

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina I**



**EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL TRATAMIENTO DEL  
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN PACIENTES  
ANCIANOS Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA A  
CORTO Y LARGO PLAZO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Ana Viana Tejedor**

Bajo la dirección de los doctores

Héctor Bueno  
Francisco Fernández-Áviles

**Madrid, 2013**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL:**

**“EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL TRATAMIENTO DEL INFARTO  
AGUDO DE MIOCARDIO EN PACIENTES ANCIANOS Y SU  
IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA A CORTO Y LARGO PLAZO”.**

Autora:

**Ana Viana Tejedor**

Directores:

Dr. Héctor Bueno.

Dr. Francisco Fernández-Avilés.

Madrid, 2012.

**D. HÉCTOR BUENO ZAMORA**, profesor asociado del Departamento de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de sección del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

**D. FRANCISCO FERNÁNDEZ-AVILÉS**, catedrático del Departamento de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

En calidad de directores de este trabajo,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado **“Evolución temporal del tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes ancianos y su impacto en la supervivencia a corto y largo plazo”** ha sido realizado bajo nuestra dirección y supervisión por **Dña. ANA VIANA TEJEDOR**, 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 Madrid, a doce de Julio de dos mil doce.

Fdo. Héctor Bueno Zamora

Fdo. Francisco Fernández-Avilés

## **AGRADECIMIENTOS**

La presente Tesis es un proyecto en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas digiriéndome, orientándome, apoyándome y dándome ánimo y comprensión. Agradezco sinceramente:

Al Dr. Francisco Fernández-Avilés, por la dirección de este trabajo y por su confianza en mí, habiéndome brindado la oportunidad de formar parte de un equipo de profesionales extraordinarios y en un centro de cardiología de referencia.

Al Dr. Héctor Bueno, por la dirección de este proyecto, por su orientación, por su atenta lectura de la tesis, sus certeros comentarios y correcciones en todo el proceso de elaboración de la Tesis y también por su paciencia y su apoyo siempre, en los buenos y malos momentos.

A Pepa, por su inestimable ayuda y por su energía inagotable.

A mis profesores de la Universidad de Alcalá de Henares, por su labor importantísima de formación integral de los médicos, sobre la base de valores morales y éticos.

A los que han contribuido a mi formación como cardióloga y como persona: Al Dr. E.López de Sá, por transmitirme su ilusión y su pasión por los cuidados agudos cardiológicos, al Dr. J.L. López-Sendón, y al resto de la plantilla de cardiólogos del Hospital Universitario La Paz, grandísimos profesionales y bellísimas personas.

A mis padres, mi hermano y mi tía Mila, por su apoyo incondicional en todo lo que me he propuesto a lo largo de la vida. Sin ellos no habría alcanzado las metas y objetivos deseados.

A Juan, por todo el ánimo que me brinda día a día, por su paciencia y su comprensión.

"La gratitud, como ciertas flores, no se da en la altura y mejor reverdece en la tierra buena de los humildes." (José Martí)

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>I. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>6</b>
<b>II. ABREVIATURAS</b>	<b>8</b>
<b>III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.</b>	<b>10</b>
<b>IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO.</b>	<b>26</b>
<b>V. OBJETIVOS.</b>	<b>27</b>
<b>VI. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>28</b>
<b>VII. RESULTADOS.</b>	<b>38</b>
1. Descripción global.	38
2. Análisis de tendencias en el tiempo.	51
3. Asociaciones.	66
3.1. Reperusión y supervivencia global.	66
3.2. Tipo de reperusión y supervivencia global.	67
4. Análisis de sensibilidad: resultados de los pacientes candidatos a reperusión.	71
4.1. Análisis de tendencias.	72
4.2. Análisis multivariante.	80

<b>VIII. DISCUSIÓN.</b> .....	<b>84</b>
1. El cambio en el perfil de los pacientes. ....	85
2. Tratamiento de reperfusión. ....	88
3. Tratamiento coadyuvante. ....	91
4. Limitaciones. ....	94
5. Áreas de incertidumbre. ....	95
<b>IX. CONCLUSIONES.</b> .....	<b>96</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	<b>97</b>

## **I. INTRODUCCIÓN.**

Debido al aumento en la esperanza de vida, en los últimos años, el número de pacientes ancianos que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST se está incrementando de manera muy importante. El infarto en esta población de edad avanzada tiene una mortalidad muy alta<sup>1,2</sup>. El ingreso en la Unidad Coronaria parece ser beneficioso en los pacientes ancianos con dicha patología<sup>3</sup>, sin embargo, varios estudios han cuestionado el beneficio del tratamiento estándar en estos pacientes debido a la ausencia de evidencias sobre su eficacia y al incremento de los efectos adversos. Además, generalmente presentan comorbilidades que dificultan la aplicación de algunas terapias de demostrado beneficio en pacientes menos enfermos, como son la reperfusión, los betabloqueantes o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La presencia de estas comorbilidades (insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, anemia, bajo peso, etc) limita el arsenal terapéutico en ancianos con infarto.

Dada la limitada evidencia que existe en la literatura acerca del manejo de los ancianos que presentan un infarto, por la escasez de ensayos clínicos en los pacientes más ancianos, es imprescindible realizar estudios de efectividad en la vida real para obtener pautas orientadoras sobre las opciones terapéuticas más adecuadas en estos pacientes concretos. En ese sentido, el enorme cambio que ha sufrido el manejo clínico del infarto en las dos últimas décadas ofrece una oportunidad inmejorable para analizar el impacto de las distintas estrategias terapéuticas, pudiendo evaluar qué efecto ha tenido sobre su pronóstico a corto y largo plazo la aplicación de las guías de práctica clínica, dictadas sobre las evidencias obtenidas en pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades.<sup>4</sup>

El proyecto **PPRIMM75** (Pronóstico del PRimer Infarto de Miocardio en Mayores de 75 años) es un estudio de cohortes observacional que se inició hace 20 años en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón para evaluar el pronóstico del primer infarto en los pacientes  $\geq 75$  años que ingresaban en la Unidad Coronaria. Entre 1988 y 2003 se estudiaron las características clínicas, tratamiento y evolución de todos los pacientes de 75 o más años con infarto que ingresaron en la Unidad Coronaria de nuestro centro y sus resultados dieron lugar a varias publicaciones que han influido sobre el manejo de estos pacientes.<sup>5-12</sup>

Dicho estudio se continuó durante los siguientes cinco años, incluyendo todos los pacientes con las mismas características que ingresaron en nuestra Unidad Coronaria entre 2004 y 2008, completando con ello 20 años de reclutamiento consecutivo.

Esto nos permite ofrecer una perspectiva histórica del impacto del cambio del tratamiento del infarto agudo de miocardio en el anciano, dado que en estas dos décadas se ha asistido al nacimiento de la reperfusión mediante la fibrinólisis, inicialmente no recomendada en los mayores de 75 años (tenía una indicación de clase IIb en las guías de práctica clínica americanas de 1990)<sup>15</sup> y posteriormente implantada como tratamiento de los pacientes más ancianos y la posterior extensión de la angioplastia primaria de manera más o menos generalizada.

**II. ABREVIATURAS.**

ACV: accidente cerebrovascular.

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

BAV: bloqueo aurículo-ventricular.

CIV: comunicación interventricular.

DM: diabetes mellitus.

EVP: enfermedad vascular periférica.

FA: fibrilación auricular.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

FV: fibrilación ventricular.

HTA: hipertensión arterial.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

IAM: infarto agudo de miocardio.

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

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IC: insuficiencia cardíaca.

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IM: insuficiencia mitral.

rTPA: activador tisular del plasminógeno recombinante.

TV: taquicardia ventricular.

UC: Unidad Coronaria.

VI: ventrículo izquierdo.

VD: ventrículo derecho.

VTDVI: volumen telediastólico ventricular izquierdo.

### III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

#### **Infarto agudo de miocardio con elevación del ST en el anciano.**

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de mortalidad en los países industrializados y desde el punto de vista comunitario, genera un enorme coste económico y social<sup>1</sup>. La letalidad del IAM prácticamente se duplica en los pacientes mayores de 75 años, por lo que el envejecimiento poblacional, hará que se incremente la mortalidad global del IAM, salvo que ésta se consiga reducir terapéuticamente. De hecho, actualmente, más del 50% de las muertes atribuidas al IAM se producen en los pacientes de más de 75 años y se prevé que esta proporción aumente, a medida que se produce el envejecimiento poblacional.

Estos hechos y previsiones realzan la importancia del conocimiento de las características específicas del IAM con el objetivo de poder establecer adecuadamente los índices beneficio/riesgo y coste/eficacia de las actitudes diagnósticas y terapéuticas a nuestra disposición.

#### **Presentación clínica.**

La presentación clínica del IAM en el anciano difiere algo de la de los pacientes más jóvenes. La disnea es un síntoma mucho más frecuente conforme avanza la edad,<sup>2</sup> sin embargo, el dolor torácico sigue siendo la manifestación clínica principal,<sup>3-5</sup> aunque con frecuencia, puede ser atípico.<sup>4-9</sup> Otros síntomas como la confusión mental, el mareo o el síncope también son más comunes que en los jóvenes.

Se ha descrito una mayor dificultad en el diagnóstico del IAM en pacientes de

edad avanzada. Desde el punto de vista electrocardiográfico, la presentación del IAM con un ECG diagnóstico en el momento del ingreso es menos común en los ancianos.<sup>3</sup> Esto se debe a que la incidencia de IAM sin elevación del ST (IAMSEST) aumenta con la edad, haciéndose éste mucho más frecuente que el IAM con elevación del ST (IAMCEST) en los pacientes >75 años y al incremento con la edad de las alteraciones del ECG, como bloqueo completo de rama izquierda o trastorno de conducción intraventricular, por el envejecimiento del sistema de conducción, que dificultan el diagnóstico de IAM.<sup>10-14</sup>

### **Evolución.**

La incidencia de complicaciones cardíacas y no cardíacas aumenta progresivamente con la edad. Numerosos factores contribuyen a la alta incidencia de complicaciones en el anciano con IAM: 1) el diferente comportamiento fisiológico del sistema cardiovascular y su interacción específica con la isquemia miocárdica; 2) la menor capacidad de adaptación cardiovascular; 3) una menor tolerancia del miocardio senil a la isquemia; 4) la alta frecuencia de comorbilidad asociada; 5) la mayor susceptibilidad a sufrir complicaciones no cardíacas (menor tolerancia a las maniobras invasivas, toxicidad y reacciones adversas a fármacos); 6) una actitud terapéutica más conservadora<sup>16</sup>.

La complicación más frecuente en las personas de edad avanzada con IAM es la *insuficiencia cardíaca* (IC), que puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes. La incidencia tan alta de insuficiencia ventricular izquierda no está causada por un mayor tamaño del infarto, sino que se debe a la diferente respuesta del ventrículo izquierdo senil a la isquemia. El ventrículo izquierdo (VI) se caracteriza por presentar con el envejecimiento una disfunción diastólica progresiva. La isquemia miocárdica produce un enlentecimiento en la relajación ventricular y un aumento de la presión telediastólica del VI<sup>17</sup>. Por tanto, las alteraciones fisiológicas del envejecimiento agravan las consecuencias patológicas del infarto y se traducen en una alta incidencia de edema pulmonar, que no siempre es consecuencia de la disfunción sistólica producida por el infarto.

La primera causa de muerte en el IAM es el *shock cardiogénico*, cuya incidencia en la población anciana es aproximadamente del 20%. Éste puede producirse por disfunción de cualquiera de los ventrículos o de ambos. El shock cardiogénico por disfunción del VI es mucho más frecuente en los infartos anteriores y en infartos muy extensos. El shock cardiogénico por disfunción del ventrículo derecho (VD) es casi exclusivo de los infartos de cara inferior, generalmente por oclusión de la arteria coronaria derecha a nivel proximal. Un estudio retrospectivo realizado por nuestro grupo en cerca de 800 infartos consecutivos de localización inferior y posterior ha demostrado que la incidencia de esta complicación aumenta exponencialmente con la edad llegando a afectar al 40% de los octogenarios con IAM inferior y afectación de ventrículo derecho<sup>18,19</sup>. Pero no sólo aumenta con la edad la incidencia de shock cardiogénico, sino que aumenta su letalidad. De forma interesante, mientras que en los infartos inferiores sin afectación de VD había una estrecha correlación entre la fracción de eyección ventricular izquierda y la mortalidad hospitalaria, no la encontramos en aquellos con afectación de VD. Nuestra hipótesis es que conforme aumenta la edad, hay una mayor disfunción diastólica del VI que, a través del aumento de la presión telediastólica del VI, aumenta la postcarga ventricular derecha, agravando la situación de bajo gasto cardíaco que se produce en el infarto de VD. La administración de volumen, tratamiento estándar del infarto de VD, en estos pacientes podría suponer un incremento en la presión telediastólica que agravaría la dificultad de vaciado del VD, que se dilataría progresivamente comprimiendo el VI, aumentando la presión telediastólica y cerrando un círculo vicioso que podría llevar al shock refractario.

Los *trastornos del ritmo* son muy frecuentes en la fase aguda del IAM en los ancianos. La fibrilación auricular es particularmente común. El bloqueo aurículo-ventricular también es más frecuente en el anciano. Su aparición en la fase aguda se asocia a un peor pronóstico a corto plazo.<sup>24-27</sup> La incidencia de la fibrilación ventricular primaria, al contrario que las otras alteraciones del ritmo, disminuye progresivamente con la edad.<sup>28</sup>

Las *complicaciones mecánicas* son la segunda causa más frecuente de muerte en el IAM. Su incidencia aumenta progresivamente con la edad y en los pacientes  $\geq 75$  años es próxima al 10%. La más frecuente es la rotura de pared libre, más asociada a infartos anteriores o laterales. Las roturas del septo interventricular y del músculo papilar son más comunes en los infartos inferiores. Todas ellas son casi exclusivas de infartos con elevación del ST<sup>29</sup>.

