19,9)	< 0,001
Tratamiento cardiovascular previo, n (%)	659 (49,4)	506 (37,8)	571 (42,79)	649 (48,5)	0,657

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos. ACV= Accidente cerebrovascular; AP=Arteriopatía periférica; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA= fibrilación auricular; IC= Insuficiencia cardíaca previa; IRC=Insuficiencia renal crónica.

En la Tabla IV.4, mostramos las diferencias en las tendencias en cuanto a situación al ingreso. Hubo una tendencia a la disminución del tiempo al ingreso desde el primer periodo hasta el último, 120 frente a 110 minutos, $p < 0,048$. Así mismo, se registraron tendencias a la disminución en las tasas de IAMCEST, 78,1% frente a 62,0%, $p < 0,001$, y un ascenso en las tasas de IAMNEST desde el 21,9% al 38,0%, $p < 0,001$.

Tabla IV.4. Tendencias temporales en la situación clínica al ingreso y en las estancias.

	Periodos				P†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
Tiempo hasta el ingreso, mediana (p25-p75), minutos	120 (60-285)	120 (60-240)	120 (60-240)	110 (60-180)	0,048
Ausencia de dolor torácico, n (%)	197 (14,7)	178 (13,3)	178 (13,3)	222 (14,5)	0,187
FC, media ± DE, lpm	83 ± 25	83 ± 26	81 ± 22	82 ± 23	0,002
TAS, media ± DE, mmHg	135 ± 33	140 ± 31	135 ± 19	132 ± 29	0,001
Glucemia ingreso mg/dl	191 ± 100	187 ± 97	178 ± 94	173 ± 86	<0,001
Índice cardio-torácico $\geq 50\%$, n (%)	250 (18,8)	231 (17,3)	272 (20,4)	129 (9,6)	<0,001
FEVI, media ± DE, %	50 ± 11	49 ± 10	49 ± 10	49 ± 10	0,413
CK-MB máxima, mediana (p25-p75), ng/dl	87 (48-87)	85 (37-176)	73 (31-162)	127 (12-160)	0,052
IAMCEST, n (%)	1.041 (78,1)	886 (66,3)	892 (66,8)	829 (62,0)	<0,001
IAMNEST, n (%)	292 (21,9)	451 (33,7)	444 (32,2)	508 (38,0)	<0,001
Estancias					
Estancia en unidad coronaria, mediana (p25-p75), horas	78 (72-94)	72 (48-72)	72 (48-72)	48 (48-72)	<0,001
Estancia hospitalaria, mediana (p25-p75), días	10 (8-11)	9 (7-11)	7 (6-9)	7 (6-8)	<0,001

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos. CK-MB= Creatin kinasa isoforma MB; DE= Desviación estándar; FC= Frecuencia cardiaca; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; IAMCEST= Infarto con elevación del segmento ST; IAMNEST= Infarto sin elevación del segmento ST; P=Percentil; TAS= Tensión arterial sistólica.

En la tabla IV.5, mostramos las tendencias en cuanto a los tratamientos de reperfusión, revascularización quirúrgica y número de vasos afectados atendiendo al tipo de infarto. Entre los pacientes con IAMCEST, se registró un incremento en las tasas de reperfusión desde el 70,3% en el primer periodo hasta el 84,1% en el cuarto periodo, $p < 0,001$. Con un descenso en las tasas de trombolisis (desde el 66,2% en el primer periodo hasta el

28,6% en el cuarto periodo, $p<0,001$) y un incremento en las tasas de ACTP 1ª (desde el 4,2% en el primer periodo hasta el 55,5% en el cuarto periodo, $p<0,001$). Así mismo, en estos pacientes se pasó de un porcentaje de cateterismos en el primer periodo del 29,5% hasta el 95,9% en el último periodo, $p<0,001$. Se detectaron mejoras tanto en los tiempos hasta la realización de la trombolisis como en la realización de la ACTP.

En los pacientes con IAMNEST, observamos un incremento en las tasas de intervencionismo coronario pasando desde el 25,3% en el primer periodo hasta el 87,6% en el último periodo, $p<0,001$.

Tabla IV.5. Tendencias temporales en los tratamientos de reperfusión según el tipo de infarto.

IAMCEST, n (%)	Periodos				P valor†
	1.998-2001 (n=1.041)	2.002-2.005 (n=886)	2.006-2.009 (n=892)	2.010-2.014 (n=829)	
Reperusión, n (%)	732 (70,3)	616 (69,6)	709 (79,5)	697 (84,1)	< 0,001
Trombolisis, n (%)	689 (66,2)	540 (60,9)	412 (46,2)	237 (28,6)	< 0,001
ACTP primaria, n (%)	44 (4,2)	77 (8,7)	297 (33,3)	460 (55,5)	< 0,001
Cateterismo cardíaco, n (%)	307 (29,5)	439 (49,5)	772 (86,5)	795 (95,9)	< 0,001
Revascularizacion quirúrgica, n (%)	15 (1,5)	11 (1,1)	9 (1)	9 (1)	0,361
Número de vasos, mediana (p25-p75)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,236
Tiempo hasta trombolisis (minutos), mediana (p25-p75), minutos	160 (100-250)	135 (80-220)	125 (75-200)	110 (75-180)	< 0,001
Tiempo hasta ACTP (minutos), mediana (p25-p75), minutos	320 (210-520)	294 (200-360)	246 (125-300)	180 (110-250)	< 0,001
IAMNEST, n (%)	n=292	n=451	n=444	n=508	P valor†
ICP	74 (25,3)	237 (52,5)	337 (75,9)	425 (87,6)	< 0,001
Revascularizacion quirúrgica, n (%)	5 (1,7)	14 (3,1)	9 (2)	17 (3,4)	0,257
Número de vasos, mediana (p25-p75)	2 (1-3)	1,79 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	<0,001

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos. ACTP= Angioplastia coronaria percutánea; DE= Desviación estándar; La variable "tiempo hasta la trombolisis" ha sido definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del primer síntoma torácico o guía hasta el inicio de la trombolisis sistémica. Las variables "tiempo a hasta trombolisis" y "tiempo hasta ACTP" se ha definido como el tiempo transcurrido entre el inicio del primer síntoma torácico o guía y el inicio de la trombolisis o de la angioplastia coronaria. IAMCEST= Infarto con elevación del segmento ST; IAMNEST= Infarto sin elevación del segmento ST; P=Percentil.

Tabla IV.6. Tratamiento farmacológico hospitalario y al alta.

Tratamiento hospitalario	Periodos				P†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
Aspirina, n (%)	991 (86,9)	1049 (88,5)	1.161 (96,8)	1.238 (99,2)	< 0,001
Tienopiridinas, n(%)	283 (21,2)	558 (41,7)	1.271 (95,2)	1.318 (98,8)	< 0,001
IECA/ARA, n (%)	798 (59,7)	943 (70,5)	1.044 (78,3)	1.090 (81,7)	< 0,001
β-bloqueantes n (%)	689 (51,6)	893 (66,8)	970 (72,8)	1.073 (80,4)	< 0,001
Hipolipemiantes n (%)	535 (40,1)	848 (63,4)	1.079 (80,9)	1.273 (95,3)	< 0,001
Inhibidores I Ib-IIIa, (%)	119 (8,9)	223 (16,7)	561 (42,0)	608 (45,6)	< 0,001
Furosemida, n (%)	390 (29,3)	335 (25,1)	285 (21,3)	372 (27,8)	0,136
Inhibid. aldosterona, n (%)	5 (0,4)	10 (0,8)	50 (3,9)	151 (11,3)	<0,001
Tratamiento al alta (n=4.773)	n=1.141	n=1.185	n=1.199	n=1.248	
Salicilatos, n (%)	991 (86,9)	1049 (88,5)	1161 (96,8)	1238 (99,2)	< 0,001
Tienopiridinas, n (%)	324 (28,4)	660 (55,8)	1104 (92,0)	1207 (96,8)	< 0,001
β-bloqueantes, n (%)	601 (52,6)	852 (71,9)	1042 (86,8)	1138 (91,3)	< 0,001
IECA/ARA, n (%)	582 (51,0)	775 (65,3)	969 (80,9)	1053 (84,4)	< 0,001
Hipolipemiantes, n(%)	595 (52,1)	863 (72,8)	1074 (89,6)	12231 (98,5)	< 0,001
Furosemida, n (%)	185 (16,2)	214 (18,0)	162 (13,5)	140 (11,3)	<0,001
Inhibid. aldosterona, n (%)	6 (0,6)	9 (0,8)	69 (5,6)	194 (15,4)	<0,001

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos. ARA= Inhibidores del receptor tipo 1 de la angiotensina 2; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En la Tabla IV.6, se expresan las tendencias en los tratamientos farmacológicos durante la estancia hospitalaria y al alta del hospital. Se observa un incremento en la utilización de aspirina, tienopiridinas, IECAs, β-bloqueantes, hipolipemiantes, inhibidores I Ib/IIIa, e inhibidores de la aldosterona. Tanto durante el ingreso como al alta.

En la Tabla IV.7, mostramos las tendencias en las tasas de mortalidad hospitalaria, y la mortalidad acumulada desde el ingreso hasta el seguimiento según el tipo de infarto. Globalmente se registró un descenso en la mortalidad hospitalaria desde el 14,4% en el primer periodo hasta el 7,0% en el cuarto periodo, $p < 0,001$. Sin embargo durante el seguimiento, sólo registramos descenso en la mortalidad entre los pacientes con IAMNEST.

Tabla IV.7. Tendencias temporales en la mortalidad hospitalaria, y durante el seguimiento de todos los pacientes y atendiendo al tipo de infarto.

	Periodos				P valor†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
Mort. hospitalaria, n (%)	192 (14,4)	152 (11,4)	124 (9,3)	93 (7,0)	<0,001
Mort. seguimiento, TI, por 100 pacientes-año	4,9 (4,5-5,4)	5,4 (4,9-6,0)	4,6 (4,1-5,2)	4,9 (4,2-5,7)	0,543
IAMCEST, n (%)	n=1.041	n=886	n=892	n=829	P valor†
Mort. hospitalaria, n (%)	160 (15,4)	103 (11,6)	78 (8,7)	65 (7,8)	<0,001
Mort. seguimiento, TI, por 100 pacientes-año	4,2 (3,7-4,6)	4,0 (3,5-4,5)	3,4 (2,9-4,0)	4,0 (3,2-5,0)	0,224
IAMNEST, n (%)	n=292	n=451	n=444	n=508	P valor†
Mort. hospitalaria, n (%)	32 (11,0)	49 (10,9)	46 (10,4)	28 (5,5)	<0,001
Mort. seguimiento, TI, por 100 pacientes-año	8,3 (7,1-9,8)	9,1 (7,9-10,5)	7,5 (6,3-8,8)	6,5 (5,1-8,1)	<0,001

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos. Mortalidad durante el seguimiento, representa la mortalidad acumulada desde el alta hasta el fallecimiento durante el periodo de seguimiento. TI= Tasa de incidencia; IAMCESTE= Infarto con elevación del segmento ST; IAMNESTE= Infarto sin elevación del segmento ST. *Test de tendencias de Mantel-Haenszel.

IV.2. Incidencia y tendencias en la presencia de insuficiencia cardiaca

La IC estuvo presente en 1.460 pacientes, un 27,3%. Las tasas de IC disminuyeron desde del 31,2% en el primer periodo hasta el 27,3% en el último periodo $p=0,036$. Las tasas de IC al ingreso pasaron desde el 26,1% en el primer periodo hasta el 21,3% en el cuarto periodo, $p=0,007$. Figura IV.1.

Globalmente, la presencia de IC, con situación de Killip > I al ingreso o durante el primer día estuvo presente en 1.172 pacientes (21,9%), y durante la evolución en otros 289 pacientes (5,4%).

La IC se presentó al ingreso en el 73,4%, en el 14,8% se presentó el segundo día, el 5,9% se presentó el tercer día del ingreso y en el 6,3% de ocasiones estuvo presente entre el día 4 y el 24 después del ingreso, Figura IV.2.

Figura IV.1. Tendencias en la incidencia de insuficiencia cardíaca a lo largo de los cuatro periodos del estudio (el eje de ordenadas representa %).

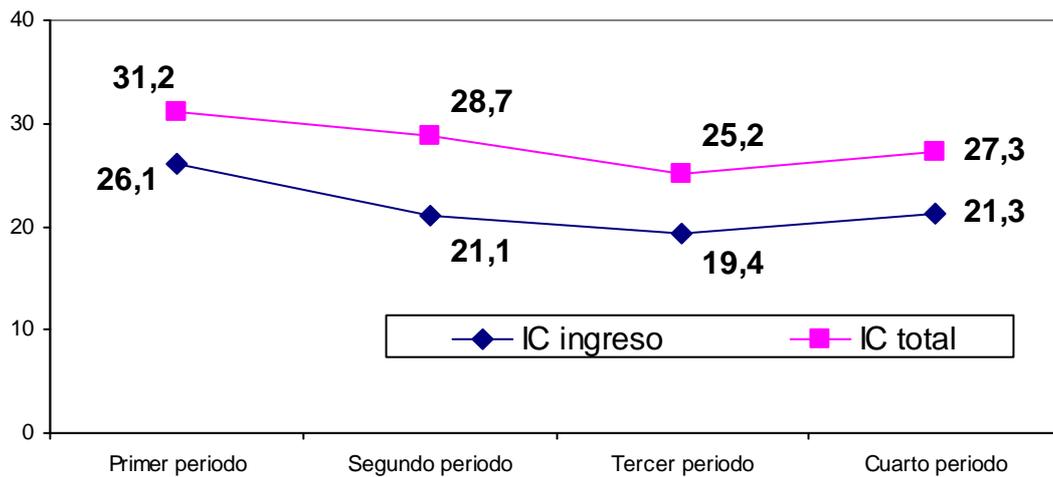
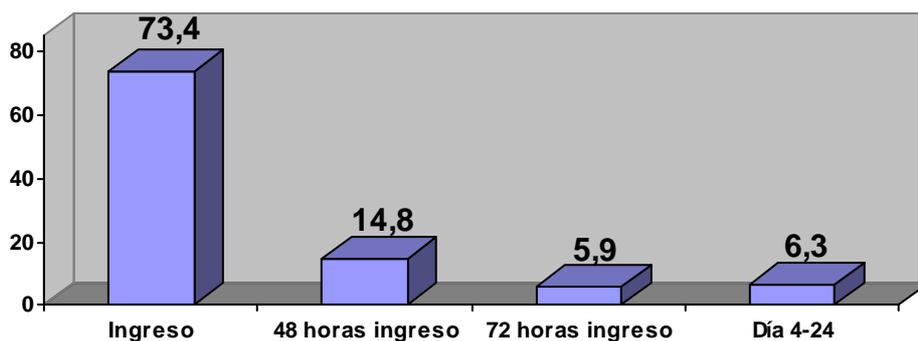


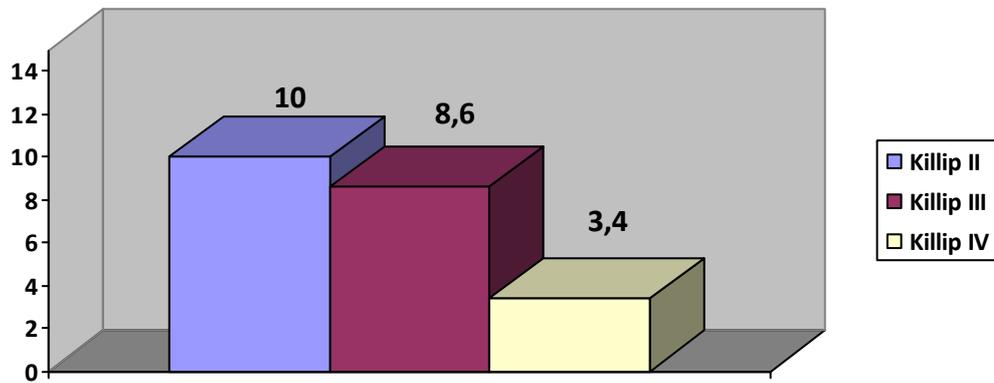
Figura IV.2. Día de presentación de la insuficiencia cardíaca durante la estancia hospitalaria (el eje de ordenadas representa %).