Al igual que en los ingresos hospitalarios por otras causas, los ancianos con IAM presentan una alta incidencia de *complicaciones no cardíacas*, aproximadamente uno de cada tres, en nuestra experiencia. Entre ellas, destaca el síndrome confusional agudo, que produce un deterioro funcional del anciano durante el ingreso, prolonga la estancia media y parece aumentar la tasa de rehospitalización al año<sup>30</sup>. La realización de una evaluación geriátrica de los pacientes más ancianos durante su hospitalización, ayudaría a identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar un deterioro funcional precoz.

#### **Pronóstico.**

##### ***Pronóstico precoz.***

Numerosos factores clínicos influyen sobre el pronóstico del IAM en sus fases iniciales. La edad es el determinante más importante de la mortalidad y morbilidad precoz en el IAM<sup>31-33</sup>, además, la relación es exponencial, ascendiendo la mortalidad hospitalaria a 30% en los pacientes con IAM  $\geq 75$  años. En cuanto al papel del sexo, mientras que algunos estudios sugieren que las mujeres ancianas tienen una mortalidad superior<sup>34</sup>, otros no encuentran diferencias en el pronóstico ligadas al sexo<sup>35</sup>.

Junto a la edad, los principales determinantes del pronóstico inicial del IAM en la edad avanzada son la presencia de signos de disfunción ventricular izquierda y el tamaño del infarto<sup>36</sup>.

Entre los factores de riesgo, la diabetes condiciona un pobre pronóstico inicial en los jóvenes, pero parece tener menor influencia en el pronóstico precoz en los ancianos.<sup>37</sup> Los fumadores que sufren un IAM tienen una evolución más favorable que los no fumadores.<sup>38</sup> Esta “paradoja del fumador” se ha atribuido a la menor edad y prevalencia de otros factores de riesgo en los fumadores.

La presentación electrocardiográfica es también útil a la hora de estratificar el pronóstico del IAM en los ancianos. Se conoce que los pacientes con IAM sin onda Q tienen una mortalidad hospitalaria menor que aquellos con onda Q. Sin embargo, la alta incidencia de eventos en los ancianos con IAM sin onda Q hace que la mortalidad al año no difiera entre ambos grupos.

Mientras que en los pacientes de edad intermedia, el IAM anterior tiene un pronóstico peor que el inferior, en nuestra experiencia, esto no ocurre en los pacientes  $\geq 75$  años.<sup>39</sup> Los pacientes con IAM de localización inferoposterior, pese a ingresar en mejor situación hemodinámica y tener una fracción de eyección ventricular izquierda superior, presentaron una mortalidad hospitalaria similar a la de los de localización anterior (34% y 33% respectivamente), debido al incremento de mortalidad asociado al infarto de ventrículo derecho y al bloqueo AV completo. La afectación de VD, próxima al 40%, se asocia a incidencias muy superiores de bloqueo AV, taquicardia ventricular, shock cardiogénico y complicaciones mecánicas, así como una fracción de eyección ventricular menor. Su mortalidad hospitalaria es casi del 50% frente al 10% de los pacientes sin afectación de VD. De hecho, la afectación de VD es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes ancianos con un primer IAM inferior (OR: 4,0; IC 95%: 1,3-14,2). Existe una interacción significativa entre edad y afectación de VD en la mortalidad del IAM inferior, que es independiente de otros predictores<sup>18</sup>. Además, la presencia de un ECG no diagnóstico en el ingreso en el IAM, definido como infarto de localización indeterminada, es un potente predictor de mortalidad precoz, particularmente en los ancianos, probablemente porque reflejen la presencia de una afectación cardíaca crónica previa.

### ***Estratificación de riesgo postinfarto.***

La edad del paciente en el momento del IAM es el principal condicionante de la supervivencia a largo plazo. Otros factores clínicos como la presencia de signos de insuficiencia cardíaca durante la hospitalización, la diabetes mellitus, la presencia de un infarto previo, de angina o de isquemia silente después del infarto y las arritmias ventriculares se asocian a una mayor tasa de eventos cardiovasculares y de mortalidad tardía en los ancianos supervivientes a un IAM.

### **Tratamiento.**

La alta frecuencia de pacientes frágiles, con enfermedades múltiples o severas coexistentes, con un deterioro de la función cognitiva o de la calidad de vida obliga a ser particularmente reflexivos a la hora de iniciar el camino de un manejo agresivo del IAM en estos enfermos. Por el contrario, la opción de un tratamiento conservador obliga a asumir una mortalidad precoz próxima al 30% (y probablemente superior en el anciano deteriorado). Por tanto, aunque en el primer momento debe realizarse una rápida consideración de si el paciente es candidato a un manejo agresivo, ésta no debe hacerse sin recabar la información pertinente de la situación clínica, funcional, cognitiva y social del enfermo. Este proceso se veía dificultado por la escasa evidencia existente respecto a la eficacia en pacientes  $\geq 75$  años de las medidas demostradas como útiles en el tratamiento del IAM en la población general. Varios de los principales estudios sobre el tratamiento del IAM realizados en los años 80 y 90 excluyeron a los pacientes de edad más avanzada, y aquellos que no lo hacían incluyeron una proporción muy baja de pacientes  $> 75$  años que, además, presumiblemente estaban muy seleccionados.

Las **medidas generales** del manejo del IAM en el anciano son comunes a los pacientes más jóvenes. El paciente debe permanecer en reposo, se le administrará oxígeno (evitando las concentraciones elevadas) y al menos una dosis de

nitroglicerina sublingual. En caso de presentar dolor o disnea, se tratará con morfina intravenosa, aunque como con frecuencia produce náuseas y vómitos en los ancianos, particularmente en aquellos con IAM inferior, puede ser más recomendable la administración de petidina subcutánea. El tratamiento con aspirina debe ser iniciado en todos los pacientes que no tengan contraindicación absoluta.

Tras el manejo inicial, debe plantearse la realización de **terapia de reperfusión**. La trombolisis intravenosa puede ser menos eficaz en los pacientes de edad muy avanzada con IAM por varios motivos.

La edad podría reducir la tasa de reperfusión coronaria que se obtiene con la trombolisis. Aunque el subestudio angiográfico del GUSTO-I encontró una tasa de permeabilidad coronaria a los 90 minutos similar en los pacientes de  $\geq 75$  años que en los más jóvenes, la tasa de reoclusiones fue superior en los ancianos (11,7% frente a 5,1%). Además, pese a la tasa similar de reperfusión, los pacientes  $\geq 75$  años presentaban a los 90 minutos una ligera desventaja en la severidad de la contractilidad regional y en la fracción de eyección ventricular así como un discreto aumento en el volumen telesistólico ventricular<sup>40</sup>.

Otro factor a considerar es la atenuación del beneficio por la mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, particularmente de hemorragia intracraneal. La edad es uno de los principales determinantes de la aparición de hemorragias tras la trombolisis intravenosa<sup>41-46</sup>, especialmente de hemorragia cerebral. El otro factor esencial es el peso corporal. Los ancianos tienen una masa corporal menor y con una mayor composición de grasa, siendo el volumen real de distribución de los fármacos no liposolubles muy inferior al de los jóvenes. Así, se ha conseguido reducir la incidencia de hemorragias cerebrales en los ancianos observada en los primeros estudios<sup>47-49</sup>, realizados con dosis altas y constantes del trombolítico, ajustándolas al peso corporal. En un análisis de 706 pacientes consecutivos mayores de 75 años con un primer IAM incluidos en el registro PPRIMM75, la principal causa de muerte en los pacientes que recibieron fibrinólisis fue la rotura cardíaca (54%), mientras que la mayoría de los pacientes que no recibieron esta

terapia murieron por shock cardiogénico, sin encontrarse diferencias significativas en la mortalidad global<sup>50</sup>.

La angioplastia primaria ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento del IAM. Desde un punto de vista teórico, la angioplastia primaria tiene varias ventajas sobre la trombolisis que son especialmente relevantes en los ancianos, mayor eficacia de reperfusión, con baja incidencia de reoclusión coronaria; muy baja incidencia de accidentes cerebrovasculares y reducción en la incidencia de complicaciones mecánicas<sup>51</sup>.

Existían, por tanto, indicios indirectos de que la angioplastia primaria era mejor que la fibrinólisis para el tratamiento del IAM en los pacientes de más edad, aunque sin evidencias suficientes para generalizar este concepto. Para tratar de responder a esta pregunta, se diseñó el estudio TRIANA<sup>52</sup>, que fue un ensayo aleatorizado abierto, multicéntrico, español, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia primaria y de la fibrinólisis con TNK en pacientes  $\geq 75$  años de edad con IAMCEST, elegibles para trombolisis. Se reclutaron 266 pacientes  $\geq 75$  años con IAMCEST de menos de 6 horas de evolución en 23 hospitales españoles. A los 30 días, la angioplastia primaria se mostró superior a la fibrinólisis respecto a la isquemia recurrente (OR 14.1; 95% CI 1.8-39;  $p < 0.001$ ) y esta superioridad se mantuvo a los 12 meses. Asimismo, se encontró una tendencia a favor de la angioplastia primaria en la reducción de muerte, IAM e ictus incapacitante, pero no fue estadísticamente significativa, (18.9% vs 25.4%,  $p = 0.21$ ). De manera interesante, no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con angioplastia primaria y fibrinólisis en la incidencia de hemorragias mayores, transfusiones ni ACV hemorrágicos. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de insuficiencia renal aguda. Parece, por tanto, que se podría recomendar la angioplastia primaria como primera elección, pero si ésta no es factible, la fibrinólisis se presenta como una alternativa segura. Desde el punto de vista de la seguridad, es importante ajustar la dosis de TNK y de heparina de bajo peso molecular en función del peso y de la edad y no dar dosis de carga de clopidogrel<sup>53</sup>. Los resultados de este estudio son concordantes con los hallazgos de los únicos dos

ensayos que hasta el momento habían comparado la angioplastia primaria con la fibrinólisis en el anciano, el estudio del grupo de Zwolle<sup>54</sup>, y el Senior PAMI<sup>55</sup>. Un metanálisis incluyendo estos estudios confirma que no debe existir un límite de edad para la realización de la angioplastia primaria y que su beneficio puede ser incluso mayor en el anciano que en los pacientes más jóvenes<sup>56</sup>.

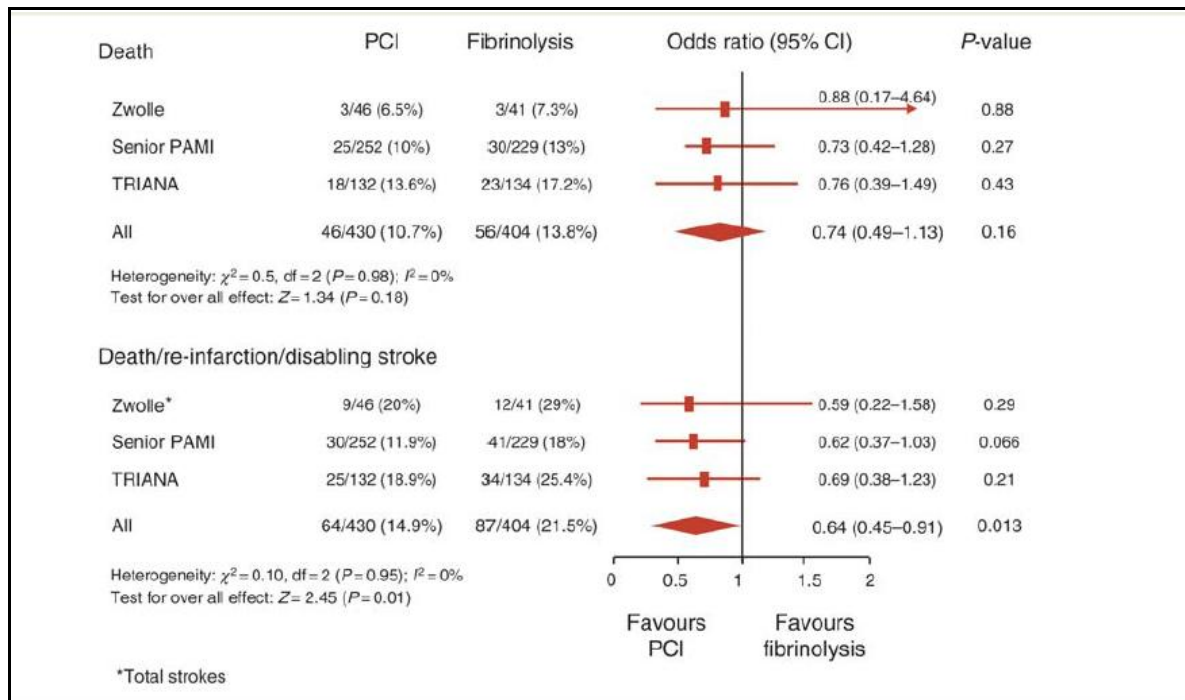


Figura 1. Metanálisis de los tres estudios aleatorizados que comparan angioplastia primaria y fibrinólisis en los ancianos con SCACEST. Odd-ratio para la mortalidad y el objetivo combinado de muerte, reinfarto o ictus.

Otro metanálisis de Boensure et al. confirmó la ausencia de límite de edad en el beneficio de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis<sup>57</sup>.

Por tanto, basándonos en la evidencia actual, la angioplastia primaria debería ser considerada la estrategia de reperfusión de elección siempre y cuando esté disponible en un período < 2 horas y preferiblemente en centros con mucho volumen de pacientes. La angioplastia primaria mejora la reperfusión, reduce la isquemia recurrente o reinfarto y el riesgo de hemorragia intracraneal comparada con la fibrinólisis en esta cohorte. Por el contrario, en centros donde no es posible conseguir una reperfusión mecánica en un periodo de tiempo inferior a 2 horas, los ancianos deberían recibir fibrinólisis precoz, puesto que en ninguna otra cohorte es tan claro el beneficio neto de la fibrinólisis.

Dentro de la **terapia coadyuvante**, el uso de **nitroglicerina** intravenosa en los ancianos con IAM no está recomendado de forma rutinaria, particularmente en aquellos con IAM inferior, si bien, es aconsejable si tienen una indicación clínica por insuficiencia cardíaca. La administración rutinaria de lidocaína en estos pacientes se desaconseja debido, por un lado, a la baja incidencia de fibrilación ventricular y por otro lado, a la mayor incidencia de reacciones tóxicas y efectos adversos a edades avanzadas.

La terapia **antiagregante** con **aspirina** (300 mg vía oral o 500 mg intravenosos) debe administrarse a todos los pacientes con SCACEST lo más precozmente posible, en cuanto se hace el diagnóstico. El estudio COMMIT demostró que en los pacientes con STEMI, la adición de 75 mg de **clopidogrel** a la aspirina reducía la incidencia de muerte, reinfarto e ictus, aunque de los 45852 pacientes incluidos únicamente 1000 eran  $\geq 75$  años<sup>58</sup>. De acuerdo con las guías de práctica clínica actuales, deben administrarse junto a la aspirina, 75 mg de clopidogrel, si no se realiza tratamiento de reperfusión. Si se va a realizar terapia de reperfusión mediante angioplastia primaria, debe administrarse una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, puesto que dicha dosis logra una inhibición plaquetaria más rápida y efectiva<sup>59</sup>. Si se realiza tratamiento de reperfusión mediante fibrinólisis, la dosis recomendada en pacientes jóvenes es de 300 mg, en base a la evidencia<sup>60,61</sup>,

mientras que en pacientes  $\geq 75$  años deben administrarse junto a la aspirina y al fibrinolítico, únicamente 75 mg de clopidogrel.

La seguridad y eficacia de los **inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa** administrados junto a la terapia fibrinolítica en los pacientes con IAM con elevación del ST se han estudiado en varios subanálisis de dos grandes ensayos clínicos, el ASSENT-3<sup>62</sup> y el GUSTO-V<sup>63,64</sup>, que demostraron un riesgo incrementado de sangrado en los pacientes mayores de 75 años (sin diferencias en la mortalidad) cuando se administran inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa junto a la fibrinólisis.

En cambio, un subanálisis del estudio ADMIRAL sugirió que dicho aumento de sangrado mayor no existe cuando se administra abciximab durante la angioplastia primaria entre los pacientes mayores de 65 años<sup>65</sup>. El objetivo combinado de muerte, reinfarto o necesidad de revascularización urgente fue significativamente menor en los pacientes mayores de 65 años que recibieron abciximab frente a placebo. No existen datos respecto a los beneficios y riesgos de otros inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa como terapia coadyuvante a la reperfusión tanto con fibrinólisis como con angioplastia primaria.

En cuanto a la **anticoagulación**, el estudio ASSENT-3 PLUS<sup>66</sup>, comparó la eficacia de la **enoxaparina** frente a la **heparina no fraccionada**, siendo el riesgo de sangrado intracraneal significativamente mayor con enoxaparina (2.2% vs. 0.97%; p: 0.047). Esto pudo deberse a un exceso de dosificación de la enoxaparina en los pacientes con un descenso del aclaramiento de creatinina y subrayó la importancia de administrar dosis apropiadas de heparina de bajo peso molecular, especialmente en la población anciana, puesto que la dosis reducida es segura. Esto ha podido corroborarse posteriormente en el estudio EXTRACT-TIMI<sup>53</sup>, que comparó la eficacia de la enoxaparina y de la heparina no fraccionada en pacientes con STEMI que eran tratados con fibrinólisis. En este estudio, la dosis de

enoxaparina se redujo en los pacientes  $\geq 75$  años, (se les daba el 75% de la dosis que les correspondería en función de su peso y no se administraba el bolo inicial de 30 mg iv) y en aquellos con insuficiencia renal significativa (se les daba la dosis total una vez al día, en lugar de cada 12 horas). La enoxaparina se mostró superior a la heparina no fraccionada en cuanto al objetivo combinado de muerte, infarto no fatal y sangrado mayor.

El inhibidor directo de la trombina, **bivalirudina**, ha sido investigado como terapia antitrombótica coadyuvante en los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión. Inicialmente se comparó su eficacia con la de la heparina no fraccionada como terapia coadyuvante al tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa, sin demostrarse diferencias en la mortalidad, pero logrando la bivalirudina una reducción de la tasa de reinfartos<sup>67</sup>. Posteriormente, se ha investigado la utilidad de este inhibidor directo de la trombina como tratamiento antitrombótico coadyuvante en el ICP. En el estudio HORIZONS-AMI<sup>68</sup>, 3602 pacientes sometidos a ICP fueron aleatorizados a recibir bivalirudina + inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o heparina (o enoxaparina) + inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El objetivo combinado de eventos adversos cardíacos o sangrado mayor a 30 días se redujo de manera significativa con la bivalirudina a expensas de una reducción del sangrado mayor en un 40% (P=0.001). La mortalidad por cualquier causa a 30 días también fue un 1% menor en el grupo de la bivalirudina (P=0.0047); en cambio, la trombosis aguda del stent ocurrió más frecuentemente (P=0.001). Ya previamente a los estudios con bivalirudina, la hirudina, había demostrado no ser inferior a la heparina no fraccionada como tratamiento coadyuvante en los pacientes con SCACEST que recibían tratamiento con fibrinólisis mediante estreptoquinasa<sup>69</sup>.

En el estudio OASIS-6<sup>70</sup>, **fondaparinux**, un inhibidor indirecto del factor Xa (2.5 mg diarios), redujo la muerte y el reinfarto en los pacientes con IAMCEST tratados con fibrinólisis, comparado con placebo y con heparina no fraccionada administrada

durante 48 horas. Fondaparinux fue beneficioso en todos los grupos (aquellos que recibieron fibrinólisis y los que no recibieron tratamiento de reperfusión), excepto en los que fueron sometidos a angioplastia primaria, donde mostraron resultados similares fondaparinux y heparina, pero con un riesgo mayor de trombosis del stent en aquellos que recibieron el inhibidor del factor Xa. En el grupo de pacientes mayores ( $\geq 62$  años) además de disminuir la muerte y el reinfarto, demostró una reducción en la tasa de sangrado.

Numerosos ensayos clínicos randomizados han demostrado el beneficio de los  **$\beta$ -bloqueantes** orales post-infarto, en cuanto a la reducción de la mortalidad y de la tasa de reinfartos, con una eficacia similar o incluso superior en ancianos comparados con pacientes más jóvenes<sup>71-76</sup>. Aunque ninguno de estos estudios incluyó pacientes por encima de 75 años de edad, varios ensayos más pequeños, así como estudios observacionales aportan un alto grado de evidencia de que el uso de  $\beta$ -bloqueantes a largo plazo mejora el pronóstico después de un IAM en pacientes de hasta 90 años de edad<sup>77-80</sup>. Sin embargo, los  $\beta$ -bloqueantes continúan infrautilizándose en los pacientes ancianos<sup>81</sup>, a pesar de ser una recomendación de clase la según las guías de práctica clínica, que aconsejan introducirlos en las primeras 24 horas del infarto, salvo contraindicación<sup>82</sup>.

La administración precoz de **IECA** ha demostrado ser capaz de reducir la mortalidad y la incidencia de insuficiencia cardíaca en los supervivientes de un IAM con disfunción sistólica ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca durante su evolución<sup>83-85</sup>. Ninguno de los estudios que demostraron este beneficio de los IECA incluyó un número significativo de pacientes  $\geq 75$  años. No obstante, un análisis retrospectivo de más de 14000 pacientes por encima de 65 años de edad hospitalizados por un IAM, objetivó que el tratamiento con IECA se asoció a una reducción de la mortalidad a un año entre los pacientes ancianos (de 65 a 80 años y  $\geq 80$  años)<sup>86</sup>. El beneficio de los **ARA-II** en los pacientes con IAM y disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca ha sido evidenciado en el estudio

VALIANT, que mostró beneficio en todos los subgrupos de edad, si bien es cierto que los ancianos presentaron mayor número de efectos adversos<sup>87</sup>. Así, dada la evidencia actual, el tratamiento con IECA o ARA-II se recomienda en los ancianos que presentan insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular post-infarto, aunque se deben evitar en pacientes con insuficiencia renal avanzada e hiperpotasemia.

El tratamiento prolongado con **estatinas** también reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en los ancianos<sup>88,89</sup>.

La **espironolactona** demostró mejorar la supervivencia en pacientes con disfunción ventricular severa<sup>90</sup>, y la **epplerenona**, un antialdosterónico selectivo, lo ha demostrado en pacientes con disfunción ventricular izquierda post-infarto<sup>91</sup> (fracción de eyección por debajo del 40%) y/o insuficiencia cardíaca o diabetes. Sin embargo, este beneficio sobre la reducción de la mortalidad, no se demostró en el subgrupo de pacientes de  $\geq 75$  años. Por este motivo, se recomienda su utilización en ancianos, pero con precaución, vigilando la función renal y los niveles de potasio.

Por otra parte, una entidad que aumenta notablemente la morbi-mortalidad asociada al IAM en aquellos pacientes en los que se realiza una angioplastia, primaria o diferida, es la *nefropatía por contraste*. Se sabe que la incidencia de la misma aumenta en pacientes diabéticos, ancianos y con insuficiencia renal, por lo que en esta población, se recomienda la administración de **profilaxis renal** mediante hidratación, bicarbonato sódico y N-acetilcisteína<sup>92</sup>.

Así, como **terapia de mantenimiento**, debe recomendarse la administración de **aspirina** 100 mg de forma indefinida, **clopidogrel** 75 mg durante un año, si el paciente ha recibido revascularización percutánea mediante stents fármaco-activos y durante un mes, si la revascularización se ha realizado con stents convencionales.

También está indicado el tratamiento de forma indefinida con  **$\beta$ -bloqueantes, IECA y estatinas.**

Los pacientes que se recuperan después de un SCACEST tienen un riesgo aumentado de recurrencias, respecto a la población general, por lo que debe hacerse hincapié en las **medidas de prevención secundaria** como el cese del hábito tabáquico, una dieta hiposódica, pobre en grasas saturadas y rica en verduras y frutas, actividad física aeróbica en la medida de lo posible, de acuerdo al estatus funcional del anciano, el control estricto de los FRCV, intentando mantener niveles de colesterol LDL  $\leq 100$  mg/dl y la vacunación anual de la gripe.

#### ***Coronariografía: Revascularización coronaria.***

La edad avanzada ha sido tradicionalmente el principal determinante de la no realización de cateterismo cardíaco en los pacientes con IAM tratados con trombolisis.

Aunque se haya realizado tratamiento de reperfusión exitoso mediante fibrinólisis, actualmente, se recomienda realizar una coronariografía antes del alta, si no existen contraindicaciones (Tabla 1). En el estudio CARESS<sup>93</sup>, una estrategia más conservadora, remitiendo a los pacientes para coronariografía sólo en el caso de una fibrinólisis fallida, se asoció a un peor pronóstico comparada con la estrategia de realizar una coronariografía a todos los pacientes y angioplastia, si estaba indicada. El estudio GRACIA-1 también demostró el beneficio clínico de una estrategia invasiva mediante coronariografía en las primeras 24 horas tras la fibrinólisis, comparada con la estrategia conservadora consistente en coronariografía guiada por pruebas de detección de isquemia<sup>94</sup>.

De este modo, si el paciente no presenta contraindicaciones para tratamiento revascularizador, debe ser estudiado mediante coronariografía independientemente de su edad. Se recomienda dejar una ventana de tiempo de 3 a 24 horas después de una trombolisis exitosa, para evitar el intervencionismo coronario percutáneo

precoz durante el período protrombótico tras la fibrinólisis y minimizar el riesgo de reoclusión.

Tabla 1. Coronariografía durante la hospitalización tras la fibrinólisis y en los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión. Adaptada de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo del IAMCEST (2008).

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
Evidencia de fibrinólisis fallida o éxito dudoso: inmediata	IIa	B
Isquemia recurrente, reoclusión tras fibrinólisis fallida: inmediata	I	B
Evidencia de fibrinólisis exitosa: 3-24 horas después de la fibrinólisis	IIa	A
Pacientes inestables que no han recibido fibrinólisis: inmediata	I	C
Pacientes estables que no han recibido tratamiento de reperfusión: antes del alta	IIb	C

#### **IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

Los cambios terapéuticos que se han producido a lo largo de los últimos veinte años, especialmente la aplicación de la terapia de reperfusión (fibrinólisis y angioplastia primaria) se asocian a un beneficio en el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes ancianos con IAMCEST.