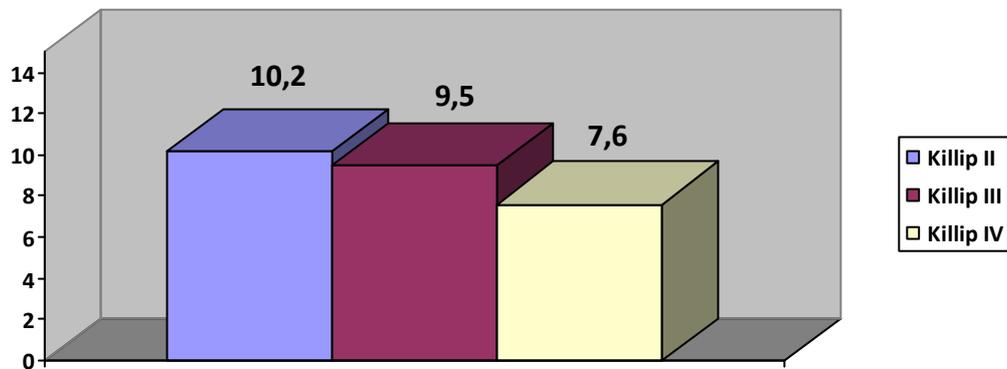
Atendiendo al tipo de IC, al ingreso se detectaron: 10% de pacientes en Killip II; 8,6% en Killip III; y 3,4% se encontraban en Killip IV. Mientras que globalmente las tasas de IC fueron: 10,2% de Killip II; 9,5% de Killip III; 7,6% en Killip IV. Figura IV.3.

Figura IV.3. Insuficiencia cardiaca al ingreso y total atendiendo a la clasificación de Killip (el eje de ordenadas representa %).

IC ingreso, n=1.172



IC total, n=1.460



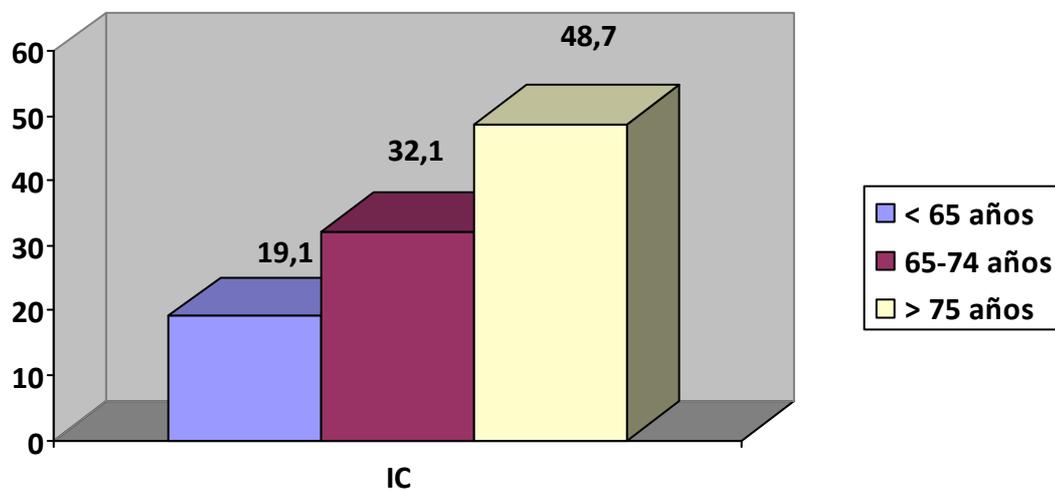
IV.2.1. Tendencias en la incidencia de insuficiencia cardiaca atendiendo a la edad y al sexo

La presencia de IC se asoció a mayor edad, $73,1 \pm 10,4$ frente a $64,1 \pm 12,7$ años, $p < 0,001$. Entre los menores de 65 años las tasas de IC fueron del 19,1%, mientras que

entre los pacientes de 65 a 74 años las tasas de insuficiencia cardiaca fueron del 32,1%, y en los pacientes de 75 o más años las tasas de IC fueron del 48,7%, $p < 0,001$. Figura IV.4.

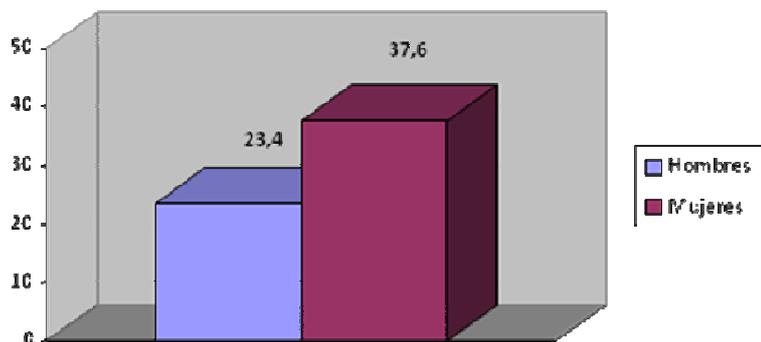
Los pacientes de mayor edad presentaron tasas mayores de IC tanto al ingreso como durante la evolución. Atendiendo a los grupos de edad establecidos, se registró una disminución de la IC al ingreso entre los pacientes más jóvenes, pasando desde el 14,4% en el primer periodo hasta el 10,0% en el último periodo, $p < 0,026$. Durante la evolución existió una tendencia a la disminución de la IC tanto en los más jóvenes (17,0% vs 13,1%) como en los pacientes de 65-74 años (33,4% vs 27,3%).

Figura IV.4. Tasas de insuficiencia cardiaca atendiendo a la edad (el eje de ordenadas representa %).



En cuanto al sexo, la presencia de IC fue más frecuente entre las mujeres 37,6% frente al 23,4% entre los hombres, $p < 0,001$. Figura IV.5.

Figura IV.5. Tasas de insuficiencia cardiaca atendiendo al sexo (el eje de ordenadas representa %).



Las mujeres presentaron mayores tasas de IC tanto al ingreso como durante la evolución que los hombres. Sin embargo, mostraron una disminución de las tasas de IC globalmente durante la evolución desde el 44,9% en el primer periodo hasta el 35,8% en el cuarto periodo, $p < 0,016$. Tabla IV.8.

Tabla IV.8. Tendencias en la incidencia de insuficiencia cardiaca atendiendo a la edad y al sexo.

	Periodos				P†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
Edad					
IC Ingreso					
< 65 años, n (%)	73/507 (14,4)	43/517 (8,3)	47/578 (8,1)	58/582 (10,0)	0,026
65-74 años, n (%)	124/467 (26,6)	91/401 (22,7)	75/362 (20,7)	83/359 (23,1)	0,159
≥ 75 años, n (%)	149/359 (41,5)	147/419 (35,1)	124/396 (31,3)	156/395 (36,7)	0,429
IC Total					
< 65 años, n (%)	87/507 (17,2)	56/517 (10,8)	60/578 (10,4)	76/582 (13,1)	0,060
65-74 años, n (%)	156/467 (33,4)	110/401 (27,4)	105/362 (29,0)	98/359 (27,3)	0,080
≥ 75 años, n (%)	171/359 (47,6)	178/419 (42,5)	170/396 (42,9)	192/395 (48,6)	0,704
Sexo					
IC Ingreso					
Hombres, n (%)	211/959 (22,0)	170/969 (17,5)	157/981 (16,0)	191/968 (24,3)	0,139
Mujeres, n (%)	135/374 (36,1)	111/368 (30,2)	89/355 (25,1)	107/369 (39,0)	0,014
IC Total					
Hombres, n (%)	246/959 (25,7)	217/969 (22,4)	211/981 (21,5)	235/968 (24,3)	0,413
Mujeres, n (%)	168/374 (44,9)	127/368 (34,5)	124/355 (34,9)	132/369 (35,8)	0,016

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos.

IV.2.2. Tasas de insuficiencia cardiaca según el tipo de infarto

Los pacientes con IAMNEST presentaron mayores tasas de IC que los pacientes con IAMCEST, 33,8% frente al 24,3%, $p < 0,001$. Figura IV.6.

Tanto al ingreso como durante la evolución, los pacientes con IAMCEST, mostraron tasas inferiores de IC frente a los pacientes con IAMNEST. En ambos casos se registró una tendencia significativa al descenso de las tasas de IC tanto al ingreso como globalmente. Tabla IV.9.

Figura IV.6. Tasas de insuficiencia cardiaca atendien al tipo de infarto (el eje de ordenadas representa %).

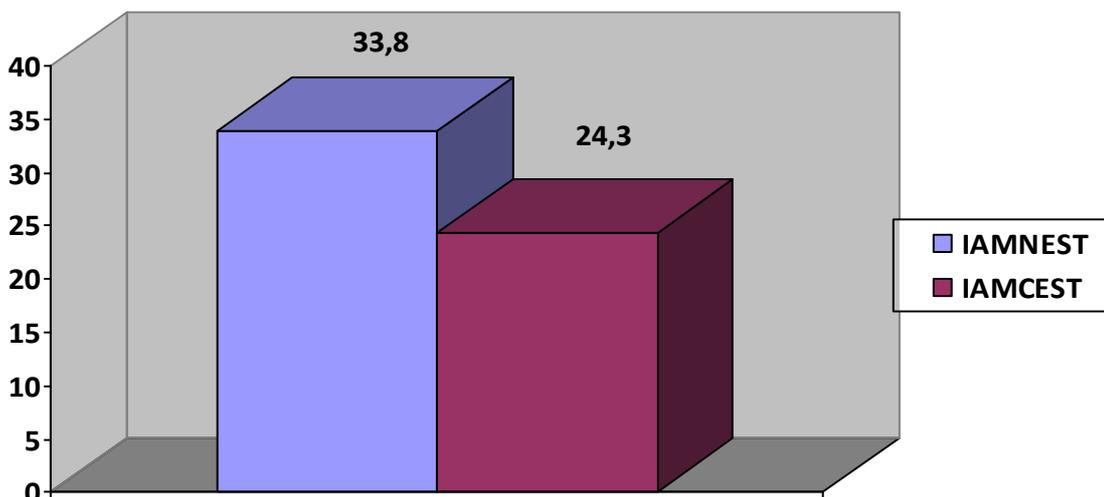


Tabla IV.9. Incidencia de insuficiencia cardiaca al ingreso y durante la evolución atendiendo al tipo de infarto.

	Periodos				P†
	1.998-2.001 (n=1.333)	2.002-2.005 (n=1.337)	2.006-2.009 (n=1.336)	2.010-2.014 (n=1.337)	
IAMCEST, n=3.648	n=1041	n=886	n=892	n=829	-
IC Ingreso, n (%)	240 (23,1)	137 (15,5)	138 (15,5)	159 (19,2)	0,017
IC Total, n (%)	300 (28,8)	187 (21,1)	193 (21,6)	207 (25,0)	0,040
IAMNEST, n=1.625	n=293	n=451	n=444	n=508	-
IC Ingreso >I, n (%)	106 (36,3)	144 (31,9)	108 (24,3)	139 (27,4)	0,002
IC Total, n (%)	114 (39,0)	157 (34,8)	142 (32,0)	160 (31,5)	0,025

† Representa el valor del test de contraste de hipótesis para la comparación global entre los cuatro grupos IAMCEST= Infarto con elevación del segmento ST; IAMNEST= Infarto sin elevación del segmento ST.

IV.3. Características clínicas asociadas a los pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio

Los pacientes con IC fueron de mayor edad y en mayor proporción de sexo femenino. La presencia de IC se asoció a menores tasas de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, 12,5% frente al 22,7%, $p<0,001$, dislipidemia (31,8% frente a 36,9%, $p<0,01$) y tabaquismo activo (22,1% frente a 41,7%, $p<0,001$). Sin embargo, la IC se asoció a más diabetes e hipertensión, $p<0,001$ para ambos. La existencia de IC se acompañó de más antecedentes de comorbilidad, tales como la arteriopatía periférica, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia renal crónica, el EPOC y las neoplasias.

La presencia de IC se asoció a más antecedentes cardiológicos previos. Así observamos más antecedentes de infarto de miocardio (30,3% frente al 17,3% entre los pacientes sin IC, $p<0,001$), más IC previa (40,6% frente al 9,5%, $p<0,001$), así como mayor prevalencia de FA previa (7,5% frente al 2,6%, $p<0,001$) y tasas de revascularización coronaria previa (17,8% frente al 11,3%, $p<0,001$).

Los pacientes con IC ingresaron con mayor retraso, en mayor proporción presentaron ausencia de dolor torácico al ingreso y se presentaron con mayor frecuencia cardiaca, menor tensión arterial sistólica, mayor glucemia y mostraron menor FEVI ($40 \pm 10\%$ frente a $53 \pm 8\%$, $p<0,001$). La IC se asoció en mayor proporción a un índice cardio-torácico $\geq 50\%$, y mayores valores de la CK-MB pico. Tabla IV.10.

El 74,2% de los pacientes con IC presentó FEVI $< 50\%$, mientras que un 18,9% de los pacientes con IC presentó FE $\geq 50\%$. Tabla IV.11.

Tabla IV.10. Características basales, antecedentes y situación clínica al ingreso atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca.

	No IC (n=3.883)	IC (n=1.460)	P
Edad, mediana (p25-p75), años	70 (59-72)	75 (71-79)	< 0,001
< 65 años	1.905 (49,1)	279 (19,1)	<0,001
65-74 años	1.120 (28,8)	469 (32,1)	<0,001
≥ 75 años	858 (22,1)	711 (48,7)	<0,001
Mujer, n (%)	915 (23,6)	551 (37,7)	<0,001
IMC, media ± DE, Kg/m ²	27,9 ± 4,1	27,8 ± 4,3	0,385
Factores riesgo			
Antecedentes familiares, n (%)	880 (22,7)	182 (12,5)	<0,001
Diabetes, n (%)	1.255 (32,3)	795 (54,5)	< 0,001
HTA, n (%)	2.094 (53,9)	956 (65,5)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	1.432 (36,9)	465 (31,8)	< 0,001
Tabaquismo activo, n (%)	1.618 (41,7)	323 (22,1)	< 0,001
Comorbilidad			
AP, n (%)	265 (6,8)	214 (14,7)	< 0,001
ACV previo, n(%)	271 (7,0)	195 (13,4)	< 0,001
IRC, n (%)	144 (3,7)	252 (17,3)	< 0,001
EPOC, n (%)	311 (8,0)	243 (16,6)	< 0,001
Neoplasia, n (%)	163 (4,2)	110 (7,5)	<0,001
Antecedentes cardiológicos			
Infarto previo, n (%)	673 (17,3)	443 (30,3)	< 0,001
Clase funcional ≥ 2 NYHA, n (%)	368 (9,5)	607 (40,6)	< 0,001
FA previa, n (%)	100 (2,6)	109 (7,5)	< 0,001
Revascularización previa, n (%)	439 (11,3)	261 (17,8)	< 0,001
Situación al ingreso			
Tiempo hasta el ingreso, mediana (p25-p75), minutos	120 (80-180)	120 (85-200)	<0,001
Ausencia de dolor torácico, n (%)	313 (8,1)	462 (31,6)	< 0,001
FC, media ± DE, lpm	77,1 ± 20,1	95,5 ± 28,1	<0,001
TAS, media ± DE, mmHg	137,8 ± 27,5	128,9 ± 34,4	<0,001
Glucemia al ingreso, media, ± DE, mg/dl	165,2 ± 80,0	226,4 ± 114,6	<0,001
FEVI, media ± DE, %	52,7 ± 7,8	40,1 ± 10,1	<0,001
Índice cardio-torácico ≥ 50%, n (%)	301 (7,8)	58 (39,8)	<0,001
CK-MB máxima, mediana (p25-p75), ng/dl	78,0 (46-127)	82,0 (45-139)	<0,001

ACV= Accidente cerebrovascular; AP= Arteriopatía periférica; DE= Desviación estándar; FA= fibrilación auricular; FC = Frecuencia Cardíaca; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; IC= Insuficiencia cardíaca previa; IMC= Índice de masa corporal; IRC=Insuficiencia renal crónica; lpm= latidos por minuto; P= Percentil, TAS=Tensión arterial sistólica. La variable "tiempo hasta el ingreso" se ha estimado como el tiempo transcurrido desde el inicio del primer síntoma torácico o síntoma guía y la llegada al hospital.