## **V. OBJETIVOS.**

Los objetivos de este trabajo son:

1. Describir los cambios en el tiempo en el tratamiento y en el pronóstico de los ancianos con IAMCEST.
2. Determinar el impacto que la introducción y la expansión del uso de la reperfusión coronaria y sus tipos (fibrinólisis y angioplastia primaria) ha tenido en la evolución del pronóstico de estos pacientes.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Desde Octubre de 1988 hasta Diciembre de 2008, se registraron de manera consecutiva todos los pacientes  $\geq 75$  años con un primer IAMCEST que ingresaron en la Unidad Coronaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se llevó a cabo:

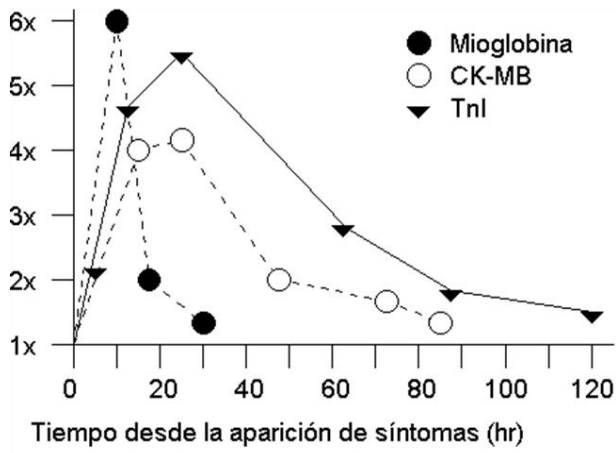
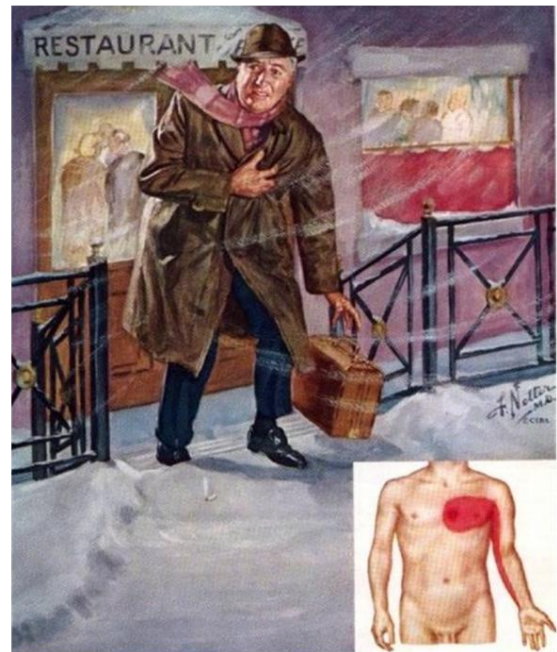
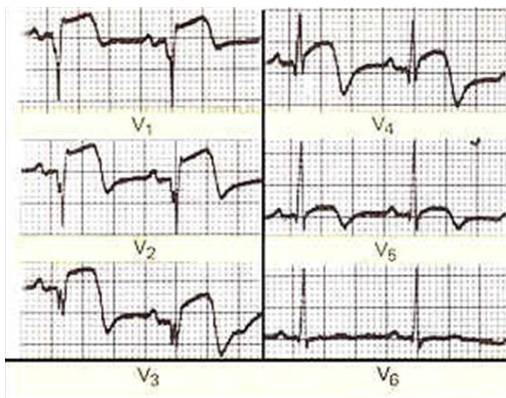
1. La inclusión retrospectiva de todos los pacientes  $\geq 75$  años ingresados en la UC por un IAM con elevación del segmento ST entre el 1 de Octubre de 1988 y el 31 de Diciembre de 2008. La identificación se llevó a cabo a través de los listados hospitalarios de los ingresos en la UC durante dicho período.
2. La recogida de las características basales de todos los pacientes (datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, incluida la presencia de enfermedad cardiovascular previa), las intervenciones diagnósticas y terapéuticas realizadas, la estancia hospitalaria, las complicaciones hospitalarias y el tratamiento al alta.
3. El seguimiento vital y de eventos mayores (hospitalización por IAM, IC y otras enfermedades no cardíacas) mediante la revisión de la base de datos administrativa, de las historias clínicas y a través de seguimiento telefónico en aquellos sin evidencia de fallecimiento.

**Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los pacientes de 75 o más años que ingresaron en nuestra UC con un primer IAMCEST.

Se diagnosticó IAMCEST en los pacientes que presentaban un ECG con elevación del ST de más de 1 mm (0.1 mV) en dos o más derivaciones contiguas o bloqueo completo de rama izquierda no conocido previamente acompañado de:

- síntomas compatibles con IAM que duraban más de 30 minutos y/o
- elevación de marcadores de daño miocárdico (CPK y troponina T) por encima del 99% del valor de referencia de nuestro laboratorio.



**Criterios de exclusión:**

Se excluyeron todos los pacientes que ingresaron inicialmente en otro servicio diferente a la UC, como fue la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital, el servicio de Geriátría y la propia planta de Cardiología y aquellos pacientes que debido a sus comorbilidades, estatus funcional, fragilidad, etc, no fueron considerados, a juicio del médico responsable, como pacientes candidatos a recibir un tratamiento invasivo.

**Variables.**

Los datos se obtuvieron mediante el estudio y análisis de la historia clínica, exploración física, estudios seriados de laboratorio, radiografía de tórax, electrocardiogramas, estudios ecocardiográficos, hemodinámicos, angiográficos e isotópicos. Las variables analizadas fueron:

1) ANTECEDENTES PERSONALES:

Se computaron aquellos antecedentes clínicos que eran conocidos previamente a su ingreso hospitalario clasificatorio, y eran referidos por el paciente o su familia:

- a) Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo (en los últimos 12 meses antes del infarto) y dislipemia.
  
- b) Antecedentes de enfermedad cardiovascular: angina de pecho (presente al menos dos semanas previas al infarto agudo de miocardio), insuficiencia cardíaca, ACV y enfermedad vascular arterial periférica.

2) CARACTERÍSTICAS DEL INFARTO:

a) Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UC. Esta variable fue codificada de dos modos, como variable continua y como variable ordinal en intervalos (0 - 6 horas; 6,1 - 12 horas; 12,1 - 24 horas; > 24 horas).

b) Presentación electrocardiográfica del infarto: localización del IAM (anterior, inferior, posterior, lateral o indeterminado).

c) Clase de Killip en el momento del ingreso.

d) Valores máximos de CPK y Troponina T obtenidos de la seriación analítica realizada durante las primeras 48 horas del ingreso.

3) PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS:

a) Ecocardiograma: Se analizaron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), el volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTDVI), la presencia y el grado de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y de insuficiencia mitral (IM). Estas variables fueron codificadas como variables ordinales (tabla 2). En los infartos de localización inferior se estudió la presencia de alteraciones de la contracción segmentaria o de dilatación ventricular derecha.

Tabla 2. Codificación de las variables ecocardiográficas.

Variables	0	1	2	3
<b>FEVI</b>	> 50% Normal	41 - 50 % Ligeramente deprimida	31 - 40 % Moderadamente deprimida	≤ 30 % Severamente deprimida
<b>VTDVI</b>	Normal	Ligeramente aumentado	Moderadamente aumentado	Severamente aumentado
<b>HVI</b>	< 12 mm Ausente	12 - 14 mm Ligera	14,1 - 16 mm Moderada	> 16 mm Severa
<b>IM</b>	Ausente	Ligera	Moderada	Severa

b) Ergometría convencional: Se estudió la frecuencia de realización así como la aparición de criterios de positividad clínica o eléctrica.

c) Coronariografía: Número de arterias coronarias afectadas (con lesiones que produjeran estenosis  $\geq 70\%$  de la luz del vaso).

d) Tests de detección de isquemia: Ecocardiograma de estrés con dobutamina o dipiridamol o estudios de perfusión cardíaca mediante gammagrafía con talio durante el esfuerzo o perfusión con dipiridamol. Se definió la positividad clínica, eléctrica, ecocardiográfica o isotópica.

#### 4) PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS:

Se codificó el tratamiento farmacológico empleado durante su estancia hospitalaria en los siguientes grupos: ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, heparina (intravenosa o subcutánea), fibrinolíticos (estreptoquinasa, rtPA, o APSAC), fármacos inotrópicos (noradrenalina, dopamina y dobutamina),  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores del enzima de conversión de angiotensina, antagonistas del calcio, nitroglicerina intravenosa, nitratos (por vía oral o transdérmica), digoxina, diuréticos (por vía oral o intravenosa), y antiarrítmicos (por vía oral o intravenosa).

Se evaluó el empleo de los siguientes procedimientos no farmacológicos: marcapasos transitorio percutáneo, pericardiocentesis, balón de contrapulsación intraaórtico, intubación orotraqueal, angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía cardíaca (de revascularización coronaria o de reparación de complicaciones mecánicas cardíacas).

#### 5) EVOLUCIÓN CLÍNICA HOSPITALARIA:

Se analizaron: duración del ingreso, complicaciones totales, complicaciones mayores, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, trastornos del ritmo —bloqueo auriculo-ventricular (AV) completo, arritmias supraventriculares, taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular—, complicaciones mecánicas (rotura cardíaca [de pared libre o del septo interventricular], insuficiencia mitral aguda), reinfarto, angina postinfarto y complicaciones no cardíacas: infección, hemorragia, síndrome confusional agudo, etc.

Se definió *shock cardiogénico* desde un punto de vista clínico como la presencia de hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg) persistente pese a la

expansión de volumen intravascular y acompañado de síntomas o signos de hipoperfusión periférica como palidez y frialdad cutánea, obnubilación y oliguria.

La variable *complicación mayor* fue definida como la presencia de al menos uno de los siguientes eventos: edema pulmonar, shock cardiogénico, complicaciones mecánicas, taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular, bloqueo AV completo, reinfarto o complicaciones no cardíacas potencialmente letales.

## 6) MORTALIDAD HOSPITALARIA

Se estudió la incidencia, cronología y el mecanismo de la muerte así como los factores predictores.

### **Manejo de los pacientes.**

Dado que el carácter del estudio es observacional, no se pretendió en ningún momento indicar o modificar las decisiones diagnósticas o terapéuticas de los médicos responsables del cuidado de los pacientes. Sin embargo, existen algunas rutinas que, con excepciones individuales, se puede afirmar que afectaron a la práctica totalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó, en el momento de ser ingresados en la UC un electrocardiograma de 16 derivaciones que incluía las 12 derivaciones convencionales, V3 y V4 derechas (V3R y V4R), V7 y V8 y una analítica con un estudio bioquímico, un hemograma completo y un estudio de coagulación basal. Posteriormente, se realizaron extracciones sanguíneas seriadas cada 6 horas para evaluar los niveles de CPK y Troponina T durante 48 horas. Desde el punto de vista

terapéutico, las únicas medidas que pueden afirmarse como generales fueron la utilización de cloruro mórfico, nitroglicerina, ácido acetilsalicílico (AAS) y en segunda década de nuestro estudio, clopidogrel, en todos aquellos pacientes que no presentaron contraindicaciones. Las decisiones terapéuticas fueron tomadas por el médico responsable del paciente, de manera individualizada, en base a la evidencia científica de cada época del estudio, a los protocolos internos del servicio y a las comorbilidades y deseos del propio paciente.

### **Análisis estadístico.**

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando SPSS, versión 15.0. La distribución de variables continuas fue analizada mediante el análisis de Shapiro-Wilks. En las variables que no se ajustaban a una distribución normal se describieron la mediana y los percentiles 25 y 75. En las variables cualitativas se expresaron el número de casos (n) y el porcentaje sobre el total de casos válidos. Para la comparación de variables continuas se utilizó análisis de t de *Student* para medidas independientes o la prueba U de *Mann-Whitney*. Para determinar la significación de las diferencias entre las proporciones de las variables cualitativas se emplearon las pruebas de  $\chi^2$  y la prueba de asociación lineal de *Mantel-Haenszel* para las variables ordinales.

Las probabilidades de todos los análisis univariados se realizaron utilizando dos colas. Se consideraron significativas aquellas probabilidades (p) cuyo valor era  $\leq 0,05$ .

Realizamos un **análisis de tendencias**, agrupando a los pacientes en cuatro grupos, por lustros:

- Grupo 1: incluyó 280 pacientes, los ingresados entre 1988 y 1993.
- Grupo 2: incluyó 363 pacientes, los ingresados entre 1994 y 1998.
- Grupo 3: incluyó 356 pacientes, los ingresados entre 1999 y 2003.

- Grupo 4: incluyó 394 pacientes, los ingresados entre 2004 y 2008.

Evaluamos si a lo largo del tiempo existían diferencias en el perfil clínico de estos pacientes (edad, factores de riesgo cardiovascular, historia de enfermedad cardiovascular previa, etc), en las características del infarto (localización, FEVI, número de arterias afectadas), en el tratamiento recibido y en el pronóstico a corto y largo plazo. Las tendencias temporales en las características clínicas de la población estudiada, los tratamientos recibidos y su evolución se evaluaron mediante el test de  $\chi^2$ .

Realizamos un **análisis de la supervivencia** mediante una regresión de Cox para valorar el impacto sobre el pronóstico del tipo de reperfusión. Analizamos el efecto de la reperfusión de manera global y el efecto de los distintos tipos de reperfusión sobre la mortalidad. Además, comparamos ambos tipos de reperfusión, para ver si existían diferencias entre sí.

Posteriormente, llevamos a cabo un **análisis de sensibilidad**, con los pacientes que eran candidatos ideales para la reperfusión. Para este análisis, excluimos a los pacientes que acudían con un retraso de más de 24 horas y a aquellos que presentaban shock cardiogénico en el momento del ingreso. Hicimos esta exclusión porque se sabe que la presencia de shock cardiogénico en el contexto del IAMCEST es el predictor más importante de mortalidad. Así, el estudio SHOCK<sup>95</sup> demostraba una mortalidad a 6 meses del 50% en el grupo asignado a revascularización precoz. En un subestudio del SHOCK con un seguimiento a largo plazo en ancianos de 75 o más años la mortalidad a un año fue del 79%<sup>96</sup>. Por este motivo, nos pareció metodológicamente correcto, eliminar del análisis estos pacientes de tan alta mortalidad, para no inducir un factor de confusión a la hora de evaluar el efecto de la reperfusión sobre la mortalidad.

Repetimos el **análisis de tendencias** en esta subpoblación, para evaluar si existían diferencias en el perfil clínico de estos pacientes, en las características del infarto, en el tratamiento recibido y en el pronóstico a corto y largo plazo.

Finalmente, efectuamos un **análisis multivariante** para evaluar si la reperfusión tenía un valor predictivo independiente sobre el pronóstico o si por el contrario, éste estaba condicionado por las variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con la mortalidad hospitalaria en los análisis univariados correspondientes (como los factores de riesgo, la localización del infarto, las horas de retraso al acudir al hospital, etc).