Tabla IV.11. Insuficiencia cardiaca y FEVI.

	No IC (n=3.883)	IC (n=1.460)	P
FEVI \geq 50%, n (%)	2.851 (73,4)	277 (18,9)	<0,001
FEVI 40-49%, n (%)	688 (17,7)	526 (36,0)	<0,001
FEVI \leq 40 %, n (%)	208 (5,3)	558 (38,2)	<0,001

FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda.

IV.3.1. Insuficiencia cardiaca, tratamiento de reperfusión, afectación vascular, función ventricular y valores de CK-MB atendiendo al tipo de infarto

Los pacientes con IC e IAMCEST, recibieron en menor proporción tratamiento de reperfusión, 68,0% frente al 77,9%, $p < 0,001$, y presentaron mayor número de vasos afectados tras el cateterismo. Los tiempos de retraso hasta el tratamiento trombolítico y hasta la realización de la angioplastia fueron significativamente superiores entre los pacientes con IC. La FEVI entre los pacientes con IC e IAMCEST fue francamente inferior a la de los pacientes sin IC (28,7% frente a 52,5%, $p < 0,001$). Mientras que la CK-MB pico fue superior entre los pacientes con IC. Entre los pacientes con IAMNEST la presencia de IC se asoció a menor intervencionismo coronario (53,9% frente a 69,9%, $p < 0,001$). El número de vasos afectados entre los pacientes con IAMNEST e IC fue superior así como los valores pico de CK-MB. Así mismo la FEVI fue inferior entre los pacientes con IC e IAMNEST, 42,1% frente al 53,0%, $p < 0,001$. Tabla IV.12.

Tabla IV.12. Insuficiencia cardíaca y tipo de infarto, tratamiento de revascularización, FEVI y valores de CK-MB.

	No IC (n=3.883)	IC (n=1.460)	P
IAMCEST, n=3.648			
Reperusión, n (%)	2.152 (77,9)	603 (68,0)	<0,001
Trombolisis, n (%)	1.471 (53,3)	407 (45,9)	<0,001
ACTP primaria, n (%)	680 (24,6)	195 (22,0)	0,075
Revascularización quirúrgica, n (%)	19 (0,7)	11 (1,2)	0,089
Número de vasos, mediana (p25-p75)	1 (1-2)	2 (1-2)	<0,01
Tiempo hasta trombolisis (minutos), mediana (p25-p75), minutos	132 (100-185)	142 (108-290)	<0,001
Tiempo hasta ACTP (minutos), mediana (p25-p75), minutos	200 (140-250)	230 (180-290)	<0,001
FEVI, media ± DE, %	53 ± 8	29 ± 10	<0,001
CK-MB máxima, mediana (p25-p75), ng/dl	111 (68-160)	127 (80-236)	<0,001
IAMNEST, n=1.625			
ICP	781 (69,9)	321 (53,9)	<0,001
Revascularización quirúrgica, n (%)	23 (2,2)	20 (3,8)	0,059
Número de vasos, mediana (p25-p75)	1 (1-2)	2 (1-3)	<0,001
FEVI, media ± DE, %	53 ± 8	42 ± 10	<0,001
CK-MB máxima, media ± DE, %, ng/dl	35 (23-52)	41 (27-63)	<0,001

ACTP= Angioplastia coronaria percutánea; CK-MB= Creatin kinasa isoforma MB; DE= Desviación estándar; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; IAMCESTE= Infarto con elevación del segmento ST; IAMNESTE= Infarto sin elevación del segmento ST; ICP= Intervencionismo coronario percutáneo.

IV.3.2. Insuficiencia cardíaca y complicaciones

Los pacientes que desarrollaron IC presentaron con mayor frecuencia complicaciones arrítmicas, isquémicas, mecánicas, hemorrágicas, mayores tasas de accidente cerebrovascular, y precisaron más frecuentemente la implantación de marcapasos transitorios, todos con $p < 0,001$. La estancia en la UC y en el hospital fue más prolongada entre los pacientes con IC, $p < 0,001$ para ambas. La mortalidad hospitalaria asociada a la presencia de IC fue muy superior 30,9% frente a los pacientes sin IC 2,8%, $p < 0,001$. La mortalidad durante el seguimiento, tras el alta también fue muy superior

entre los pacientes con IC, 14% frente al 3,5% por 100 pacientes y por año de seguimiento, $p < 0,001$. Tabla IV.13.

Tabla IV.13. Complicaciones, estancia en unidad coronaria y hospitalaria, mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca.

	No IC (n=3.883)	IC (n=1.460)	P
FA, n (%)	365 (9,4)	430 (29,5)	< 0,001
BAVC, n (%)	159 (4,1)	119 (8,2)	< 0,001
Marcapasos transitorio, n (%)	68 (1,8)	93 (6,5)	< 0,001
Angor/reIAM, n (%)	328 (8,5)	181 (12,4)	<0,001
TV, n (%)	97 (2,5)	85 (5,8)	<0,001
FV, n (%)	174 (4,5)	145 (9,9)	<0,001
ACV, n (%)	47 (1,2)	45 (3,1)	<0,001
Complicaciones mecánicas, n(%)	51 (1,3)	92 (6,3)	<0,001
Hemorragia grave, n (%)	153 (3,9)	137 (9,3)	< 0,001
Estancia en unidad coronaria, mediana (p25-p75), horas	70 (48-71)	73 (70-96)	<0,001
Estancia hospitalaria, mediana (p25-p75), días	8 (7-9)	9 (7-12)	<0,001
Mortalidad hospitalaria, n (%)	110 (2,8)	451 (30,9)	< 0,001
Mortalidad tras el alta, TI por 100 pacientes/año	3,5 (3,2-3,7)	14,0 (12,9-15,2)	< 0,001

ACV= Accidente cerebrovascular; BAVC= Bloqueo auriculoventricular completo; FA= Fibrilación auricular; FV= Fibrilación ventricular; IAM= Infarto agudo de miocardio; TI= Tasa de incidencia; TV= Taquicardia ventricular. Complicaciones mecánicas incluye rotura de pared libre, rotura del tabique, rotura mitral y disfunción mitral severa. Hemorragia grave incluye hemorragia retroperitoneal, intracraneal o digestiva, o necesidad de transfusión.

IV.3.3. Tratamientos hospitalarios, procedimientos y tratamientos al alta atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca

Durante el ingreso hospitalario, los pacientes con IC recibieron con menor frecuencia tratamientos con aspirina, tienopiridinas, β -bloqueantes e hipolipemiantes. Sin embargo, recibieron más frecuentemente tratamiento con IECAs, anticoagulantes, furosemida e inhibidores de la aldosterona. Al alta, a los pacientes con IC recibieron menos frecuentemente aspirina, betabloqueantes e hipolipemiantes, mientras recibieron más

IECAs, anticoagulantes, furosemida e inhibidores de la aldosterona. Durante la estancia hospitalaria a los pacientes con IC se les realizaron menos cateterismos, 56,9% frente al 66,3%, $p < 0,001$. La presencia de IC se asoció a una mayor necesidad de ventilación mecánica no invasiva (26,6% frente al 3,1%, $p < 0,001$) e invasiva (19,5% frente a 0,8%, $p < 0,001$), necesidad de cardioversión eléctrica, realización de reanimación cardiopulmonar, necesidad de balón de contrapulsación y de cateter de Swan-Ganz.

Tabla IV.14.

Tabla IV.14. Tratamiento hospitalario, procedimientos y tratamiento al alta atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca.

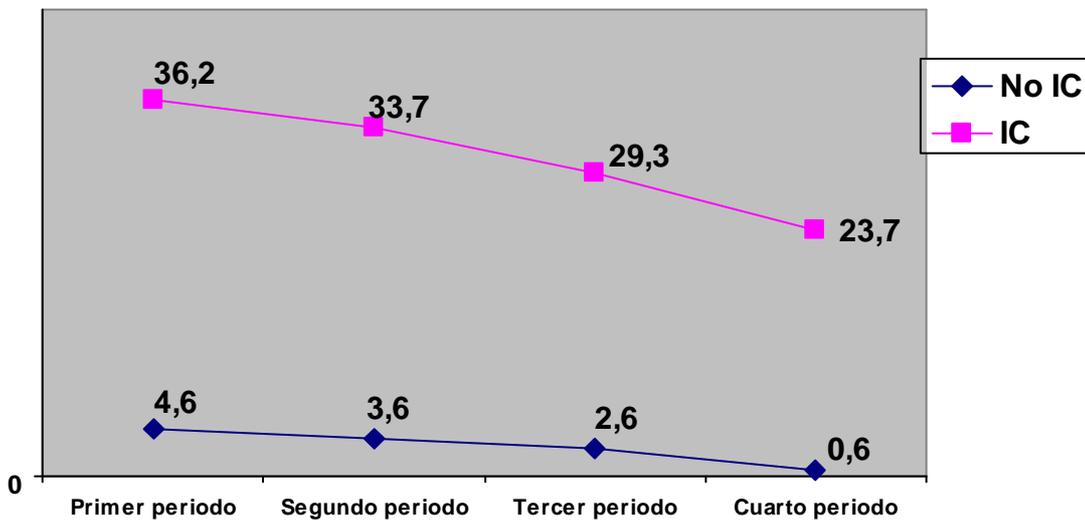
	No IC (n=3.883)	IC (n=1.460)	P
Tratamiento hospitalario			
Aspirina, n (%)	3.728 (96,1)	1.337 (91,7)	< 0,001
Tienopiridinas, n(%)	2.546 (65,6)	884 (60,6)	< 0,010
IECA/ARA, n (%)	2.791 (71,9)	1.084 (74,4)	< 0,030
β -bloqueantes n (%)	3.063 (78,9)	562 (38,6)	< 0,001
Hipolipemiantes n (%)	2.893 (74,5)	842 (57,8)	< 0,001
Anticoagulantes, n (%)	2.608 (67,2)	1.022 (70,1)	< 0,022
Furosemida, n (%)	205 (5,3)	1.177 (80,7)	<0,001
Inhibidores de la aldosterona, n (%)	24 (0,6)	192 (13,2)	<0,001
Procedimientos			
Cateterismo cardiaco, n (%)	2.575 (66,3)	831 (56,9)	<0,001
Ventilación mecánica no invasiva, n (%)	122 (3,1)	388 (26,6)	< 0,001
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	31 (0,8)	285 (19,5)	< 0,001
Choque eléctrico, n (%)	191 (4,9)	191 (13,1)	<0,001
Reanimación cardiopulmonar, n (%)	86 (2,2)	268 (18,4)	< 0,001
Balón de contrapulsación, n (%)	8 (0,2)	145 (9,9)	< 0,001
Cateterismo de Swan-Ganz, n (%)	7 (0,2)	87 (6)	< 0,00
Tratamiento al alta, n=4.776			
	n=3769	n=993	
Aspirina, n (%)	3.547 (94,1)	883 (88,9)	< 0,001
Tienopiridinas, n (%)	2.611 (69,3)	677 (68,1)	0,371
IECA/ARA, n (%)	2.535 (67,2)	838 (84,4)	< 0,001
Betabloqueantes n (%)	3.026 (80,2)	605 (60,7)	<0,001
Hipolipemiantes n (%)	3.033 (80,5)	724 (72,8)	< 0,001
Anticoagulantes, n (%)	151 (4,0)	117 (11,7)	<0,001
Furosemida, n (%)	305 (8,1)	542 (54,8)	<0,001
Inhibidores aldosterona, n (%)	77 (2)	206 (20,8)	< 0,001

ARA= Inhibidores del receptor tipo 1 de la angiotensina 2; IECA=Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IV.3.4. Mortalidad hospitalaria en los cuatro periodos de tiempo atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca

La mortalidad hospitalaria asociada a la presencia de IC disminuyó desde el 36,2% en el primer periodo hasta el 23,7% en el cuarto periodo, $p < 0,001$. Entre los pacientes sin IC el descenso de mortalidad hospitalaria fue así mismo significativa pasando desde el 4,6% en el primer periodo hasta el 0,6% en el cuarto periodo, $p < 0,001$. Figura IV.7.

Figura IV.7. Mortalidad hospitalaria a lo largo de los cuatro periodos de tiempo atendiendo a la presencia o no de insuficiencia cardiaca, (el eje de ordenadas representa %).

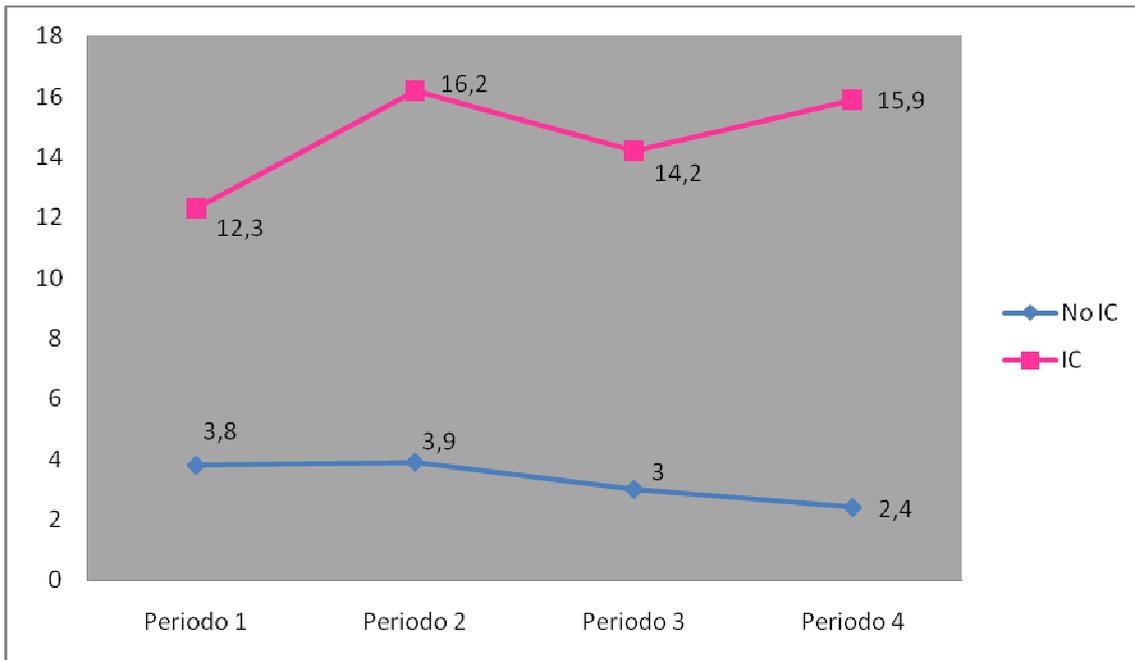


IV.3.5. Mortalidad durante el seguimiento en los cuatro periodos de tiempo atendiendo a la presencia de insuficiencia cardiaca

En la figura IV.8, se expresan las tasas de incidencia por 100 pacientes y año atendiendo a la presencia o ausencia de insuficiencia cardiaca durante los cuatro periodos del estudio. La mortalidad asociada a los pacientes sin IC fue del 3,8 (3,4-4,2) en el primer periodo, 3,9 (3,5-4,4) en el segundo periodo, 3 (2,6-3,5) en el tercer periodo y del 2,4 (1,8-3,0) en el cuarto periodo. Mientras que entre los pacientes con IC estos mismos

valores resultaron del 12,3 (9,7-13,1) en el primer periodo, 16,2 (13,8-19,0) en el segundo periodo, 14,2 (13,2-19,0) en el tercer periodo y 15,9 (13,9-20,0) en el cuarto periodo.

Figura IV.8. Mortalidad durante el seguimiento a lo largo de los cuatro periodos de tiempo atendiendo a la presencia o no de insuficiencia cardiaca, (el eje de ordenadas representa %).