Realizamos un **seguimiento** clínico a todos los pacientes incluidos en el estudio a lo largo de 20 años, utilizando para ello las historias clínicas y de manera telefónica, registrando los eventos posteriores al alta. El seguimiento finalizó en Diciembre de 2011.

## VII. RESULTADOS.

### 1. Descripción global.

#### 1.1. Características basales.

Se incluyeron un total de 1393 pacientes a lo largo de 20 años, entre Octubre de 1988 y Diciembre de 2008.

Encontramos una tendencia creciente inicial en el número de ingresos, incrementándose el número de pacientes  $\geq 75$  años con un primer IAMCEST que ingresan en nuestra UC en los primeros diez años (1988-1998), manteniéndose posteriormente estable y con tendencia decreciente en los últimos años (figura 2).

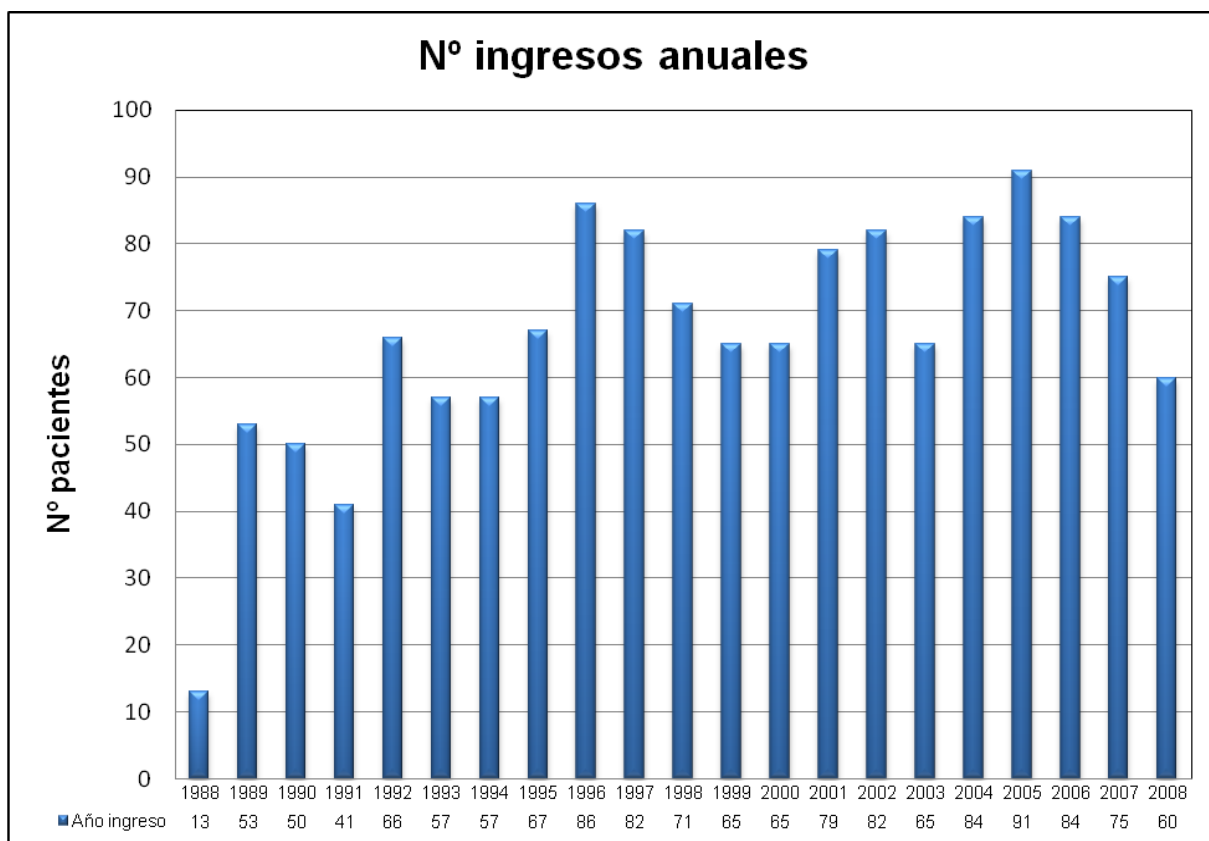


Figura 2. Número de ingresos anuales.

De nuestra cohorte de 1393 pacientes, 683 (el 49%) eran varones y 710 (el 51%) mujeres (figura 3).

La edad media al ingreso era de  $80,7 \pm 4,7$  años, siendo los límites de edad 75 y 96 años, respectivamente.

En cuanto a la presencia de *factores de riesgo cardiovascular* (FRCV), el 59,4% eran hipertensos, el 28,1% dislipémicos, el 31,4% diabéticos, y el 21,2% fumadores. El 33,9% tenían *antecedentes cardiovasculares*: el 17,4% angina de pecho, el 4,3% insuficiencia cardíaca, el 9,9% accidente cerebrovascular y el 10,6% enfermedad vascular periférica (figura 4).

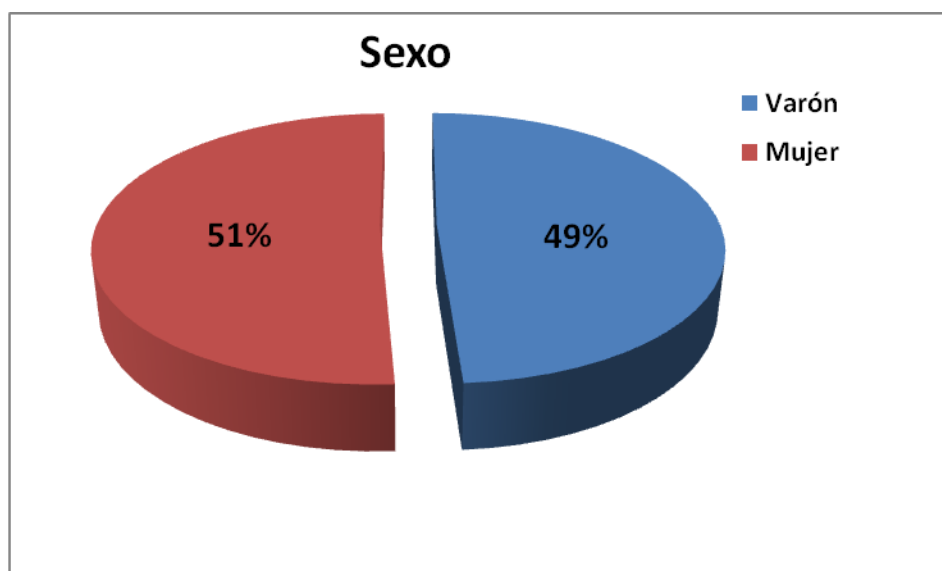


Figura 3. Distribución por sexo de los pacientes.

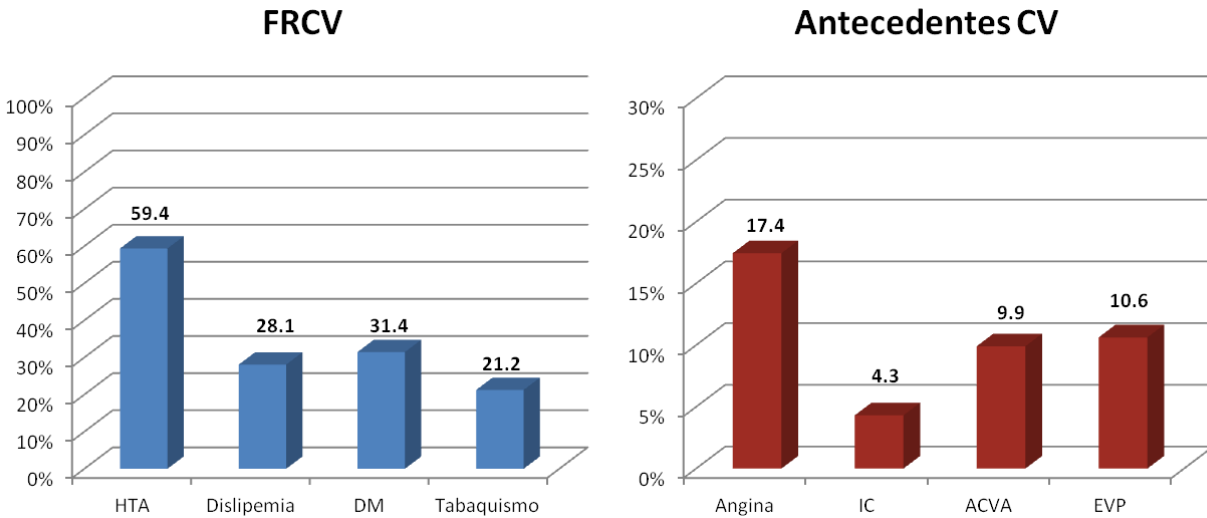


Figura 4. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de antecedentes cardiovasculares.

### 1.2. Presentación del IAM.

El 64,7% de los pacientes acudió a Urgencias en las primeras 6 horas desde el inicio de la sintomatología, el 12,8% entre las 6 y 12 horas, el 10,7% entre las 12 y 24 horas y el 11,8 % acudió al hospital con más de 24 horas de retraso (figura 5).

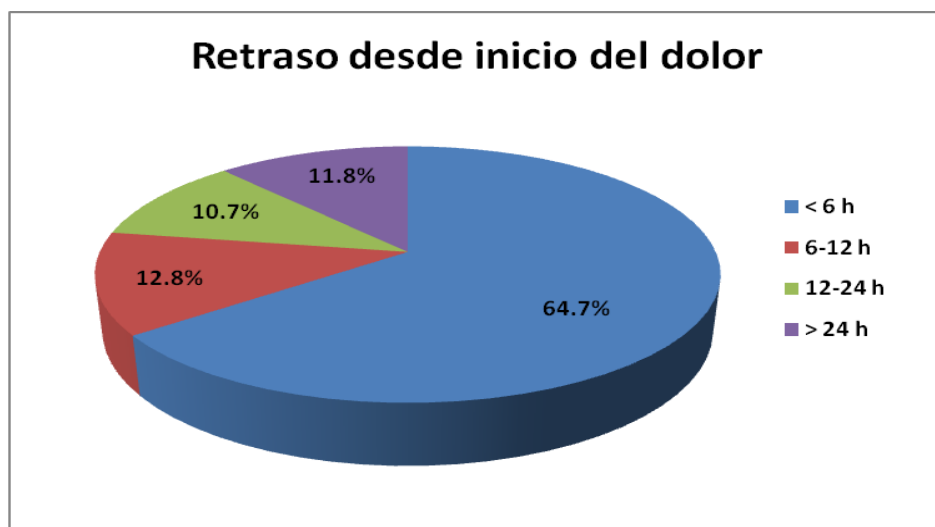


Figura 5. Retraso desde el inicio del dolor hasta que acuden al hospital.

El síntoma más frecuente por el que consultaron fue dolor torácico (1129 pacientes), siendo otros motivos de consulta frecuentes, la disnea, en 71 pacientes, dolor en otras localizaciones (interescapular, epigástrico, en cuello, etc), malestar general, obnubilación, síncope y presíncope,

En cuanto a la localización del IAM, en el 46,7% de los pacientes era inferior, en el 40% anterior, en el 3,3% posterior, en el 3,5% lateral y en el 6,5% indeterminado por presentar bloqueo completo de rama izquierda o ritmo de marcapasos (figura 6).

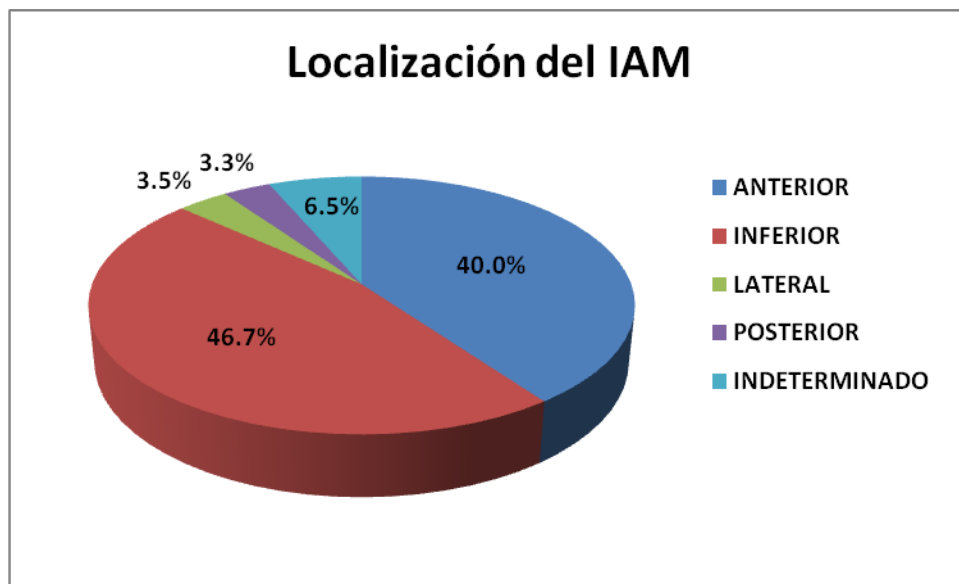


Figura 6. Localización del infarto.

La clase de Killip al ingreso era I en el 70,3% de los casos, II en el 16,1%, III en el 6,8% y IV en el 6,8% (figura 7). A lo largo del ingreso, 236 pacientes, el 17% del total, desarrollaron shock cardiogénico (Killip IV).