IV.4. Predictores de insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio

Entre nuestros pacientes, tras un análisis de regresión ajustado por los antecedentes y situación al ingreso, resultaron predictores independientes de desarrollo de IC (todos de riesgo), la edad, el sexo femenino, el antecedente de arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, EPOC, IC previa, la ausencia de dolor torácico, una mayor frecuencia cardiaca y glucemia al ingreso, una menor tensión arterial sistólica, menor FEVI, mayor CK-MB pico, e índice cardio-torácico mayor del 50%. Tabla IV.15.

Tabla IV.15. Predictores de insuficiencia cardiaca.

	Odds ratio	IC 95%	P valor
< 65 años	1	-	-
65-74 Años	2,15	1,68-2,74	<0,001
≥75 años	2,82	2,18-3,65	<0,001
Mujer	1,32	1,13-1,56	<0,001
Diabetes	1,11	0,90-1,37	0,308
HTA	1,08	0,89-1,31	0,412
Dislipidemia	0,96	0,79-1,16	0,412
Tabaquismo activo	1,15	0,92-1,44	0,209
AP	1,39	1,10-1,74	0,004
ACV previo	0,90	0,67-1,21	0,489
IRC	1,88	1,38-2,57	<0,001
EPOC	1,44	1,10-1,88	<0,007
Neoplasia	1,29	0,91-1,83	0,139
Infarto previo	0,80	0,63-1,04	0,097
Clase funcional ≥ 2 NYHA	1,94	1,54-2,43	<0,001
FA previa	1,23	0,83-1,84	0,296
Revascularización previa	1,07	0,79-1,44	0,649
Tiempo ingreso, minutos	0,97	0,89-1,06	0,530
Ausencia de dolor torácico	2,33	1,84-2,95	<0,001
FC ingreso, latidos/minuto	1,63	1,49-1,78	<0,001
TA sistólica ingreso, mmHg	0,86	0,79-0,94	<0,001
Glucemia ingreso, mg/dL	1,31	1,18-1,45	<0,001
FEVI, %	0,32	0,29-0,36	<0,001
CK-MB pico, mg/dl	1,17	1,10-1,27	<0,001
Índice cardiotorácico >50%	3,10	2,46-3,88	<0,001

ACV= Accidente cerebrovascular; AP= Arteriopatía periférica; CK-MB= Creatin kinasas isoforma MB; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA= Fibrilación auricular; FC= Frecuencia cardiaca; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; HR= Hazard ratio; HTA= Hipertensión arterial; IC= Intervalo de confianza; IRC= Insuficiencia renal crónica (creatinina ≥ 2, o diálisis; TAS= Tensión arterial sistólica.

IV.5. Predictores de mortalidad hospitalaria. Significado pronóstico de la presencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo de miocardio a corto y largo plazo

Los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron la edad, el tabaquismo activo, la insuficiencia renal crónica, el EPOC, menor tensión arterial sistólica y mayor

glucemia al ingreso, menor FEVI, la no reperfusión, la presencia de IC (HR 4,16; IC 2,95-5,85, $p < 0,001$), y el cuarto periodo del estudio. Tabla IV.16.

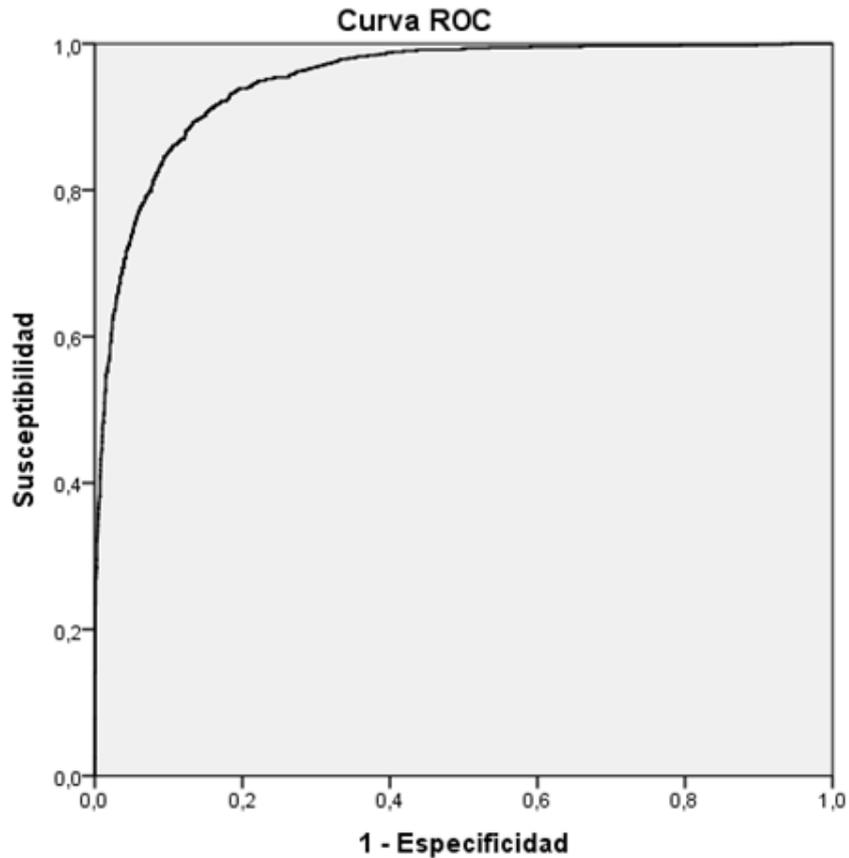
Tabla IV.16. Predictores de Mortalidad hospitalaria.

	Odds ratio	IC 95%	P valor
< 65 años	1	-	-
65-74 años	1,57	1,04-2,35	<0,031
≥75 años	1,99	1,31-3,03	<0,001
Mujer	1,23	0,92-1,65	0,166
Diabetes	0,81	0,59-1,12	0,814
HTA	1,03	0,77-1,38	0,808
Dislipidemia	0,95	0,70-1,27	0,736
Tabaquismo activo	0,67	0,46-0,97	<0,037
AP	1,24	0,85-1,82	0,259
ACV previo	1,09	0,74-1,63	0,640
IRC	1,85	1,29-2,64	<0,001
EPOC	1,38	0,98-1,96	<0,071
Neoplasia	1,11	0,67-1,80	0,691
Infarto previo	0,77	0,54-1,09	0,147
Clase funcional ≥ 2 NYHA	1,01	0,73-1,40	0,914
FA previa	0,80	0,47-1,38	0,440
Revascularización previa	0,81	0,618-1,45	0,813
Tiempo hasta el ingreso, minutos	1,03	0,92-1,17	0,539
Ausencia de dolor torácico	0,98	0,71-1,35	0,919
FC, latidos/minuto	0,93	0,83-1,06	0,310
TAS, mmHg	0,58	0,51-0,67	<0,001
Glucemia ingreso, mg/dl	1,26	1,11-1,43	<0,001
Índice cardio-torácico ≥ 50%,	0,88	0,64-1,20	0,423
FEVI, %	0,35	0,26-0,40	<0,001
CK-MB máxima, mg/dl	1,07	0,94-1,22	0,283
IAMCEST	1,37	0,97-1,92	0,067
Tratamiento de reperfusión	0,51	0,37-0,72	<0,001
IC	4,16	2,95-5,85	<0,001
Periodo 1 (referencia)	1	-	-
Periodo 2	0,94	0,635-1,39	0,757
Periodo 3	0,924	0,63-1,33	0,675
Periodo 4	0,629	0,43-0,62	<0,026

ACV= Accidente cerebrovascular; AP= Arteriopatía periférica; CK-MB= Creatin kinasa isoforma MB; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA= Fibrilación auricular; FC= Frecuencia cardíaca; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; HTA= Hipertensión arterial; IAMCEST= Infarto agudo de miocárdico con elevación del segmento ST; IC= Insuficiencia cardíaca; IRC= Insuficiencia renal crónica (creatinina ≥ 2, o diálisis; NYHA= New York Heart Association; TAS= Tensión arterial sistólica. Reperfusión incluye la suma de trombolisis, ACTP primaria, cualquier ACTP, y cirugía de by-pass.

En la figura IV.8, se describe la curva ROC donde se muestra la alta especificidad y sensibilidad del análisis de regresión logística para determinar los predictores de mortalidad hospitalaria.

Figura IV.9. Curva ROC de los predictores de mortalidad hospitalaria.



Estadístico C del modelo=0,95, IC 95% 0,944-0,956.

Los predictores de mortalidad a largo plazo mediante el análisis ajustado multivariable de Cox fueron: la edad, los antecedentes de diabetes, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, EPOC, neoplasia, infarto, insuficiencia cardíaca, la ausencia de dolor torácico, una menor FEVI, la ausencia de reperfusión, los

periodos 3 y 4 del estudio, y la presencia de IC durante la hospitalización (HR 1,28; IC 1,11-1,48, $p < 0,001$). Tabla IV.17.

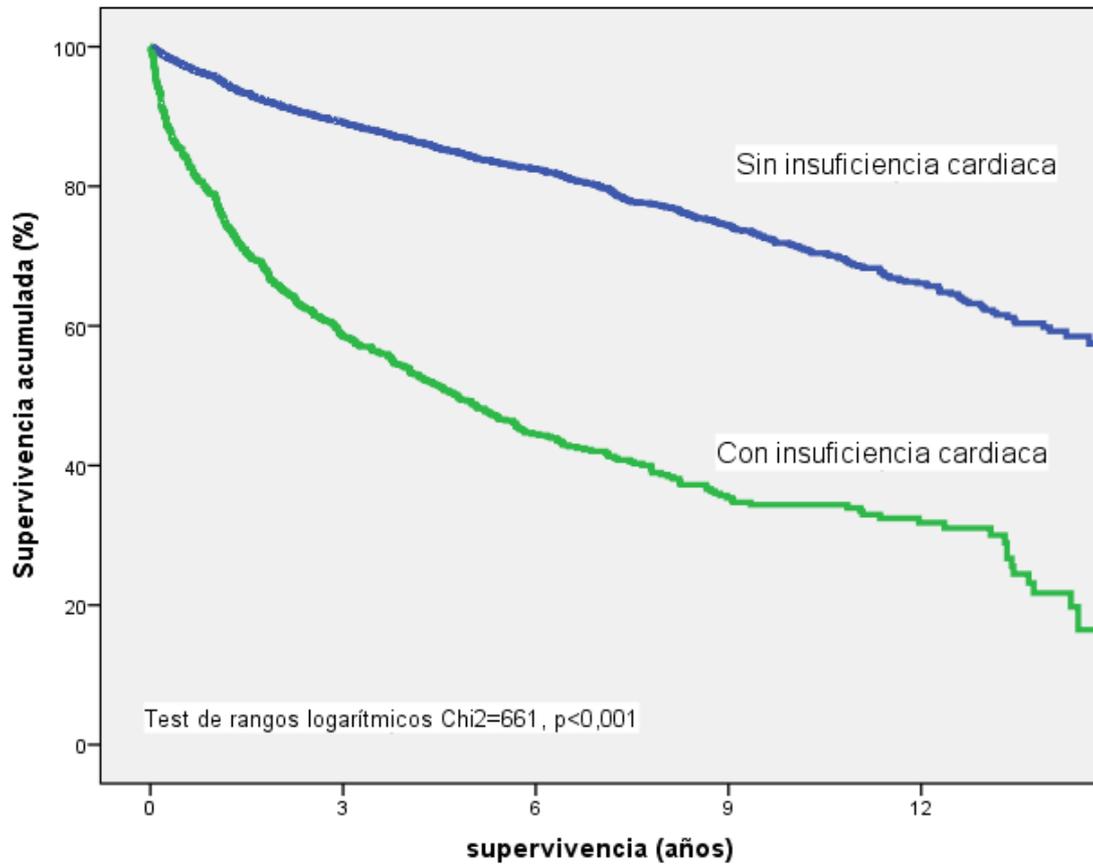
Tabla IV.17. Predictores de Mortalidad a largo plazo después del alta hospitalaria.

	Hazard ratio	IC 95%	P
< 65 años	1	-	-
65-74 años	2,57	2,15-3,08	<0,001
≥75 años	4,69	3,89-5,65	<0,001
Mujer	1,08	0,94-1,23	0,244
Diabetes	1,20	1,05-1,38	0,007
HTA	1,07	0,95-1,22	0,234
Dislipidemia	0,92	0,89-1,04	0,227
Tabaquismo activo	0,92	0,79-1,07	0,296
AP	1,43	1,21-1,69	<0,001
ACV previo	1,46	1,25-1,72	<0,001
IRC	1,78	1,48-2,12	<0,001
EPOC	1,36	1,15-1,60	<0,001
Neoplasia	2,69	2,24-3,23	<0,001
Infarto previo	1,25	1,08-1,45	0,002
Clase funcional ≥ 2 NYHA	1,37	1,19-1,57	0,001
FA previa	1,03	0,82-1,29	0,753
Revascularización previa	0,88	0,73-1,05	0,176
Tiempo hasta el ingreso, minutos	1,03	0,97-1,08	0,276
Ausencia de dolor torácico	1,21	1,05-1,40	0,009
FC, lpm	1,04	0,99-1,11	0,101
TAS, mmHg	0,97	0,92-1,03	0,389
Glucemia ingreso, mg/dl	1,03	0,97-1,10	0,389
Índice cardio-torácico ≥ 50%,	1,28	1,10-1,48	0,001
FEVI, %	0,73	0,68-0,78	<0,001
CK-MB máxima, mg/dl	0,97	0,90-1,05	0,566
IAMCEST	0,89	0,78-1,03	0,123
Tratamiento de reperfusión	0,77	0,67-0,89	<0,001
IC	1,28	1,11-1,48	<0,001
Periodo 1 (referencia)	1	-	-
Periodo 2	1,02	0,88-1,18	0,762
Periodo 3	0,74	0,62-0,88	0,001
Periodo 4	0,58	0,48-0,71	<0,001

ACV= Accidente cerebrovascular; AP= Arteriopatía periférica; CK-MB= Creatin kinasa isoforma MB; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA= Fibrilación auricular; FC= Frecuencia cardiaca; FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda; HTA= Hipertensión arterial; IAMCEST= Infarto agudo de miocárdico con elevación del segmento ST; IC= Insuficiencia cardiaca; IRC= Insuficiencia renal crónica (creatinina ≥ 2 , o diálisis; NYHA= New York Heart Association; TAS= Tensión arterial sistólica. Reperfusión incluye la suma de trombolisis, ACTP primaria, cualquier ACTP, y cirugía de by-pass.

En las figura IV.9 se muestran las curvas de supervivencia de los pacientes atendiendo a la presencia de IC desde el alta hospitalaria hasta el final del seguimiento, observándose un descenso muy intenso de la curva correspondiente a los pacientes con IC.

Figura IV.10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier tras el alta hospitalaria.



V. Discusión

Nuestro estudio es un registro prospectivo de 16 años de duración donde se recogieron todos los pacientes ingresados consecutivamente por IAM en UC. En primer lugar, durante los años del estudio registramos un incremento en factores de riesgo como diabetes e hipertensión y un aumento de las tasas de comorbilidades de la población del estudio, la presentación según tipo de IAM cambió a lo largo del tiempo, con un incremento en las tasas de IAMNEST y un descenso en las tasas de IAMCEST, comprobamos también un incremento en la utilización de tratamientos recomendados por las directrices de las distintas sociedades, y especialmente en el tratamiento de reperfusión, así como se evidenció una importante disminución de la mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento en los pacientes con IAMNEST. Segundo, la incidencia de IC ha sido globalmente del 27,3% y hemos registrado una disminución que ha sido más acusada entre los pacientes jóvenes, en las mujeres y tanto en los pacientes con IAMCEST e IAMNEST. Tercero, la presencia de IC se asoció a un incremento en los factores de riesgo, comorbilidades, y complicaciones incluyendo mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento. Los pacientes con IC recibieron menos frecuentemente tratamiento de reperfusión y tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica. La IC se asoció más frecuentemente a enfermedad multivaso y mayor extensión del infarto tanto en el IAMCEST como en el IAMNEST. Cuarto, se identificaron los predictores de la aparición de IC, y a lo largo del estudio se registró un descenso muy acentuado de la mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento tanto en los pacientes con IC como en los pacientes sin IC. Por último, la IC resultó ser el mayor predictor de mortalidad en pacientes con IAM durante la estancia hospitalaria, y uno de los mayores predictores de mortalidad durante el seguimiento.