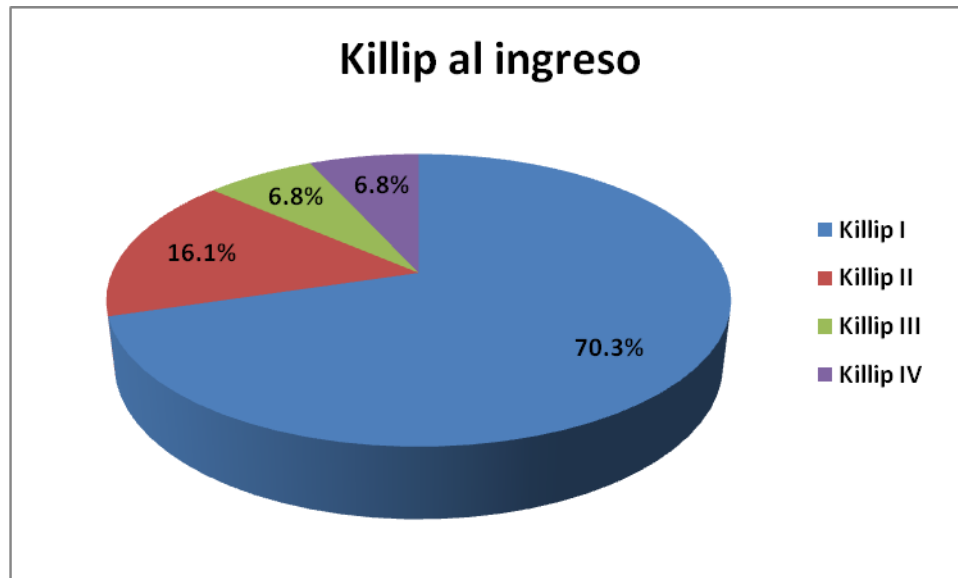


Figura 7. Clase de Killip al ingreso.

### 1.3. Evolución hospitalaria.

#### 1.3.1. Pruebas diagnósticas.

Se realizó estudio ecocardiográfico al 92,8% de los pacientes, encontrándose una fracción de eyección del ventrículo izquierdo severamente deprimida ( $\leq 30\%$ ) en el 21,8% de los pacientes, moderadamente deprimida (31-40%) en el 19,3%, ligeramente deprimida (41-50%) en el 25% y conservada ( $>51\%$ ) en el 33,9% (figura 8).

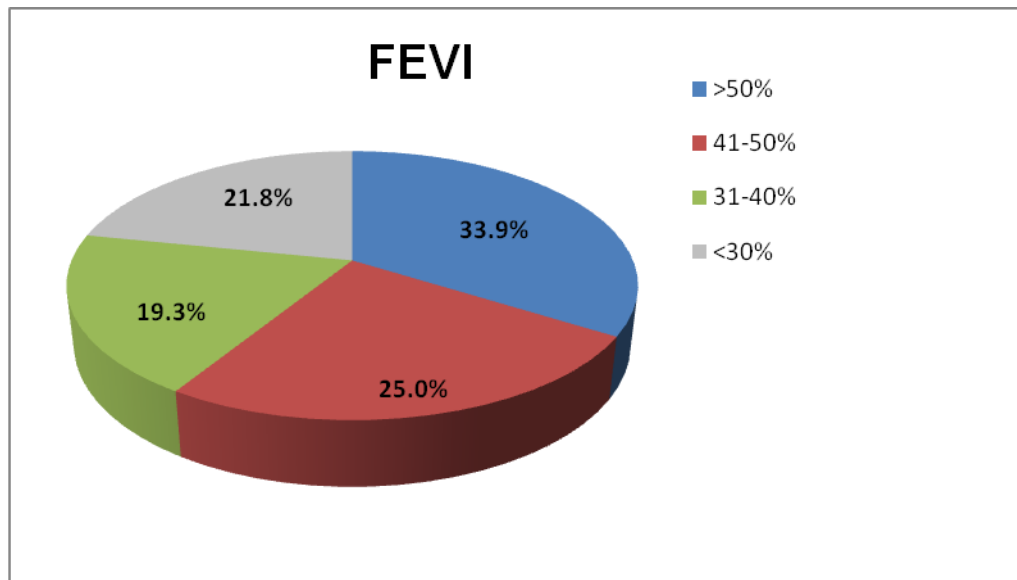


Figura 8. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía.

### 1.3.2. Complicaciones.

El 74,4% de los pacientes presentaron alguna complicación durante el ingreso, siendo las más frecuentes:

- Taquicardias: fibrilación ventricular en 82 pacientes (5,9%), fundamentalmente en las primeras 48 horas post-infarto, taquicardia ventricular en 90 pacientes (6,5%) y fibrilación auricular en 241 pacientes (17,3%). En todos los casos se resolvieron espontáneamente o mediante cardioversión farmacológica o eléctrica.

- Bloqueo aurículo-ventricular completo: en el 10,7% de los casos.

- Complicaciones mecánicas: 83 pacientes (el 6%) sufrieron una rotura cardíaca, que fue letal en el 100% de los casos, 20 (el 1,4%) una comunicación interventricular y 13 (el 0,9%) insuficiencia mitral aguda.

- Infecciones: 188 pacientes (13,5%) sufrieron infecciones de origen respiratorio, muchas de ellas asociadas a ventilación mecánica e infecciones del tracto urinario, que se resolvieron en su mayoría con antibioterapia.

- Insuficiencia renal aguda: definida como el aumento de la creatinina sérica  $> 0,5$  mmol/dL respecto a los valores iniciales, en el 20,2% de los pacientes.

- Síndrome confusional agudo: en el 15,8% de los casos.

- Otras complicaciones fueron: reinfarto en el 4,3%, angina post-infarto en el 11,5%, accidente cerebrovascular en el 2,9%, hemorragias mayores en el 1,7% y tromboembolismo pulmonar en el 0,3%.

#### 1.4. Tratamiento.

##### 1.4.1. Tratamiento de reperfusión.

Se realizó **reperfusión** en 733 pacientes (el 52,6% del total), de los cuales 259 (35,3%) recibieron fibrinólisis y 474 (el 64,7% del total) angioplastia primaria (figura 9).

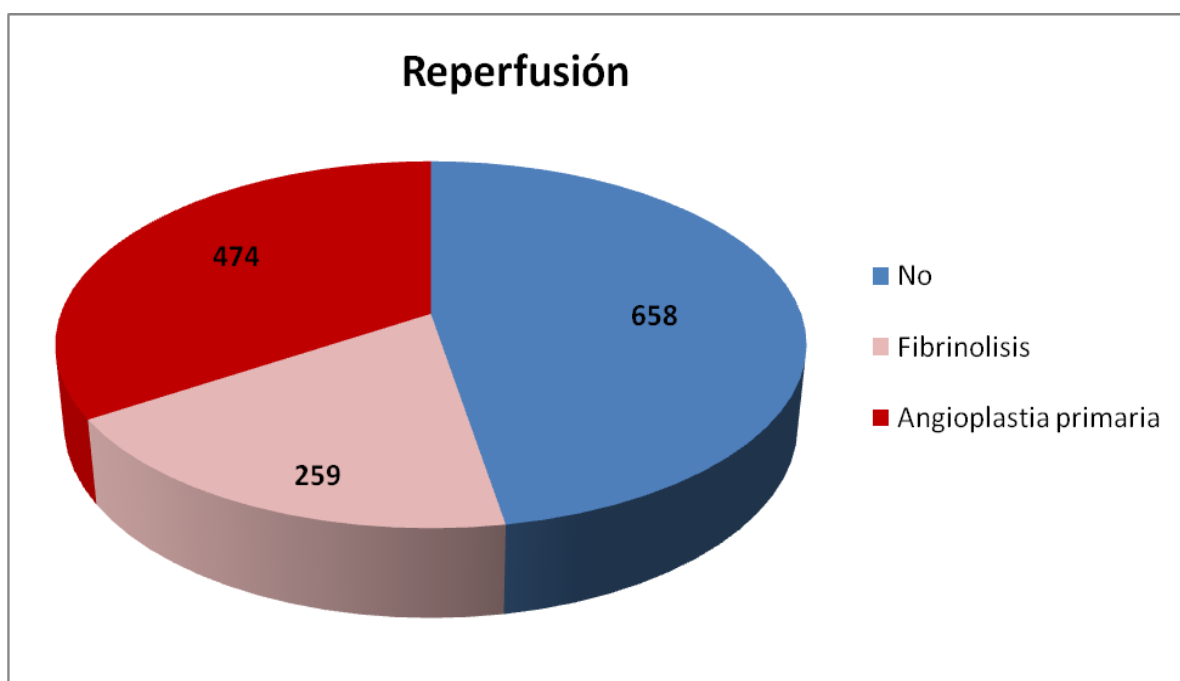


Figura 9. Tratamiento de reperfusión recibido.

Entre los pacientes que recibieron fibrinólisis como terapia de reperfusión, el fibrinolítico más usado fue el activador del plasminógeno tisular (rtPA) en el 45,6% de los casos, seguido del tenecteplase (TNK) en el 33% y la estreptoquinasa en el 19,2%.

De los 660 pacientes (47,4% del total) que no recibieron tratamiento de reperfusión urgente, en 247 (el 37,4%) se realizó una **prueba de detección de isquemia** (ergometría en 125, ecocardiograma de estrés en 85 y prueba isotópica en 36 pacientes).

En el 31,7% de los pacientes se realizó una **coronariografía** no urgente durante el ingreso, siendo exitosa en el 89,4% de los casos. El motivo de realizarla fue por presentar reinfarto o angina post-infarto, tras objetivarse una prueba de detección de isquemia positiva, como parte del estudio y tratamiento o bien con intención de completar la revascularización del resto de arterias coronarias enfermas, mediante un segundo procedimiento intervencionista percutáneo.

En cuanto a la presencia de enfermedad coronaria, el 2,6% no presentaba enfermedad coronaria significativa (probablemente por tratarse de infartos autorreperfundidos), el 40% tenía enfermedad coronaria de un vaso principal, el 31,4% presentaba dos arterias enfermas y el 25,9% tenía enfermedad coronaria de tres vasos principales.

Los **stents** que se emplearon en la fase aguda del infarto fueron fundamentalmente metálicos, utilizándose únicamente un 12,2% de stents fármaco-activos en el momento de la angioplastia primaria. El número medio de stents que se colocaron en los pacientes que fueron sometidos a intervencionismo percutáneo fue de  $2 \pm 1,6$ .

### 1.4.2. Tratamiento farmacológico.

Recibieron aspirina el 92,7% de los pacientes, clopidogrel el 21,8%, heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) el 76,5%, nitroglicerina intravenosa el 69,1%,  $\beta$ -bloqueantes el 47,6 % (el 7,7% intravenosos), IECA el 62%, diuréticos el 41,4%, nitratos el 38%, estatinas el 30,9%, antiarrítmicos el 16%, antagonistas del calcio el 20,5%, digoxina el 14,5% y fármacos inotrópicos el 24,6% (figura 10).

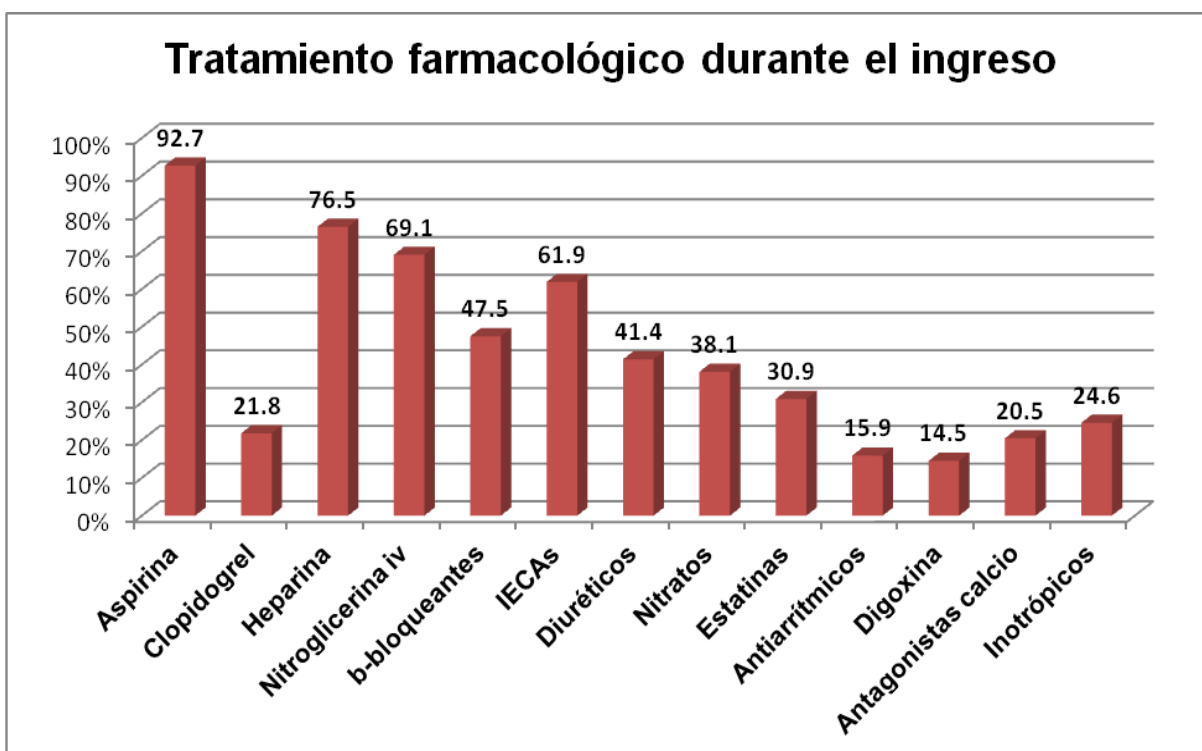


Figura 10. Tratamiento farmacológico recibido.

### 1.4.3. Otros tratamientos.

Se implantó un **balón de contrapulsación intraaórtico** en 22 pacientes y 35 precisaron soporte ventilatorio mediante **intubación orotraqueal** (el 2%) o **ventilación mecánica no invasiva** (el 0,5%).