V.1. Características clínicas y tendencias de la población del estudio

Nuestro estudio es un registro clínico prospectivo de todos los pacientes ingresados consecutivamente por IAM. En una reciente revisión de los registros clínicos (378) se describe que son estudios que tienen sus antecedentes en los años 20 del pasado siglo: 1) destacando los registros de White, sobre el pronóstico del IAM; 2) el registro de Killip, sobre la importancia de las unidades coronarias; 3) Tower Hamlet coronary Project, sobre el tratamiento y pronóstico a nivel comunitario del IAM; 4) proyecto Multinational MONItoring of trends and determinants on CARDiovascular diseases (MONICA), sobre las variaciones geográficas, tendencias epidemiológicas y mortalidad de pacientes con IAM; 5) NRMI, centrado en epidemiología, retrasos en la trombolisis y angioplastia, y pronóstico de los pacientes con IAM en USA; 6) The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), sobre la estratificación del riesgo en pacientes con IAM; 7) Euro Heart Survey, dedicado a las medidas de mejora de la calidad y aseguramiento de pacientes con IAM; 8) MINAP (Myocardial Ischaemia National Audit Project), sobre epidemiología y mejora de la calidad en pacientes con IAM. Todos ellos, pueden ser considerados como magníficas herramientas para conocer información epidemiológica e información clínica sobre los pacientes con IAM, lo cual supone unas diferencias importantes sobre los estudios randomizados, donde las poblaciones están altamente seleccionadas.

Destaca en nuestra población las elevadas tasas de diabetes y su incremento a lo largo del estudio, frente a otros estudios nacionales e internacionales de pacientes con IAM, en trabajos previos de nuestro grupo de trabajo ya encontramos altas tasas de diabetes en los pacientes con IAM en nuestra región hace más de 20 años, 32% (379), datos similares a los registrados en la Comunidad Valenciana próxima a nuestra comunidad,

33% (380), lo que probablemente tendría relación con factores genéticos y fundamentalmente con los hábitos alimenticios y las tasas de obesidad de ambas comunidades autónomas. Nuestra actual prevalencia de diabetes, 38,4% es muy superior a las de otros registros hospitalarios actuales de nuestro país, como el estudio Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español (DIOCLES) (381) con unas tasas de diabetes del 31%. En registros nacionales recientes de Suecia y Reino Unido las tasas de diabetes de estas poblaciones fueron 22,7% y 17,6% respectivamente, mientras que en nuestro caso esta tasa es muy superior. En estos mismos países las tasas de hipertensión fueron 45,2% y 47,3%, frente a un 57,1% en nuestro caso (382). En otro registro nacional de Suiza, en pacientes con IAMCEST, registro Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS), realizado entre 1.997 y 2.011, se comunican tasas de diabetes del 17,8%, y de hipertensión del 51,6%, tasas en ambos casos inferiores a las encontradas entre nuestros pacientes (383). En otro registro nacional francés, FAST-MI 2010, donde consideraron de forma similar a nosotros tanto los pacientes con IAMCEST como los IAMNEST las tasas de diabetes e hipertensión fueron del 21% y 54%, inferiores a las encontradas en nuestro pacientes (384). En este mismo registro francés los antecedentes de infarto, IC y accidente cardiovascular fueron así mismo, inferiores a los encontrados entre nuestros pacientes.

Es de destacar en nuestro estudio las altas tasas de comorbilidades y antecedentes cardiológicos, en ambos casos estas variables se suelen asociar a elevadas tasas de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con IAM. Asimismo detectamos un incremento en los porcentajes de estas comorbilidades, especialmente en el caso de la presencia insuficiencia renal crónica y neoplasias (desde el 5,2% al 10,0%, y del 2,6% al 5,7%). Aproximadamente se han doblado las tasas de estas comorbilidades que tienen

influencia pronóstica a corto y largo plazo. También registramos un incremento en las tasas de infarto de miocardio previo, otra variable que resulta ser predictor independiente de la mortalidad a largo plazo. La importancia de las comorbilidades sobre el pronóstico adverso de los pacientes con IAM ha sido señalada por estudios de registros previos, como el registro suizo AMIS (385). Por otra parte, la presencia de elevada comorbilidad además de su importancia sobre el pronóstico, también es un importante factor determinante del número de cateterismos y de tratamientos de reperfusión, lo que les convierte en un factor pronóstico negativo añadido (386).

Los cambios relacionados con el tipo de IAM entre nuestros pacientes, con incremento en la presentación del IAMNEST, tuvieron relación probablemente con la incorporación de la nueva definición del IAM (262), y especialmente por la incorporación de las determinaciones de biomarcadores de sensibilidad mejorada, como es el caso de la troponina, lo que probablemente ayudó al incremento de diagnósticos de IAM en mayor número de casos y especialmente en IAMNEST, en pacientes que habrían sido clasificados de angina inestable, o no reconocidos como pacientes isquémicos (165).

Los cambios en la incidencia en el tipo de infarto a su vez pueden tener consecuencias en las tendencias sobre el pronóstico, es decir estos resultados introducen un factor añadido de complejidad a la hora de interpretar los casos fatales y sus tendencias. En teoría estaríamos detectando casos de infartos menos severos con las nuevas troponinas lo que contribuiría al declinar de las tasas de casos fatales. Por tanto, la observación de la reducción de la mortalidad puede ser atribuida en parte a las tendencias crecientes en la optimización del tratamiento, así como a un descenso en la severidad de algunos casos de IAM. Por otra parte, los cambios en los casos fatales deben ser más relevantes a lo largo del tiempo entre los pacientes con IAMNEST que entre los pacientes

IAMCEST, en este último caso su diagnóstico se ha visto menos o nada influenciado por el empleo de biomarcadores de alta sensibilidad. Esta hipótesis se confirma observando las diferencias en la mortalidad a corto y largo plazo según el tipo de IAM, los cambios son mucho más acusados entre los pacientes IAMNEST. Aunque las características epidemiológicas de estas dos entidades son distintas y se evidencia el descenso en las tasas del IAMCEST, lo que resulta muy importante sigue siendo identificar precozmente la elevación del segmento ST con vistas a conseguir lo antes posible la realización de tratamiento de reperfusión, y especialmente, si es posible la realización de ACTP primaria precozmente.

Independientemente del tipo de infarto hubo cambios importantes en los tratamientos intrahospitalarios y al alta de los pacientes con significativos incrementos en la adopción de terapéuticas basadas en la evidencia. Los cambios se pueden correlacionar con el incremento de las evidencias científicas acerca de las mejoras en el pronóstico del IAM publicados en la literatura. Así, el beneficio de la aspirina se demostró a partir de los años 1.980 (387), en nuestro caso detectamos un incremento en su utilización a lo largo de los cuatro periodos del estudio tanto durante la estancia hospitalaria como al alta, alcanzando porcentajes superiores al 99% en el último periodo del estudio. De forma similar observamos el incremento del empleo de β -bloqueantes, cuyo beneficio quedó demostrado en estudios previos (388). También observamos un incremento en la utilización de IECAs, fármacos que demostraron su beneficio a partir de 1.990 (56,57,389). De forma similar registramos un incremento en los porcentajes de utilización de hipolipemiantes de acuerdo a las directrices de tratamiento del IAM, alcanzando valores superiores al 98% al alta de los pacientes en el último periodo (192,377).

Entre los IAMCEST, encontramos que el tratamiento de reperfusión ha ido en aumento a lo largo de los cuatro periodos del estudio, desde el 70% al 84% en el último periodo. Aunque estos valores incluso son superiores, si hubiésemos realizado los análisis sólo entre los pacientes con ingreso en las primeras 12 horas del ingreso, que es donde el tratamiento de reperfusión ha demostrado un claro beneficio sobre la supervivencia. Además, observamos en concordancia con otros estudios (192), como se produjo un descenso entre el empleo de trombolisis que pasó del 66,2% en el primer periodo hasta el 28,6% en el último periodo. Mientras que la ACTP primaria pasó desde el 4,2% al 55,5% en el último periodo, este “cruce” en el tipo de tratamiento de reperfusión es coincidente con otros estudios recientes (390). Los incrementos en las tasas de ACTP primaria y cateterismos en nuestra población son reflejo del beneficio demostrado en esta situación clínica de la estrategia invasiva precoz (192).

De forma equivalente entre los pacientes con IAMNEST registramos un incremento en las tasas de intervencionismo coronario detectando un cambio desde el 25,3% en el primer periodo hasta el 87,6% en el último periodo. Estos datos están en concordancia con las evidencias que se comentan en las “guidelines” correspondientes a esta situación (377,383).

V.2. Incidencia y tendencias en la aparición de insuficiencia cardiaca

Pocos estudios han evaluado sistemáticamente la prevalencia de IC en pacientes con IAM, algunos han sido realizados sólo con los datos administrativos al alta hospitalaria tras la codificación. Por ello estos estudios pueden haber infraestimado las tasas reales de IC (361,363). En otras ocasiones se han considerado diferentes definiciones de la IC,

con cierta frecuencia algunos estudios han excluido los pacientes en shock cardiogénico (337). Además, la utilización del término SCA, donde se incluyen a pacientes con angina inestable, las tasas de IC son diferentes a cuando se consideran sólo los pacientes con IAM (350). Nuestra tasa media de IC incluyendo al shock cardiogénico resultó inferior al 32,4% detectado por el estudio de mayor duración realizado hasta la actualidad, registro Worcester de 30 años de duración (356), y sobre 11.000 pacientes con IAM residentes en Nueva Inglaterra. Estos autores también registraron un descenso en las tasas de IC, así como en las tasas de mortalidad asociada, en concordancia con nuestros hallazgos. Así mismo, coincidimos con el estudio GRACE de 10 años de duración en cuanto a las tendencias en descenso de las tasas de IC (288), aunque en este estudio estas cifras fueron inferiores dado que consideraron no solo el infarto de miocardio, sino también la angina inestable.

Nuestra tasa de IC resultó superior a la publicada por el NRMI-2, realizado en 1.674 hospitales USA y donde se comunicaron cifras de hasta el 19,1%, pero en este registro no se incluyeron los pacientes con shock cardiogénico, los pacientes con IAMNEST, sólo se consideró la IC al ingreso y los pacientes ingresados en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas (354).

En un estudio reciente australiano refieren un descenso en las tasas de IC asociada a IAM, indican que desde el año 1.996 al año 2.007, el descenso fué desde el 28,1% al 16,5%, a diferencia de nuestro estudio. Estas cifras, que resultan claramente inferiores a las nuestras, pueden deberse a la exclusión de pacientes con IC previa o bien a una cierta selección de pacientes (sólo aquellos con un primer infarto fueron incluidos). En nuestro caso los pacientes con IC previa representaron el 18,2%, y con infarto previo 20,9%, ambas situaciones influyen de forma determinante en las tasas de IC, e incluso

la IC previa es un predictor independiente del desarrollo de IC. En este trabajo australiano y coincidiendo con nuestros datos concluyen los autores que, a pesar del descenso de las tasas de IC y en la mortalidad asociada a esta situación, la IC continúa siendo un gran problema asociado a elevada mortalidad y que ante estos pacientes de alto riesgo es necesario incrementar todas las medidas encaminadas a mejorar el pronóstico (355). Coincidimos también con el reciente estudio SWEDEHEART Registry, donde encuentran un descenso en las tasas de IC desde el 46% al 28% entre los años 1.996 y 2.008, encontrando así mismo, un descenso en la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo en los pacientes con IC, aunque la mortalidad se mantuvo elevada (361). Estos investigadores plantean que el descenso en las tasas de IC podría estar en parte en relación con la inclusión de pacientes de menor riesgo, probablemente como consecuencia de la implantación de la nueva definición del infarto y la utilización de la troponina como biomarcador específico, aunque los cambios han sido muy discretos y el descenso se ha producido muy suavemente. Además, añaden otras explicaciones que han podido contribuir a este descenso, entre las que describen el más frecuente uso de las medicaciones efectivas y basadas en la evidencia, así como los cambios en la carga de los factores de riesgo, con incremento a lo largo del estudio en la proporción de mujeres (desde 35 al 37%), diabetes (desde 21 al 22,3%), hipertensión (desde 32,5 al 47,0%), y tabaquismo (desde 21,7 al 23,0%). Sin embargo, se registraron descensos en la prevalencia de infarto previo (del 17,8 al 10,6%), y de IC previa (del 11,7 al 9,7%). Por otra parte, otro motivo que puede explicar el descenso en las tasas de IC puede ser derivado del considerable incremento en los tratamientos con fármacos que han demostrado beneficios demostrados según las evidencias en el pronóstico de los pacientes con IAM. Esto incluye el más frecuente empleo de reperfusión precozmente

en los pacientes IAMCEST el cual puede prevenir la extensión de la necrosis celular mediante la restauración del flujo sanguíneo al miocardio en riesgo y el incremento del uso de tratamientos farmacológicos basados en la evidencia los cuales mejoran la supervivencia y previenen el remodelado negativo. El incremento de las estrategias invasivas, y especialmente el intervencionismo coronario percutáneo, es probable que reduzca la incidencia de IC como consecuencia de la salvación de miocardio durante la fase inicial del IAM (254).

En nuestro estudio encontramos que la presencia de IC asociada a IAM es mucho más frecuente en personas mayores, en mujeres y en pacientes con IAMNEST. En cuanto a la edad y el sexo, nuestros datos coinciden con el estudio australiano de Hung et al, en pacientes con un primer infarto y sin IC previa, encuentran que existen mayores tasas de IC entre los pacientes mayores y en las mujeres (355). Los pacientes mayores de 75 años en nuestra serie representaron el 29,4%, porcentaje superior al de otros estudios en pacientes con IAMCEST, y similar al de estudios con IAMNEST (391). Los pacientes mayores constituyen un subgrupo de alto riesgo que suele estar infrarrepresentado en los estudios clínicos randomizados, los cuales constituyen el soporte fundamental de las “guidelines”. Las mayores tasas de IC asociadas a mayor edad ya se ha descrito tanto en los pacientes con elevación del segmento ST (392), como entre los pacientes sin elevación del segmento ST (393). Por otra parte, la edad se asocia a un incremento de la comorbilidad, disminución en el porcentaje de tratamientos recomendados por las directrices de tratamiento del IAM y además se considera un poderoso predictor independiente de eventos adversos en el IAM, incluyendo la IC y la mortalidad a corto y largo plazo. Estos hechos que se confirman en nuestros análisis de predicción de mortalidad a corto y largo plazo, donde los mayores de 75 años, resultan importantes

predictores de mortalidad (391,392). Las tendencias a lo largo de los cuatro periodos de nuestro estudio indican un discreto descenso de las tasas de IC entre los más jóvenes y entre las mujeres. La mayor incidencia de IC entre las mujeres probablemente tenga relación con su mayor edad, mayores tasas de antecedentes de diabetes, hipertensión, e IC previa entre otros (379). Las tendencias en las tasas de IC atendiendo al tipo de infarto detectaron un descenso significativo tanto en los pacientes con IAMCEST y entre los pacientes con IAMNEST. Las mayores tasas de IC asociadas al IAMNEST probablemente tengan relación con la mayor edad, mayor porcentaje de mujeres, antecedentes de diabetes, hipertensión, infarto, IC y otras comorbilidades entre estos pacientes (381,384,394).