El 9% de los pacientes, un total de 126, precisaron un **marcapasos** transitorio, de los cuales 17 requirieron uno definitivo, por trastornos del ritmo persistentes.

Realizamos una **pericardiocentesis** urgente en 45 pacientes (3,2%), en la mayoría de los casos por taponamiento cardíaco en el seno de una rotura cardíaca.

Sólo 21 pacientes (un 1,5%) fueron remitidos a cirugía de revascularización coronaria, realizándose en la mayoría de los casos tres **bypasses**.

### **1.5. Situación al alta.**

#### **1.5.1. Mortalidad.**

La mediana de estancia hospitalaria fue de 10 días (RIQ 0-199).

La mortalidad durante el ingreso fue del 24,8%. De los 346 pacientes que fallecieron durante el ingreso, el 30,1% (104 pacientes) lo hicieron de forma precoz, es decir, en las primeras 24 horas del ingreso y un 78% (270 pacientes) en la primera semana del ingreso.

Las causa del fallecimiento fue cardíaca (reinfarto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o parada cardíaca) en el 65,3% de los pacientes, no cardíaca en el 27,2 % (neumonía, insuficiencia renal, sepsis, ictus, etc) y desconocida en el 7,5% de los casos.

### 1.5.2. Tratamiento farmacológico.

Al alta, se prescribió aspirina en el 88,5%, clopidogrel en el 26,7%, anticoagulación oral en el 11,5%, IECA en el 60,4%,  $\beta$ -bloqueantes en el 48,4%, estatinas en el 28,2%, antagonistas del calcio en el 17,6%, nitratos en el 30%, diuréticos en el 17,7%, digoxina en el 6,4%, antiarrítmicos en el 2,7%, insulina en el 9,5% y antidiabéticos orales en el 11% (figura 11).

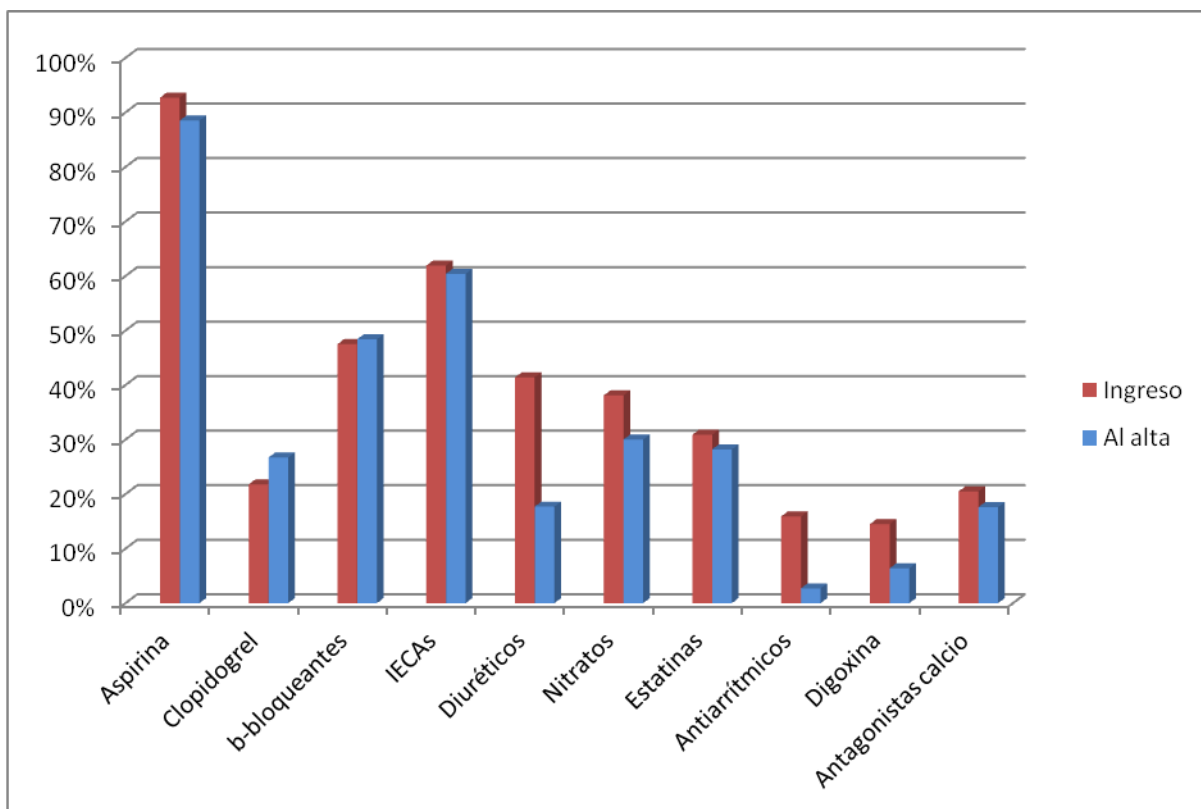


Figura 11. Tratamiento farmacológico recibido durante el ingreso y al alta.

### 1.6. Seguimiento.

Realizamos un seguimiento telefónico y mediante la revisión de las historias clínicas, siendo la media del tiempo de seguimiento de  $5,2 \pm 3,9$  años y el seguimiento completo en el 91,4% de los pacientes.

La supervivencia a 30 días fue de 61,7%, a 1 año de 59,3% y a 5 años de 46,4% (figura 12).

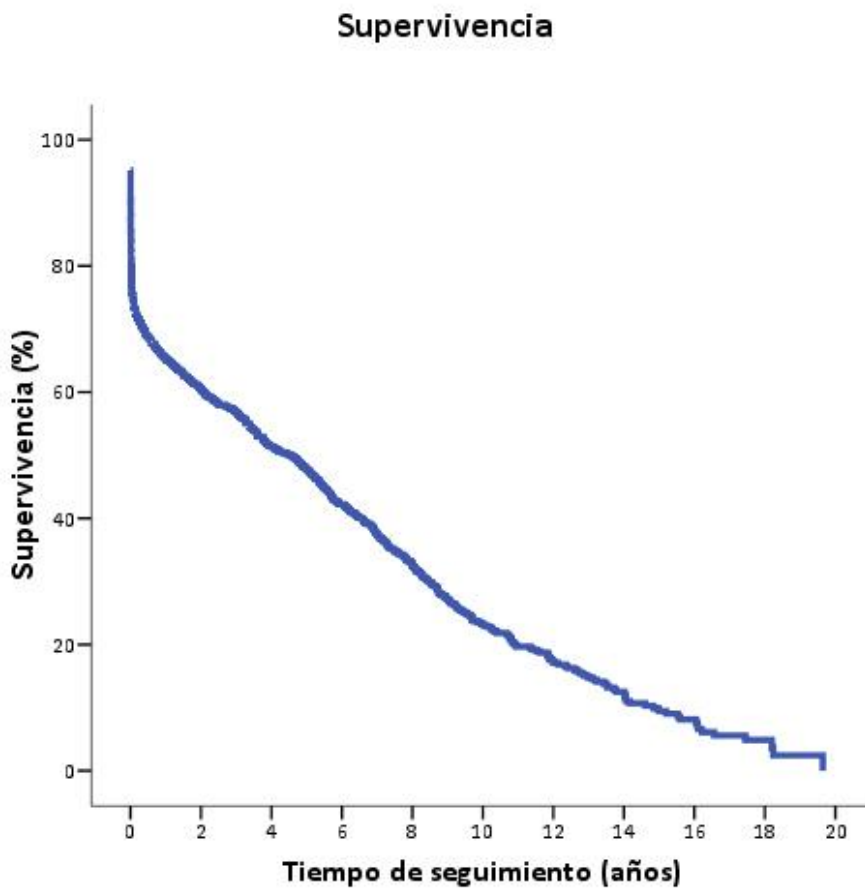


Figura 12. Curva de supervivencia.

## 2. Análisis de tendencias en el tiempo.

Realizamos un análisis de tendencias en el tiempo. Para ello, hicimos una estratificación por períodos de tiempo de acuerdo al año de ingreso (1988-1993, 1994-1998, 1999-2003, 2004-2008), para estudiar si existían diferencias en las características basales y clínicas de los pacientes, en el tratamiento médico y de reperfusión recibidos y en la mortalidad a 30 días, a un año y a 5 años en los diferentes períodos de tiempo analizados.

En cuanto a los FRCV, hay que destacar un aumento a lo largo de los años de la prevalencia de HTA y dislipemia, permaneciendo estable el porcentaje de pacientes diabéticos. No encontramos diferencias en el sexo de nuestros pacientes a lo largo del tiempo, manteniéndose el percentil de mujeres en torno al 50%. La edad media, que se aproximó a los 80 años, osciló en un año de diferencia entre los distintos períodos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, aunque no siguió una tendencia lineal. Disminuyó de manera lineal la prevalencia de antecedentes cardiovasculares, es decir, la presencia de angina, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica previas. (Tabla 3).

Tabla 3. Características basales de los pacientes en los 4 períodos de tiempo estudiados.

Características basales N, (%)	1988-1993 N=280 (20,1%)	1994-1998 N=363 (26,1%)	1999-2003 N=356 (25,6%)	2004-2008 N=394 (28,2%)	P
Edad	79,9	81	80,9	80,9	0,037
Mujeres	148 (52,9)	189 (52,1)	172 (48,3)	201 (51)	0,067
<b>FRCV</b>	<b>217 (77,8)</b>	<b>294 (81)</b>	<b>311 (87,6)</b>	<b>347 (88,1)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
HTA	133 (47,8)	192 (53)	223 (62,8)	279 (71)	<b>&lt; 0,001</b>
Dislipemia	60 (21,5)	91 (25,1)	109 (30,7)	131 (33,3)	<b>0,003</b>
DM	92 (33)	113 (31,2)	118 (33,2)	115 (29,3)	0,636
Tabaquismo	60 (21,5)	63 (17,4)	92 (25,9)	81 (20,6)	0,046
<b>Antecedentes CV</b>	<b>111 (39,9)</b>	<b>168 (46,3)</b>	<b>98 (27,7)</b>	<b>93 (23,7)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Angina	65 (23,3)	96 (26,4)	50 (14,1)	32 (8,1)	<b>&lt; 0,001</b>
IC	16 (5,7)	22 (6,1)	9 (2,5)	13 (3,3)	0,051
ACVA	18 (6,5)	52 (14,3)	30 (8,5)	38 (9,6)	<b>0,006</b>
EVP	33 (11,8)	52 (14,3)	25 (7)	38 (9,6)	0,013

Existía una diferencia de edad máxima de un año entre los cuatro períodos de tiempo estudiados, que no siguió una tendencia lineal (figura 13).

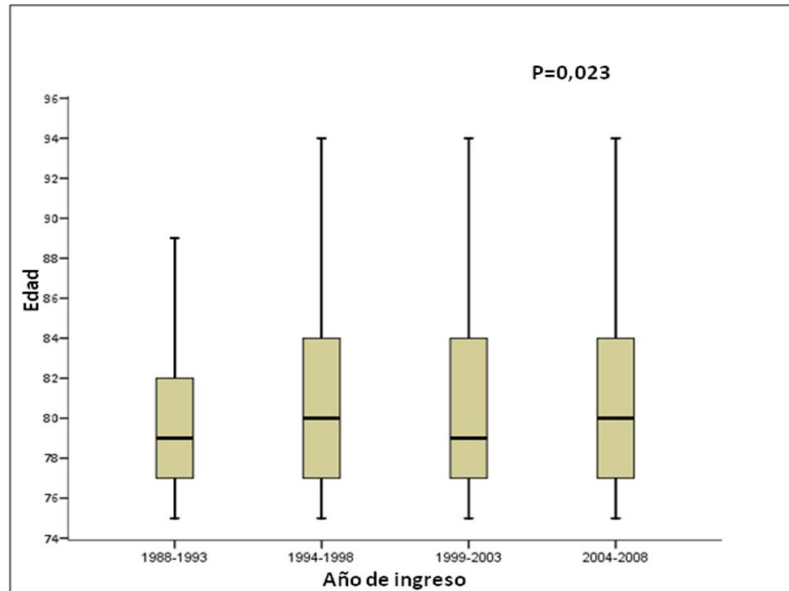


Figura 13. Edad en los cuatro períodos estudiados.

La glucemia al ingreso de nuestros pacientes disminuyó de manera significativa y lineal a lo largo del tiempo (figura 14).

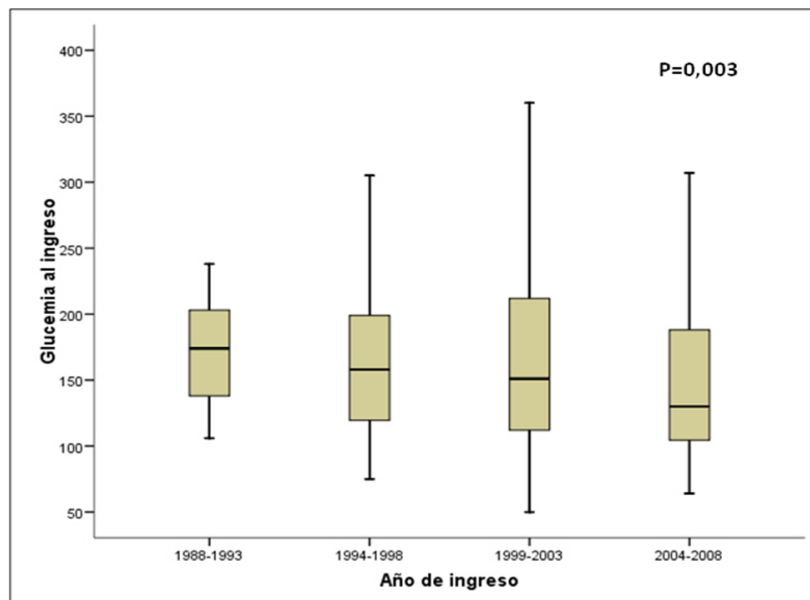


Figura 14. Glucemia al ingreso en los cuatro períodos estudiados.