V.3. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio

En el NRMI-2, realizado en 1.600 hospitales USA (354), así como en el Worcester Study realizado en 16 hospitales de Massachusetts durante 20 años (335), en ambos estudios y en coincidencia con nuestros hallazgos se demostró que los pacientes con IC, fueron en mayor proporción mayores y de sexo femenino, tenían con mayor frecuencia antecedentes cardiovasculares y situaciones de comorbilidad conjuntamente. Además, y coincidiendo con nuestros datos, este subgrupo de pacientes se presentaron con mayor retraso, en mayor proporción con ausencia de dolor torácico, taquicardia, menor tensión arterial sistólica, mayor glucemia, menor FEVI y mayores valores de CK-MB. Otro estudio reciente, FAST-MI Registry realizado en 374 hospitales franceses (357) demostró así mismo las peores características basales de los pacientes con IC y su peor

pronóstico, llegando a tener 10 veces mayor mortalidad los pacientes con IC frente a los pacientes sin esta situación. En este estudio y coincidiendo con nosotros los pacientes con IC recibieron con menor frecuencia tratamiento de reperfusión, β -bloqueantes, AAS, tienopiridinas y estatinas. Así mismo, los pacientes con IC recibieron tasas muy bajas de inhibidores de la aldosterona a pesar de las reiteradas recomendaciones de las “guidelines” (192,377).

En un reciente estudio de pacientes con IAMCEST, tratados con ACTP primaria, y en coincidencia con nuestros datos, las características de los pacientes con IC mostraron así mismo, mayor edad, mayor proporción de mujeres, peores características basales, incluyendo mayor comorbilidad, y tenían peor situación hemodinámica al ingreso y más enfermedad de tronco o multivaso (395). También en concordancia con nosotros en el estudio GRACE (288) encuentran que los pacientes con IC fueron de mayor edad, en mayor proporción mujeres, con más antecedentes de diabetes, hipertensión, infarto, arteriopatía periférica, insuficiencia renal, se presentaron con menor FEVI, y recibieron menores tasas de cateterismo e intervencionismo coronario.

En un estudio reciente en el que trataron pacientes con IAMNEST y que agrupa las bases de datos de siete estudios realizados entre 1.994 y 2.008, con 46.519 pacientes (359), los pacientes con IC mostraron mayor edad, fueron en mayor proporción mujeres, con más antecedentes de diabetes, IC, infarto previo, hipertensión, arteriopatía periférica. Además, al ingreso se mostraron con mayor inestabilidad hemodinámica y recibieron menos tratamientos con β -bloqueantes, tienopiridinas, y revascularización. En este gran estudio sólo uno de cada cinco pacientes con IC fue revascularizado, mientras que entre los pacientes sin IC la tasa de revascularización fue del 35%. Estos hallazgos clínicos son concordantes con nuestros datos, salvo que en nuestro caso las

tasas de revascularización entre los pacientes con IAMNAST e IC fue muy superior, 53,9%.

V.4. Predictores de insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio

Entre nuestros pacientes, múltiples variables fueron seleccionadas como predictores independientes de la aparición de IC en pacientes con IAM, entre ellas la edad, el sexo femenino, los antecedentes de arteriopatía periférica, insuficiencia renal, EPOC, IC, la ausencia de dolor torácico, la peor situación hemodinámica, la hiperglucemia, una baja FEVI, la mayor extensión del infarto al ingreso, y la existencia de cardiomegalia. En el estudio australiano de Hungs et al (355), consideran a sí mismo la presencia de diabetes y la existencia de FA, pero en este estudio seleccionaron la población considerando sólo los pacientes con un primer infarto y sin IC previa, como se ha comentado más arriba, y además sus tasas de diabetes son muy inferiores a las encontradas en nuestra población, en el caso de la FA nosotros incluimos en el análisis sólo la presencia de FA crónica, mientras que en este estudio no distinguen entre FA crónica y aguda. Los investigadores del estudio GRACE (288,350) encuentran con predictores de la aparición de IC, coincidiendo con nosotros la edad, el sexo, la insuficiencia renal, la arteriopatía periférica, el tabaquismo, tanto el IAMCEST como el IAMNST, y la diabetes. Pero en este estudio se incluyeron además pacientes con angina inestable. Ellos no consideraron en los análisis a los pacientes con IC previa, y excluyeron de los análisis a los pacientes con shock cardiogénico. Como en otros estudios sus tasas de diabetes son muy inferiores a las nuestras y en el caso de los pacientes con IC sus tasas de diabetes son del 20,9%, mientras que entre nuestros pacientes las tasas de diabetes asociada a la IC

fue del 54,4%, más del doble del comunicado por este estudio. De forma similar los investigadores de siete estudios randomizados con pacientes IAMNEST (359), encuentran tasas inferiores de IC, 12,5%, como en otros estudios de estas características, los factores de riesgo y la comorbilidad resultaron inferiores a las de nuestro estudio, además excluyeron a los pacientes en shock cardiogénico. Un punto en común entre los distintos estudios y en el nuestro, es que además de la edad, el sexo femenino, y la comorbilidad, es importante resaltar que entre los pacientes que desarrollan IC, la peor situación hemodinámica al ingreso manifestada con presencia de mayor frecuencia cardíaca y menor tensión arterial debe de animar a instaurar pronto el tratamiento, incluyendo el tratamiento de reperfusión, e inicio precoz de los inhibidores del sistema renina, angiotensina y aldosterona, los cuales pueden ayudar a prevenir el desarrollo de IC y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

V.5. Predictores de mortalidad hospitalaria y a largo plazo

En nuestro estudio la presencia de IC fue un importante predictor a corto y largo plazo de mortalidad. Inicialmente en el estudio de publicado por Killip y Kimball ya demostraron el incremento en la mortalidad asociado al mayor grado de severidad de la IC, y su clasificación ha perdurado como herramienta sencilla y precisa para conocer el pronóstico precozmente de los pacientes con IAM (111).

En el estudio Worcester (396) de 20 años de duración registraron un descenso en la mortalidad hospitalaria de los pacientes ingresados por IAM e IC, el descenso resultó muy significativo incluso después de los análisis ajustados. Sin embargo, la IC permanece como predictor independiente de mortalidad entre los pacientes con IAM,

coincidiendo con nuestros resultados. Los pacientes con IC reciben menos tratamientos de reperfusión y menos medicación con efectividad probada sobre la mortalidad, lo cual sugiere que la mortalidad asociada a esta situación clínica puede ser prevenible o al menos en parte. Por ello, aconsejan identificar a los pacientes de mayor riesgo para intensificar en ellos los tratamientos efectivos, es decir tratamientos dirigidos a reducir el tamaño del infarto, prevenir la recurrencia de la isquemia y alterar favorablemente el remodelado ventricular izquierdo. Nuestros resultados sugieren que se deben realizar esfuerzos adicionales en este subgrupo de pacientes de alto riesgo con el objetivo de mejorar la supervivencia. Este mismo estudio encontró de forma similar a nosotros el impacto negativo independiente de la presencia de IC en pacientes con IAM. El significado pronóstico adverso a largo plazo como ocurre en nuestro estudio está condicionado en primer lugar por la mayor edad y mayor número de comorbilidades asociadas a esta situación clínica. Es interesante observar que a largo plazo pese al ajuste por todas estas condiciones añadidas a los pacientes, la IC sigue emergiendo como predictor independiente de mortalidad, aunque resulta con un incremento de riesgo del 28% frente a los pacientes sin IC, incremento muy inferior al de la IC durante la fase hospitalaria que resultó ser cuatro veces superior al de los pacientes sin IC. Además, este incremento de cuatro veces se mantiene por 100 pacientes y año de evolución. Debemos tomar este dato como un reto para revisar el tratamiento al alta, que resultó en una moderada infrautilización, y que de nuevo nos indica que hay una gran capacidad de mejora, especialmente para los pacientes de mayor riesgo, a los que habría que añadir control de prevención secundaria y de otras comorbilidades, así como reevaluar la posible indicación de dispositivos de resincronización en las situaciones con clara indicación de la misma.

En el estudio GUSTO, Lee et al (281) encontraron que la presencia de IC al ingreso además de la edad, menor tensión arterial sistólica, taquicardia, y localización anterior del infarto, eran los responsables del pronóstico adverso en el 90% de las pacientes con infarto. En el NRMI-2, de forma similar además de demostrar el alto riesgo de esta población, demuestran que estos pacientes reciben menos tratamiento de reperfusión y de otras medicaciones con probado beneficio sobre la mortalidad y además la presencia de IC al ingreso resultó un predictor importante de mortalidad a corto plazo (354). De forma similar el estudio SWEDEHEART, demuestra que aunque se registró un descenso en las tasas de mortalidad entre los pacientes con IC e IAM a lo largo de los años, la presencia de IC es un importante predictor de mortalidad a corto y largo plazo, y por tanto continúan siendo pacientes de alto riesgo. El descenso en las tasas de mortalidad a lo largo del tiempo lo atribuyen a las mejores estrategias de tratamiento con el paso de los años (361).

V.6. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio es de carácter observacional, por tanto tiene de inicio las mismas limitaciones que este tipo de estudios, tales como el sesgo no ajustado. Sin embargo, al ser un registro de naturaleza clínica tiene la ventaja sobre las bases de datos administrativas que se ha recogido de forma prospectiva y consecutiva la descripción muy detallada de las características clínicas de toda la población del estudio, desde los datos epidemiológicos, antecedentes cardiovasculares, comorbilidades, además se dispuso tanto de la evolución hospitalaria, tratamientos recibidos en el hospital y al alta, así como un análisis detallado de las complicaciones hospitalarias incluyendo la

mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento. La gestión clínica de todos estos factores clínicos nos dió capacidad para realizar ajustes por los posibles factores de confusión, más de 20 en cada caso, capaces de intervenir en el objetivo principal, la IC, como en los determinantes de mortalidad a corto y largo plazo. Además, nuestro estudio aporta los datos del seguimiento referentes a la mortalidad a largo plazo, mediana superior a los cinco años, con un muy bajo porcentaje de pacientes perdidos; tales datos a largo plazo representan en un ambiente del mundo real un valor añadido del presente estudio.

V.7. Perspectiva e implicaciones para la práctica clínica

Nuestros datos demuestran los grandes cambios que se han producido durante el periodo del estudio de nuestros pacientes con IAM, tanto en los antecedentes, en la comorbilidad, en el tipo de infarto, en el incremento en los tratamientos recomendados según las directrices marcadas por las distintas sociedades de cardiología y especialmente en las tasas de reperfusión, así como el descenso muy acusado en la mortalidad a corto plazo.

En cuanto a la IC, debemos volver a resaltar el gran valor que continúa teniendo la clasificación de Killip-Kimball, la cual puede realizarse precozmente, sin coste añadido, no precisa exploraciones complementarias, y se mantiene como un excelente predictor pronóstico a corto y largo plazo.

Las tasas de IC de nuestro estudio están en conjunción con otros estudios de la presente era de reperfusión. Hemos registrado un discreto descenso en las tasas de IC que resultó

significativo especialmente entre los pacientes jóvenes, en las mujeres y tanto en los pacientes con IAMCEST e IAMNEST.

La IC es una complicación frecuente entre los pacientes con IAM, y cuando se manifiesta lo hace precozmente en tres de cada cuatro pacientes con IAM, y se asoció a una mayor edad, al sexo femenino, al incremento en los factores de riesgo, comorbilidades, y complicaciones incluyendo mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento.

Los pacientes con IC ingresaron con mayor retraso, y en un tercio de las ocasiones no se quejaron de dolor torácico y tenían un índice cardio-torácico aumentado. Importante señalar que los pacientes con IC recibieron tanto durante la estancia hospitalaria como al alta tasas muy inferiores de los tratamientos recomendados por las distintas directrices de tratamiento del IAM, incluyendo el tratamiento de reperfusión. Además, los pacientes con IC tuvieron con más frecuencia enfermedad multivaso, menor FEVI, y mayor extensión del infarto como indican los valores de CK-MB asociados a IC, independientemente del tipo de infarto.

Predictores independientes de la aparición del desarrollo de IC, resultaron la edad, los antecedentes de arteriopatía, insuficiencia renal, EPOC, la IC previa, la ausencia de dolor torácico, la mala situación hemodinámica al ingreso y el tener un mayor índice cardio-torácico. La IC resultó ser el mayor predictor de mortalidad en pacientes con IAM durante la estancia hospitalaria, y continúa siendo predictor de mortalidad durante el seguimiento.

Por tanto, al ingreso, y ante la presencia de un paciente con IAM e IC, deberemos considerarlo como de muy alto riesgo y actuar especialmente en lo relativo a tratar de

conseguir que reciba lo antes posible tratamiento de reperfusión, además de optimizar y priorizar el resto de los tratamientos farmacológicos con evidencias demostradas en esta situación clínica. Tras el alta estos pacientes que desarrollaron IC durante el ingreso hospitalario deben ser subsidiarios no sólo de los tratamientos farmacológicos optimizados, mediante prevención secundaria, deberán tratarse todas las causas de comorbilidad asociadas, así como ser seguidos mediante controles frecuentes.

VI. Conclusiones

1. Durante nuestro estudio constatamos un incremento en las tasas de hipertensión, diabetes y comorbilidades asociadas. Se registró un aumento en el porcentaje de tratamientos recomendados por las directrices de práctica clínica. El tratamiento de reperfusión se incrementó tanto en el IAMCEST como en el IAMNEST. A lo largo del estudio, registramos un marcado descenso en las tasas de mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento.

2. La incidencia de IC en nuestra serie fue del 27,3%, con un descenso en las tasas de insuficiencia cardiaca a lo largo del estudio.
 - 2.1. Se constataron mayores tasas de IC en correlación con el incremento de la edad.
 - 2.2. La incidencia de IC fue mayor en las mujeres, y se registró una tendencia a su descenso más acusado que en los hombres.
 - 2.3. Los pacientes con IAMNEST, presentaron mayores tasas de IC. Se observó una disminución de las tasas de IC tanto en el IAMCEST como en el IAMNEST.

3. Los pacientes con IC fueron de mayor edad, más frecuentemente mujeres, presentaron mayor proporción de factores de riesgo, antecedentes cardiológicos y comorbilidad. Los pacientes con IC recibieron menos tratamientos recomendados por las directrices incluyendo tratamiento de reperfusión. La IC se asoció a un incremento de las complicaciones arrítmicas, isquémicas, mecánicas, hemorrágicas, mortalidad hospitalaria y durante el seguimiento.

4. Los predictores de IC fueron: edad, sexo femenino, arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, EPOC, NYHA previa, ausencia de dolor torácico, mayor frecuencia cardíaca y glucemia, menor tensión arterial sistólica, y FEVI, mayor pico de CK-MB y un índice cardiotorácico >50%.

5. La presencia de IC fue predictor independiente mortalidad tanto durante el ingreso, como tras el alta y durante el seguimiento.

Bibliografía

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 2015;36:2696-705.
2. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25 Suppl):S1-S49.
3. Gaziano TA, Gaziano JM. Repercusión global de las enfermedades cardiovasculares. En: Braunwald E, Bono RO, Man DL, Zipes DP, Libby P, et al, editors. *Braunwald tratado de cardiología.* Vol 1. 9ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders, 2013. p. 1-20.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.
5. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease study. *Lancet.* 1997;349:1498-504.
6. Ventura HO, Mehra MR. Hipocrates and prognosis in heart failure. The challenge of static and dynamic measurements. *Am Heart J.* 2003;146:215-17.
7. Katz AM. *HeartFailure. Pathophysiology, MolecularBiology, and Clinical Management.* 1ª ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
8. Lewis, T. *Diseases of the heart.* London: McMillan, 1933.
9. Harrison, TR. *Failure of the circulation.* Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1939.

10. Wood P. Diseases of the heart and circulation. London: Eyre-Spottiswoode, 1950.
11. Braunwald, E.: The Pathogenesis of heartfailure: Then and now. Medicine. 1991.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-e239.
13. Mann DL. Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale. En: Fausi AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 2. 17° ed. México: McGraw-Hill, 2009. p. 1443-55.
14. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. Rev Esp Cadiol. 2012;65:938.e1-e59.
15. Roig Miguell. E, Betriu Gilbert A. Insuficiencia cardiaca. Farreras P, Rozman C, Cardellach F, Ausina V, Callejas JM, Carmena R, et al, editores. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Vol 1. 15° ed. Madrid: Eselvier, 2004. p. 480-90.
16. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:2539-50.

17. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-9.
18. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiu M, Greenberg BH, et al; Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-77.
19. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1329.e1-e70.
20. Greenberg B, Kannel AM. Evaluación clínica de la insuficiencia cardiaca. En: Braunwald E, Bono RO, Man DL, Zipes DP, Libby P, et al, editors. *Braunwald tratado de cardiología*. Vol 1. 9ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders, 2013. p. 511-21.
21. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Whinnett ZI, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93: 476-82.
22. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.
23. Martín C, Jiménez J, Iscar A, Pabón P. Insuficiencia cardiaca crónica. *Medicine*. 2013;11:2136-45.

24. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol.* 2001;87:1417-9.
25. Anguita M, Crespo MG, De Teresa E, Jiménez M, Alonso L, Muñiz J, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
26. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
27. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649-56.
28. Bui AL, Hopwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:30-41.
29. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol.* 2001;80:213-219.
30. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J.* 1994;72(2 Suppl):S3-S9.
31. De Teresa E, Jurado Canca C, Rodríguez Capitán J, Flores A. Concepto de la insuficiencia cardiaca. Clasificación. Etiología y mecanismos fisiopatológicos. *Medicine.* 2009;10:2311-7.
32. Mann DL. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. En: Braunwald E, Bono RO, Man DL, Zipes DP, Libby P, et al, editors. *Braunwald tratado de cardiología.* Vol 1. 9ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders, 2013. p. 493-510.

33. Teichman SL, Maisel AS, Storrow AB. Challenges in acute heart failure clinical management: optimizing care despite incomplete evidence and imperfect drugs. *Crit Pathways in Cardiol.* 2015;14:12-24
34. Purcell IF, Poole-Wilson PA. Heart failure: why and how to define it? *Eur J Heart Fail.* 1999;1:7-10.
35. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005;331:1379.
36. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:130-9.
37. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151:999-1005.
38. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008;38:101-13.
39. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-39.

40. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;288:1252-9.
41. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.
42. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1881-9.
43. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170:507-14.
44. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108:833-8.
45. Peacock WFIV, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2117-26.
46. Pérez del Villar C, Yotti R, Bermejo J. Técnicas de imagen en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:612-23.

47. Gheorghide M, Filippatos GS, Felker GM. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de insuficiencia cardiaca aguda. En: Braunwald E, Bono RO, Man DL, Zipes DP, Libby P, et al, editors. Braunwald tratado de cardiología. Vol 1. 9ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders, 2013. p. 523-48.
48. Beller GA. Tests that may be overused or misused in cardiology: the Choosing Wisely campaign. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:401-3.
49. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011. Appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1126-66.
50. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011;32:799-809.
51. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004;328:189.
52. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-41.

53. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1994;154:1905-14.
54. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
55. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med.* 1992;327: 685-91.
56. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
57. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342:821-8.
58. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1414-21.
59. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.

60. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Stud. *Circulation*. 2002;106:2194-9.
61. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
62. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
63. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1996;94:2800-6.
64. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43.
65. McMurray JJ, van Veldhuisen DJ. β blockers, atrial fibrillation, and heart failure. *Lancet*. 2014;384:2181-3.
66. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.

67. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
68. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
69. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:79-87.
70. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57.
71. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-52.
72. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
73. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke

- and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*. 2011;27:74-90.
74. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69.
75. Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJM*. 2002;95:461-8
76. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
77. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9.
78. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30.
79. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al, for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
80. Placido R, Mebazaa A. Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68:794-802.

81. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
82. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-40.
83. Acena M, Regoli F, Auricchio A. Terapia de resincronización cardiaca. Indicaciones y contraindicaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:843-49.
84. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:58.e1-58.e60.
85. Abraham WT, Smith SA. Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:98-110.
86. Slaughter MS, Singh R. El papel de los dispositivos de asistencia ventricular en la insuficiencia cardiaca avanzada. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:982-5.
87. Gómez Bueno M, Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L. Asistencia mecánica circulatoria y trasplante cardiaco. Indicaciones y situación en España. *Rev Esp Cardiol (Supl).* 2006;6:82F-94F.
88. Gafoor S, Franke J, Lam S, Reinartz M, Bertog S, Vaskelyte L, et al. Devices in heart failure. *Circ J.* 2015;79:237-44.

89. Delgado Jiménez JF. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada en el siglo XXI. El trasplante cardiaco en la encrucijada. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15:8-12.
90. Voors AA, Ruschitzka F. The year in cardiology: heart failure 2014. *Eur Heart J.* 2015;36:421-4.
91. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2791-811.
92. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF Jr, Clare R, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2462-9.
93. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805
94. Grosskopf I, Rabinovitz M, Rosenfeld JB. Combination of furosemide and metolazone in the treatment of severe congestive heart failure. *Isr J Med Sci.* 1986;22:787-90.
95. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisis C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail.* 2010;16:922-30.
96. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-304.

97. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
98. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol*. 2000;86:48M-52M.
99. Farmakis D, Parissis J, Karavidas A, Karvounis C, Triposkiadis F, Filippatos G, et al. In-hospital management of acute heart failure: Practical recommendations and future perspective. *Int J Cardiol*. 2015;201:231-6.
100. Boisaubin E. Cardiology in ancient Egypt. *Tex Heart Ins J*. 1988;15:80-5.
101. Fye W. A historical perspective on atherosclerosis and coronary artery disease. In: Fuster Valentin, Topol Eric J, Nabel Elizabeth G, editors. *Atherothrombosis and Coronary Artery disease*. Lippincott: Williams and Wilkins, 2005. p. 1-14.
102. Wearn J. Thrombosis of the coronary arteries with infarction of the heart. *Am J Med Sci*. 1923;165:250-75
103. Conti R. The Jeremiah Metzger Lecture: evolution of management of acute coronary syndromes. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005;116:46-53.
104. Gilbert S. A small dose of toxicology. The Health effects of common chemicals. 2nd edition. Healthy World Press, 2012.
105. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet*. 1998;352:1771-4.
106. Kreh L. Die Erkrankungen des Herzmuskels und die Nervösen Herzkrankheiten. Vienna: Alfred Holder, 1901.

107. Obrastzov WP, Strazhesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med.* 1910;71:116-32.
108. Herrick J. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA.* 1912;59:2015-520.
109. Julian D. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischemia and infarction. *Lancet.* 1961;2:840-4.
110. Levine S. Coronary thrombosis: its various clinical features. Baltimore: Williams & Wilkins, 1929.
111. Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
112. Fuster V. Myocardial infarction and coronary care units. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1851-3.
113. Swan H, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970;283:447-51.
114. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660.
115. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116: e148–e304.
116. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA*. 2007;297:1892-900.
117. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. 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;37:1571-80.
118. 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: 2285-93.
119. Liew R, Sulfi S, Ranjadayalan K, Cooper J, Timmis AD. Declining case fatality rates for acute myocardial infarction in South Asian and white patients in the past 15 years. *Heart*. 2006;92:1030-4.
120. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1-11.

121. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
122. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
123. Eagle KA, Koelling TM, Montoye CK. Primer: implementation of guideline-based programs for coronary care. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:163-71.
124. White HD, Chew DP. Acute Myocardial infarction. *Lancet*. 2008;372:570-84.
125. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
126. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
127. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-64.
128. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation

- myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
129. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24: 28-66.
130. Gofman J, Jones H, Lindgren F, Lyon T, Elliot H, Strisower B. Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation*. 1950;2:161-78.
131. Constantinides P. Plaque fissuring in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res*. 1966;6:1.
132. Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, Marchesi C, Pesola A, L'Abbate A. Coronary spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest*. 1975;68:625.
133. Conti R. The Jeremiah Metzger Lecture: evolution of management of acute coronary syndromes. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005;116:46-53.
134. Maroo A, Topol E. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1867-70.
135. Friedberg C, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA*. 1939;59:2015-20.
136. Roberts W, Ferrans V. The role of thrombosis in the etiology of atherosclerosis (a positive one) and in precipitating fatal ischemic heart disease (a negative one). *Semin Thromb Hemost*. 1976;2:123-35.

137. Oliva PB, Hilgenberg A, McElroy D. Obstruction of the proximal right coronary artery with acute inferior infarction due to blunt chest trauma. *Ann Intern Med.* 1979;91:205-7.
138. DeWoodM, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980;303:897-902.
139. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation.* 2003;107:2072-5.
140. Rioufol G, Finet G, Ginon I, André-Fouët X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2002; 106:804-8.
141. Buff on A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med.* 2002;347:5-12.
142. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation.* 2005;111: 1855-63.
143. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2482-94.
144. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, Schweiger MJ, Lotfi A, Morrow DA, et al. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:19-24.

145. Martinez MW, Babuin L, Syed IS, Feng DL, Miller WL, Mathew V, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a role for MRI? *Clin Chem.* 2007;53:995-96.
146. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952.
147. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367:1747-57.
148. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121:948-54.
149. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA.* 1999;281:61-6.
150. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Control of infectious diseases. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1999;48:621-9.
151. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem. Fund Q.* 1971;49:509-38.
152. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1-22.

153. Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q.* 1986;64:355-91.
154. Steyn K, Sliwa K, Hawken S, Commerford P, Onen C, Damasceno A, et al. Risk factors associated with myocardial infarction in Africa: the INTERHEART Africa study. *Circulation.* 2005;112:3554-61.
155. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation.* 2005;112:3547-53.
156. Clark AM, DesMeules M, Luo W, Duncan AS, Wielgosz, A. Socioeconomic status and cardiovascular disease: risks and implications for care. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009;6:712-722.
157. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
158. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults-United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1121-4.
159. Dobson AJ, Evans A, Ferrario M, Kuulasmaa KA, Moltchanov VA, Sans S, et al. Changes in estimated coronary risk in the 1980s: data from 38 populations in the WHO MONICA Project. World Health Organization. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Ann Med.* 1998;30:199-205.
160. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010; 303:235-41.
161. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;116:473-80.

162. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J.* 2010;31:642-8.
163. Notzon FC, Komarov YM, Ermakov SP, Sempos CT, Marks JS, Sempos EV. Causes of declining life expectancy in Russia. *JAMA.* 1998;279:793-800.
164. Plavinski SL, Plavinskaya SI, Klimov AN. Social factors and increase in mortality in Russia in the 1990s: prospective cohort study. *BMJ.* 2003;326:1240-2.
165. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155-65.
166. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST-elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156:1026-34.
167. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121:863-9.
168. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.

169. Björck L, Wallentin L, Stenestrand U, Lappas G, Rosengren A. Medication in relation to ST-segment elevation myocardial infarction in patients with a first myocardial infarction: Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Arch Intern Med.* 2010;170:1375-81.
170. Mukamal KJ, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Recent aspirin use is associated with smaller myocardial infarct size and lower likelihood of Q-wave infarction. *Am Heart J.* 1999;137:1120-8.
171. Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med.* 2004;140:857-66.
172. Spencer FA, Santopinto JJ, Gore JM, Goldberg RJ, Fox KA, Moscucci M, et al. Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2002;90:1056-61.
173. 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;324:71-86.
174. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318:1730-7.
175. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1:397-402.

176. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669-85.
177. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*. 1994;90:2056-69.
178. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol*. 2001;88:291-3.
179. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1425-33.
180. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six-year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
181. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2012;366:54-63.
182. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008;372:570-84.
183. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
184. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute

- myocardial infarction. The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med.* 1993;328:673-9.
185. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-8.
186. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997;278:2093-8.
187. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, 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;341:1949-56.
188. 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;18:CD005313.
189. Widimský 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;24:94-104.
190. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977;56:786-94.

191. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kostering H, Oster H, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clinical Cardiology*. 1979;2:354-63.
192. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.
193. Srinivas VS, Hailpern SM, Koss E, Monrad ES, Alderman MH. Effect of physician volume on the relationship between hospital volume and mortality during primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:574-9.
194. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:2733-41.
195. Kristensen SD, Laut KG, 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;35:1957-70.
196. Antman EM. Bypassing the Emergency Department to Improve the Process of Care for ST-Elevation Myocardial Infarction. Necessary but Not Sufficient. *Circulation*. 2013;128:322-4.
197. Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, et al. Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-

- elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2006;113:2152-63.
198. Jollis JG, Granger CB, Henry TD, Antman EM, Berger PB, Moyer PH, et al. Systems of care for ST-segment-elevation myocardial infarction: a report From the American Heart Association's Mission: Lifeline. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:423-8.
199. Krumholz HM, Herrin J, Miller LE, Drye EE, Ling SM, Han LF, et al. Improvements in door-to-balloon time in the United States, 2005 to 2010. *Circulation*. 2011;124:1038-45.
200. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng A, Rokos IC, Bates ER, 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;128:352-9.
201. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, et al. American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Implementation and Integration of Prehospital ECGs Into Systems of Care for Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;118:1066-79.

202. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, et al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:339-46.
203. Fosbol EL, Granger CB, Jollis JG, Monk L, Lin L, Lytle BL, et al. The impact of a statewide pre-hospital STEMI strategy to bypass hospitals without percutaneous coronary intervention capability on treatment times. *Circulation.* 2013;127:604-12.
204. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:2308-20.
205. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
206. Maroo A, Topol E. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2004;21:1867-70.
207. Tillet W, Garner R. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933;58:485-502.
208. Christensen L, MacLeod C. A proteolytic enzyme of the serum: characterization, activation, and reaction with inhibitors. *J Gen Physiol.* 1945;28:559-83.
209. Sherry S, Tillet W, Read C. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of hemothorax. *J Thorac Surg.* 1950;20:393-418.

210. Tillet W, Sherry S, Read C. The use of streptokinase-streptodornase in the treatment of chronic empyema. *J Thorac Surg.* 1951;21:325-42.
211. Johnson A, Tillet W. The lysis in rabbits of intravascular blood clots by the streptococcal fibrinolytic system (streptokinase). *J Exp Med.* 1952;95:449-56.
212. Sherry S, Fletcher A, Alkjaersig N, Smyrniotis F. An approach to intravascular fibrinolysis in man. *Trans Assoc Am Physicians.* 1957;70:288-96.
213. 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.
214. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1:397-402.
215. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acutemyocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988;2:349-60.
216. Rijken D, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem.* 1981;256:7035-41.
217. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-82.
218. Armstrong P, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2533-7.

219. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:383-9.
220. Steg PG, 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;108:2851-6.
221. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:135-42.
222. Van der Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J.* 2014;35:2510-5.
223. Forssmann W. Experiments on myself. *Memoirs of a surgeon in Germany.* New York: St Martin's Press, 1974.
224. Mehta N, Khan L. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex Heart Inst J.* 2002;29:164-1171.
225. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol.* 1953;39:368-76.
226. Sones F, Shirey E, Proudfit W, Westcott R. Cine coronary arteriography. *Circulation.* 1959;20:773-4.

227. Judkins M. Selective coronary arteriography. Part 1. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967;89:815-24.
228. Gruntzig A, Senning A, Siegenthaler W. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61-8.
229. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez JL, Lancelin B, Morice MC, et al. Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1987;80:1311-22.
230. Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dörr R, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation.* 1982;66:905-13.
231. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
232. 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;27:779-88.
233. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, 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;49:422-30.
234. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction:

- implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114: 2019-25.
235. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92:824-26.
236. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
237. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:231-40.
238. Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart*. 2000;83:122-6.
239. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:680-4.
240. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al; The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:673-9.
241. Boersma E; The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. 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;27:779-88.

242. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, 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;124:2512-21.
243. Fox KAA, Robison AK, Knabb RM, Rosamond TL, Sobel BE, Bergmann SR. Prevention of coronary thrombosis with subthrombolytic doses of tissue-type plasminogen activator. *Circulation*. 1985;72:1346-54.
244. Armstrong PW, Gershlick AH, 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;368:1379-87.
245. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, 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;129:1629-36.
246. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, Anstrom KJ, Applegate RJ, Babb JD, et al. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2371-80.
247. 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;55:102-10.

248. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360:2705-18.
249. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, Dudek D, Gambarati G, Manari A, et al. Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J.* 2004;148:378-85.
250. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J.* 2011;161:283-90.
251. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J.* 2009;30:1598-606.
252. Sinnaeve PR, Van der Werf F. Primary percutaneous coronary intervention not always the best reperfusion strategy? *Circulation.* 2014;129:1623-5.
253. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:1785-92.
254. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, for the FRISC II Investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive

- strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.
255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
256. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:743-51.
257. Spacek R, Widimský P, Straka Z, Jiresová E, Dvůrák J, Polásek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO study. *Eur Heart J*. 2002;23:230-8.
258. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ et al. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet*. 2007;369:827-35.
259. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.

260. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1319-25.
261. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mechilli H, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
262. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:620-33.
263. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial investigators. *Circulation.* 2000;102:1101-6
264. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:1391-5.
265. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124:1414-25.
266. Bertrand ME, Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089

- consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-306.
267. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54.
268. Bugiardini R, Manfrini O, Pizz C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation*. 2004;109:2518-23.
269. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood R. A. 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;37:764-9.
270. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1518-23.
271. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, 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;121:103-11.
272. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2004;25:275-80.

273. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:602-10.
274. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:431-35.
275. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:10-9.
276. Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC. Duration of symptoms is the key modulator of the choice of reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2009;119:1293-303.
277. Huber K, Goldstein P, Danchin N, Fox KA, Welsh RC, Granger CB, et al. Enhancing the efficacy of delivering reperfusion therapy: a European and North American experience with ST-segment elevation myocardial infarction networks. *Am Heart J.* 2013;165:123-32.
278. Huber K, Gersh BJ, Goldstein P, Granger CB, Armstrong PW. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *Eur Heart J.* 2014;35:1526-32.
279. Schnur S. Mortality and other studies questioning the evidence for and value of routine anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1953;7:855-68.
280. Peel AA, Semple T, Wang I, Lancaster WM, Dall JL. A Coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Br Heart J.* 1962;24:745-60.

281. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, 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;91:1659-68.
282. Rott D, Behar S, Gottlieb S, Boyko V, Hod H. Usefulness of the Killip classification for early risk stratification of patients with acute myocardial infarction in the 1990s compared with those treated in the 1980s. *Am J Cardiol*. 1997;80:859-64.
283. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;87:1035-1038.
284. Ivanusa M, Milicic D. 40 years since Killip clinical classification. *Int J Cardiol*. 2009;134:420-1.
285. Wolk MJ, Sheidt S, Killip T. Heart Failure complicating acute myocardial infarction. *Circulation*. 1972;45:1125-38.
286. Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: Prevalence, clinical characteristics and prognostic importance. *Am J Cardiol*. 2006;97:13-25.
287. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290:2174-81.
288. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon et al., for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators.

- Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494-9.
289. Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, et al. Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1752-8.
290. Dickens C, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1834-40.
291. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97:282-9.
292. Goldberg RJ, Konstam MA. Assessing the population burden from heart failure: need for sentinel population-based surveillance systems. *Arch Intern Med*. 1999;159:15-7.
293. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure; a credible surrogate endpoint. *J Card Fail*. 2003;9:350-3.
294. Castelvechio S, Menicanti L, Donato MD. Surgical ventricular restoration to reverse left ventricular remodeling. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:15-23.
295. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*. 2006;367:356-67.
296. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161-72.

297. Shanmugam G, Ali IS. Surgical ventricular restoration: an operation to reverse remodeling - the basic science (part I). *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:343-9.
298. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr, Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1199-209.
299. Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol.* 1.985;248:876-82.
300. Cuenca-Castillo J, Estévez-Cid F, Juffé-Stein A. Restauración ventricular. Un nuevo concepto diagnóstico y terapéutico en los pacientes con miocardiopatía isquémica. *Insuf Cardiaca.* 2006;4:171-8.
301. Torrent Guasp F. La mecánica agonista-antagonista de los segmentos descendente y ascendente de la banda miocárdica ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1091-102.
302. Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Castella M, Torrent-Guasp F, et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13:342-537.
303. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD, Dor V, Di Donato M, Siler W, et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13:448-58.

304. Bogaert J, Maes A, Van de Werf F, Bosmans H, Herregods MC, Nuyts J, et al. Functional recovery of subepicardial myocardial tissue in transmural myocardial infarction after successful reperfusion: an important contribution to the improvement of regional and global left ventricular function. *Circulation*. 1999;99:36-43.
305. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2005;112:745-58.
306. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91:538-43.
307. Di Salvo TG, Acker MA, Dec GW, Byrne JG. Mitral valve surgery in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:271-82.
308. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102:1400-6.
309. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications and Treatment. *Clin Cardiol*. 2011;34:410-4.
310. Rathe HW. Myocardial infarction: Clinical features and prognosis. *JAMA*. 1942;120:99-103.

311. Rosenbaum FF, Levine SA. Prognostic value of various clinical and electrocardiographic features of acute myocardial infarction: I. Immediate prognosis. *Arch Intern Med.* 1941;68:913-8.
312. Mintz SS, Katz LN. Recent myocardial infarction: An analysis of five hundred and seventy two cases. *Arch Intern Med.* 1947;80:205-36.
313. Ball COT, Billings FT, Furman RH, Brothers GB, Thomas J, Meneely GR. The functional circulatory consequences of myocardial infarction: A biostatistical analysis following Wiggers' schema. *Circulation.* 1955;11:749-55.
314. Sampson JJ, Kalmansohn RB, Klinghoffer KA, Friedman M, Toch P. Sodium and chloride retention following myocardial infarction (myocardial infarction as a stress phenomenon). *Proc I World Cong Cardiol.* 1950;2:448-55.
315. Scheinman MM. Congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Calif Med.* 1971;114:23-30.
316. Lown B, Vassaux C, Hood WB, Fakhro AM, Kaplinsky E, Roberge G. Unresolved problems in coronary care. *Amer J Cardiol.* 1967;20:494-82.
317. Ramo BW, Myers N, Wallace AG, Starmer F, Clark DO, Whalen RE. Hemodynamic findings in 123 patients with acute myocardial infarction on admission. *Circulation.* 1970;42:567-72.
318. Heikkila J. Mitral incompetence as a complication of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1967;182:1-12.
319. Tattersfield AE, Mcnicol MW, Shawdon H, Rolfe D. Chest x-ray film in acute myocardial infarction. *Brit Med J.* 1969;2:332-8.

320. Thomas M, Jewitt DE, Shillingford JP. Analysis of 150 patients with acute myocardial infarction admitted to an intensive care and study unit. *Brit Med J.* 1968;1:787-92.
321. Fluck DC, Valentine PA, Treister B, Higgs B, Reid DN, Steiner RE, et al. Right heart pressures in acute myocardial infarction. *Brit Heart J.* 1967;29:748-52.
322. Haywood LJ. Management of congestive heart failure in acute myocardial infarction. *J Nat Med Ass.* 1969;61:303-8.
323. Harris R, Piracha AR. Acute myocardial infarction in the aged: Prognosis and management. *J Amer Geriat Soc.* 1970;18:893-8.
324. Stock E. Furosemide after recent myocardial infarction. *Med J Aust.* 1970;2:480-7.
325. Sjogren A. Left heart failure in acute myocardial infarction: A clinical, hemodynamic and therapeutic study. *Acta Med Scand.* 1970;188:1-12.
326. Smith WW, Wikler NS, Fox AC. Hemodynamic studies of patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1954;9:352-9.
327. Master AM, Dack S, Jaffe HL. Coronary thrombosis: An investigation of heart failure and other factors in its course and prognosis. *Am Heart J.* 1937;13:330-5.
328. Hill JC, O'Rourke RA, Lewis RP, McGranahan GM. The diagnostic value of the atrial gallop in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1969;78:194-9.
329. Stock E. Auscultation and phonocardiography in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1966;1:1060-7.

330. Harrison MO, Conti PJ, Heitzman ER. Radiological detection of clinically occult cardiac failure following myocardial infarction. *Brit J Radiol.* 1971;44:265-70.
331. Hamosh P, Cohn JN. Left ventricular function in acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1971;50:523-8.
332. Rutherford BD, Mccann WD, O'Donovan TPB. The value of monitoring pulmonary artery pressure for early detection of left ventricular failure following myocardial infarction. *Circulation.* 1971;43:655-73.
333. Malmcrona R, Schroder G, Werko L. Hemodynamic effects of digitalis in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1966;180:55-62.
334. Balcon R, Hoy J, Sowton E. Hemodynamic effects of rapid digitalization following acute myocardial infarction. *Brit Heart J.* 1968;30:373-779.
335. Goldberg RJ, Spencer FA, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Alpert JS, et al. A 25-year perspective into the changing landscape of patients hospitalized with acute myocardial infarction (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol.* 2004;94:1373-8.
336. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Redfield MM, Reeder GS, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:119-25.
337. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2002;105:2605-10.

338. Every NR, Frederick PD, Robinson M, Sugarman J, Bowlby L, Barron HV. A comparison of the National Registry of Myocardial Infarction 2 with the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1886-94.
339. Danchin N, Vaur L, Genes N, Renault M, Ferrieres J, Etienne S, et al. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1598-605.
340. Hanania G, Cambou JP, Gueret P, Vaur L, Blanchard D, Lablanche JM, 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;90:1404-10.
341. Tu JV, Austin PC, Walld R, Roos L, Agras J, McDonald KM. Development and validation of the Ontario Acute Myocardial Infarction Mortality Prediction Rules. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:992-7.
342. Yan AT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, Fowlis RA, McAvinue TG, et al. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol.* 2004;94:25-9.
343. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;23:1190-201.
344. Moller JE, Brendorp B, Ottesen M, Kober L, Egstrup K, Poulsen SH, et al. Congestive heart failure in preserved left ventricular systolic function after acute

- myocardial infarction: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:811-9.
345. Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, et al. Severity of heart failure, treatments, and outcomes after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1702-10.
346. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J.* 2004;25:1911-9.
347. Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, Battler A, Harrington RA, Vahanian A, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J.* 2003;145:73-9.
348. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1189-96.
349. Vaur L, Danchin N, Genes N, Dubroca I, Etienne S, Ferrieres J, et al. Epidemiology of myocardial infarction in France: therapeutic and prognostic implications of heart failure during the acute phase. *Am Heart J.* 1999;137:49-58.
350. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of

- patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90:358-63.
351. Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, Barron HV, Radford MJ, Parsons LS, et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-I study. *Am Heart J.* 2003;146:839-47.
352. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, Wulbrecht N, Richer-Cornish K, Khaja F, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138:1133-9.
353. Kober L, Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Hoiberg S, Camm AJ. Importance of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78:1124-8.
354. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1389-94.
355. Hung J, Teng TK, Finn J, Knuiman M, Briffa T, Stewart S, et al. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcome of heart failure after acute myocardial infarction: A population-based study of 20812 patients with first acute myocardial infarction. *J Am Hear Assoc.* 2013;2:1-9.
356. McManus D, Chinali M, Saczynski JS, Gore JM, Yarzebski J, Spencer FA, et al. 30-year trends in heart failure in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;107:353-9.

357. Juillière Y, Cambou JP, Bataille V, Mulak G, Galinier M, Gibelin P, et al. Heart failure in acute myocardial infarction: a comparison between patients with or without heart failure criteria from the FAST-MI Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:326-33.
358. Shah RV, Holmes DJ, Anderson M, Wang TY, Kontos MC, Wiviott SD, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population. Insights from the national cardiovascular data ACTION Registry. *Cir Heart Fail.* 2012;5:693-702.
359. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, Van der Werf F, et al. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;1:223-9.
360. Carvalho LP, Gao F, Chen Q, Sim LL, Koh TH, Foo D, et al. Long-Term Prognosis and Risk Heterogeneity of Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015;115:872-8
361. Desta L, Jernberg T, Löfman I, Hofman-Bang C, Hagerman I, Spaak J, et al. Incidence, Temporal Trends, and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction: The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): A Study of 199,851 Patients Admitted With Index Acute Myocardial Infarctions, 1996 to 2008. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 2015;3:234-342.
362. Gerber Y, Weston SA, Berardi C, McNallan SM, Jiang R, Redfield MM, et al. Contemporary trends in heart failure With reduced and preserved ejection

- fraction after myocardial infarction. A community study. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1272-80.
363. Greco C, Rosato S, D'Errigo P, Mureddu GF, 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.
364. Albert NM, Lewis C. Recognizing and managing asymptomatic left ventricular dysfunction: after myocardial infarction. *Crit Care Nurse.* 2008;28:20-37.
365. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators, Møller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:2591-8.
366. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
367. Battler A, Karliner JS, Higgins CB, Slutsky R, Gilpin EA, Froelicher VF, et al. The initial chest x-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. *Circulation.* 1980;61:1004-9.

368. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, DeMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32:272-83.
369. Gheorghide M, Fonarow GC. Management of post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Med*. 2007;120:109-20.
370. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Randé JL, Harf A, Brochard L. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:500-55.
371. Ruiz-Bailén M, Rucabado-Aguilar L, Expósito-Ruiz M, Morante-Valle A, Castillo-Rivera A, Pintor-Mármol A, et al. Cardiogenic shock in acute coronary syndrome. *Med Sci Monit*. 2009;15:57-66.
372. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2007;28:2057-63.
373. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, et al. Randomized comparison of intraaortic balloon support versus a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005;26:1276-1283.
374. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-8.
375. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, et al. Results of the post-U. S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation:

- a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1890-8.
376. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2010;38:1810-7.
377. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary síndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
378. Ashrafi R, Hussain H, Brisk R, Boardman L, Weston C. Clinical disease registries in acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2014;26:415-23.
379. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, García-Alberola A, Rodríguez-García P, González-Sánchez A. Clinical and prognostic characteristics associated with age and gender in acute myocardial infarction: A multihospital perspective in the Murcia región of Spain. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:621-9.
380. Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, et al. Prognostic implications of stress hyperglycemia in acute ST elevation myocardial infarction. Prospective observational study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:201-7.

381. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal-Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLEES study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:98-106.
382. Chung SC, Gedeborg 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;383:1305-12.
383. Radovanovic D, Nallamothu BK, 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;1:183-91.
384. 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;98:699-705.
385. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart.* 2014;100:288-94.
386. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-10.
387. 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;264:254-64.

388. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II-B study. *Circulation*. 1991;83:422-37.
389. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
390. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, 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. *EurHeart J*. 2008;29:609-17.
391. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, Lucci D, Gonzini L, Di Chiara A, Casella G, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart*. 2014;1:e000148.
392. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2570-89.
393. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals

- from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-69.
394. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol*. 2011;152:70-7.
395. Shiraishi J, Kohno Y, Nakamura T, Yanagiuchi T, Hashimoto S, Ito D, et al. Predictors of in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in patients with a high Killip class. *Intern Med*. 2014;53:933-9.
396. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, Yarzebski J, Hatton M, Lessard D, et al. Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1378-87.

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 paciente 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) **feching** (dd.mm.aaaa) **nohistor**

98 ACV hemorrágico por TL o anticoag. **apelnom** (Nombre apellidos) **tno1**

99 Remit de otro centro por complic mecánica **direccion** **tno2**

100 Idem 99 por angor post-IAM

101 TSV

102 TV

103 Taponamiento

104 Otras **edad** **Sexo** 1 hombre 2 mujer **talla** **Peso** **Perimetroabdom**

107 traslado en shock para cateterismo

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

777 Bloqueo AV

888 Control postACTP

999 Dolor torácico no aclarado

-Antec. personales y FF riesgo coronario-

imprevi 0 No 1 si **acvprevi** 0 No 1 si **revaspre** 0 No 1 ACTP 2 (1+stent) 3 Qx

angor (previo) **icprevia** (Grados NYHA) 1 2 3 4 **txcardio** 0 no 1 si

Trat. Cardiovasc. previo

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

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

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 Arterioip 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) **hbgllicos** **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-

hinicio (hora real 24 hs) **síntomas** 1 típicos 2 atípicos 3 Muerte súbita 4 asintomático **tlextrah.** 0 no 1 si

tpoingre (min. a ingreso) **tpouci** (min hasta ingr UCI) **reperfus*** 0 No 1 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 **tiempotl** (min)

* motivo exclusión trombolisis

cireperfr (crit ind reperfr) 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 (Σmm↑)

nstdesc (nº deriv con ST↓) sumstdes (Σmm↓) 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 dígito 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)	*	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 <input type="text"/> 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 Comphecorr 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 <small>márcar o "rodear" (sólo)</small>		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	Txdigi		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 espmp
 espsept 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