En cuanto a las horas de retraso con las que acuden los enfermos al hospital, encontramos una tendencia lineal significativa, acudiendo cada vez más pronto y por lo tanto con menos retraso desde el inicio de los síntomas (figura 15).

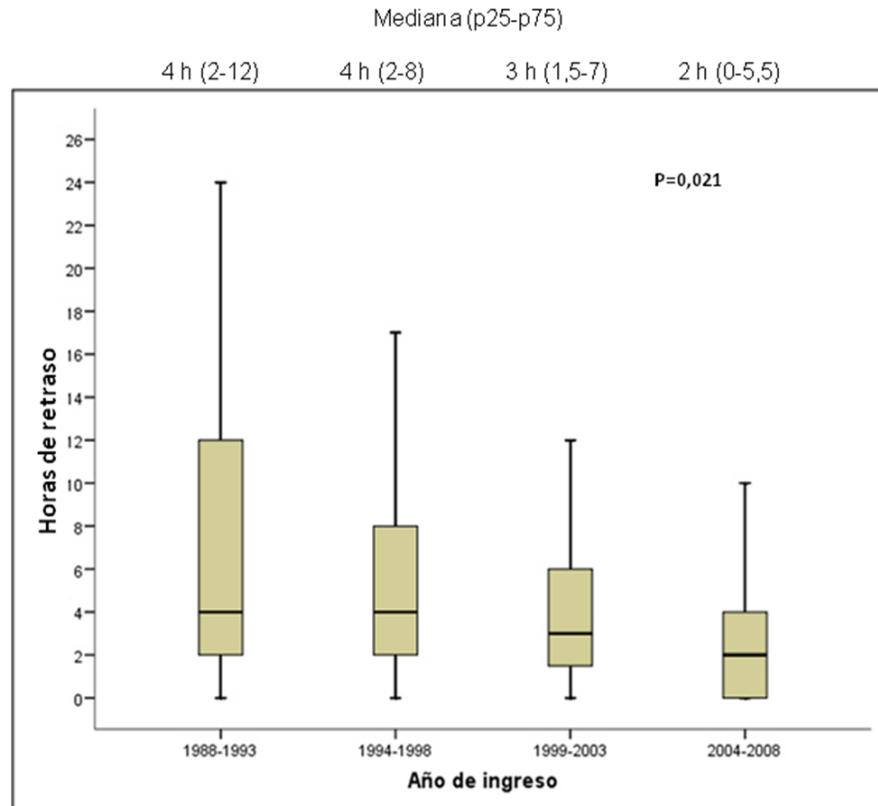


Figura 15. Horas desde el inicio de los síntomas en los cuatro períodos estudiados.

Los días de hospitalización de nuestros pacientes van disminuyendo a lo largo de los distintos períodos estudiados (figura 16).

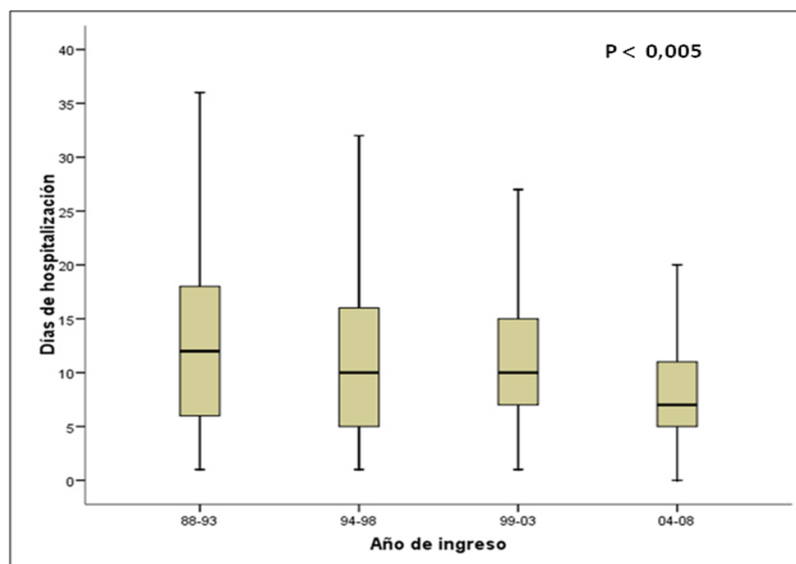


Figura 16. Días de hospitalización en los cuatro períodos estudiados.

Cuando analizamos las características clínicas de nuestros pacientes a lo largo de las dos décadas estudiadas, no encontramos diferencias significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en la localización del infarto ni en el número de arterias coronarias enfermas. Lo más destacable es que encontramos diferencias en la clase de Killip al ingreso, siendo durante la segunda década estudiada más prevalentes los pacientes que ingresaron en clase Killip I con respecto a los años anteriores y en cambio, menos frecuentes los pacientes que presentaron clase de Killip III y IV en el momento del ingreso (tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes en los cuatro períodos de tiempo estudiados.

Características clínicas N, (%)	1988-1993 N=280 (20,1%)	1994-1998 N=363 (26,1%)	1999-2003 N=356 (25,6%)	2004-2008 N=394 (28,2%)	P
<b>Clase de Killip</b>					
I	183 (65,8)	236 (65)	254 (73,2)	186 (79,5)	< 0,001
II	47 (16,9)	56 (15,4)	57 (16,4)	37 (15,8)	
III	27 (9,7)	27 (7,4)	20 (5,8)	9 (3,8)	
IV	21 (7,6)	44 (12,1)	16 (4,6)	2 (0,9)	
<b>Localización del IAM</b>					
Anterior	113 (40,4)	149 (41)	137 (38,5)	158 (40,2)	0,020
Inferior	124 (44,3)	161 (44,4)	171 (48)	194 (49,4)	
Lateral	6 (2,1)	10 (2,8)	13 (3,7)	20 (5,1)	
Posterior	16 (5,7)	12 (3,3)	14 (3,9)	4 (1)	
Indeterminado	21 (7,5)	31 (8,5)	21 (5,9)	17 (4,3)	
<b>Número de vasos</b>					
0	1 (2,2)	0 (0)	10 (4,3)	9 (2,8)	0,102
1	16 (34,8)	73 (44,8)	94 (40,7)	121 (37,8)	
2	11 (23,9)	51 (31,3)	66 (28,6)	111 (34,7)	
3	18 (39,1)	39 (23,9)	61 (26,4)	79 (24,7)	
<b>FEVI</b>					
Normal (>50%)	82 (36,9)	117 (35,7)	120 (35,6)	107 (28,8)	0,465
Ligeramente deprimida (41-50%)	57 (25,7)	73 (22,3)	80 (23,7)	104 (28,0)	
Moderadamente deprimida (31-40%)	43 (19,4)	65 (19,8)	66 (19,6)	69 (18,6)	

A lo largo del tiempo, se redujo de manera significativa el desarrollo de shock cardiogénico y las complicaciones mecánicas también tendieron a disminuir, de la misma manera que la presencia de bloqueo aurículo-ventricular completo. No se observaron cambios clínicamente relevantes en cuanto a la prevalencia de arritmias (tabla 5).

Tabla 5. Complicaciones en los cuatro períodos de tiempo estudiados.

Complicaciones N, (%)	1988-1993 N=280 (20,1%)	1994-1998 N=363 (26,1%)	1999-2003 N=356 (25,6%)	2004-2008 N=394 (28,2%)	P	
Shock cardiogénico	48 (17,2)	83 (22,9)	60 (16,9)	45 (11,5)	<b>0,001</b>	
Reinfarto	8 (2,9)	19 (5,2)	11 (3,1)	22 (5,6)	0,172	
<b>Mecánicas</b>	<b>31 (11,1)</b>	<b>44 (11,6)</b>	<b>25 (7)</b>	<b>18 (4,6)</b>	<b>0,018</b>	
CIV	8 (2,9)	5 (1,4)	5 (1,4)	2 (0,5)	0,093	
IM	4 (1,4)	4 (1,1)	3 (0,8)	2 (0,5)	0,646	
Rotura cardíaca	19 (6,8)	33 (9,1)	17 (4,8)	14 (3,6)	0,009	
<b>Arritmias</b>						
FA	40 (14,3)	69 (19,1)	62 (17,4)	70 (17,8)	0,465	
TV	21 (7,5)	24 (6,6)	14 (3,9)	31 (7,9)	0,133	
FV	Primaria	10 (3,6)	20 (5,5)	14 (4)	10 (2,6)	0,218
	Secundaria	7 (2,5)	10 (2,8)	3 (0,9)	8 (2)	
BAV completo	36 (12,9)	50 (13,8)	27 (7,6)	35 (8,9)	0,018	

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico (tabla 6), encontramos una tendencia lineal creciente en el empleo de aspirina, heparina,  $\beta$ -bloqueantes, IECA y antidiabéticos orales y una tendencia decreciente en el uso de nitratos, antagonistas del calcio, digoxina e inotrópicos, manteniéndose estable el tratamiento con nitroglicerina iv, antiarrítmicos, diuréticos, acenocumarol e insulina.

Llama la atención el aumento significativo en el número de cateterismos que se realizaron durante la hospitalización por el infarto (no como tratamiento de reperfusión), que aumentó de manera exponencial a lo largo de los lustros analizados.

Se realizaron menos pericardiocentesis en los períodos de tiempo más recientes y no hubo diferencias en el número de marcapasos implantados (tanto temporales como definitivos) ni en el número de pacientes que precisaron cirugía cardíaca durante el ingreso.

Tabla 6. Tratamiento farmacológico y otras medidas terapéuticas recibidas en los cuatro períodos de tiempo.

Tratamiento farmacológico N, (%)		1988-1993 N=280 (20,1%)	1994-1998 N=363 (26,1%)	1999-2003 N=356 (25,6%)	2004-2008 N=394 (28,2%)	P
Aspirina	Ingreso	235 (85,5)	324 (89,5)	337 (95,5)	369 (98,7)	< 0,001
	Alta	131 (73,2)	202 (84,2)	252 (91)	333 (97,7)	< 0,001
Heparina		220 (82,7)	261 (72,3)	293 (84,2)	292 (78,5)	0,002
Nitroglicerina iv		191 (70,7)	237 (65,7)	227 (67,6)	269 (72,7)	0,174
β-bloqueantes	Ingreso	32 (11,6)	112 (30,9)	213 (60,9)	288 (78)	< 0,001
	Alta	23 (12,9)	52 (21,8)	159 (57,4)	266 (78,7)	< 0,001
IECA	Ingreso	79 (28,9)	193 (53,5)	264 (75,2)	304 (81,9)	< 0,001
	Alta	36 (20,2)	126 (52,7)	189 (68,2)	272 (80,7)	< 0,001
Nitratos	Ingreso	144 (52,9)	166 (46)	117 (33,6)	88 (23,7)	< 0,001
	Alta	56 (31,5)	95 (39,9)	79 (28,8)	75 (22,9)	< 0,001
Diuréticos	Ingreso	108 (39,7)	155 (42,9)	167 (47,7)	131 (35,2)	0,006
	Alta	26 (14,6)	47 (19,7)	47 (17)	62 (18,6)	0,543
Antagonistas del calcio	Ingreso	107 (39,1)	82 (22,8)	62 (17,8)	27 (7,3)	< 0,001
	Alta	74 (41,6)	47 (19,7)	29 (10,5)	30 (9,1)	< 0,001
Antiarrítmicos	Ingreso	52 (19)	49 (13,6)	59 (17,1)	55 (14,8)	0,316
	Alta	4 (2,2)	4 (1,7)	13 (4,7)	7 (2,1)	0,131
Digoxina	Ingreso	59 (21,8)	77 (21,3)	42 (12,1)	18 (4,9)	< 0,001
	Alta	16 (9)	26 (10,9)	18 (6,5)	6 (1,8)	< 0,001
Inotrópicos		66 (24,4)	112 (31,1)	88 (25,6)	65 (17,5)	< 0,001
Acenocumarol		12 (6,7)	29 (12,1)	37 (13,4)	40 (11,9)	0,167
Insulina		18 (10,1)	20 (8,4)	32 (11,6)	27 (8,2)	0,487
Antidiabéticos orales		13 (7,3)	15 (6,3)	31 (11,2)	54 (16,3)	0,001
<b>Otros</b>						
Cateterismo		51 (18,3)	163 (44,9)	230 (64,6)	323 (82)	< 0,001
Pericardiocentesis		8 (17,4)	13 (12)	13 (3,7)	11 (2,8)	< 0,001
Marcapasos	Temporal	25 (9)	44 (12,2)	22 (6,2)	18 (4,6)	0,005
	Definitivo	5 (1,8)	3 (0,8)	3 (0,8)	6 (1,5)	
Cirugía cardíaca		19 (6,8)	16 (4,4)	15 (4,2)	7 (1,8)	0,007

El tratamiento de reperfusión experimentó un incremento muy llamativo a lo largo del período de tiempo analizado, encontrándose un crecimiento lineal de la angioplastia primaria a lo largo de los veinte años estudiados, y un crecimiento inicial de la fibrinólisis, que a partir del tercer quinquenio estudiado, decreció, a expensas de un crecimiento dramático de la angioplastia primaria.

Tabla 7. Tratamiento de reperfusión recibido en los cuatro períodos de tiempo.

Tratamiento de reperfusión N, (%)	1988-1993 N=280 (20,1%)	1994-1998 N=363 (26,1%)	1999-2003 N=356 (25,6%)	2004-2008 N=394 (28,2%)	P
Reperfusión	49 (17,5)	210 (57,8)	208 (58,4)	268 (68)	<0,001
<b>Tipo de reperfusión</b>					
Angioplastia primaria	11 (3,9)	100 (27,5)	150 (42,1)	213 (54,1)	<0,001
Fibrinólisis	38 (13,6)	110 (30,3)	58 (16,3)	54 (13,7)	<0,001

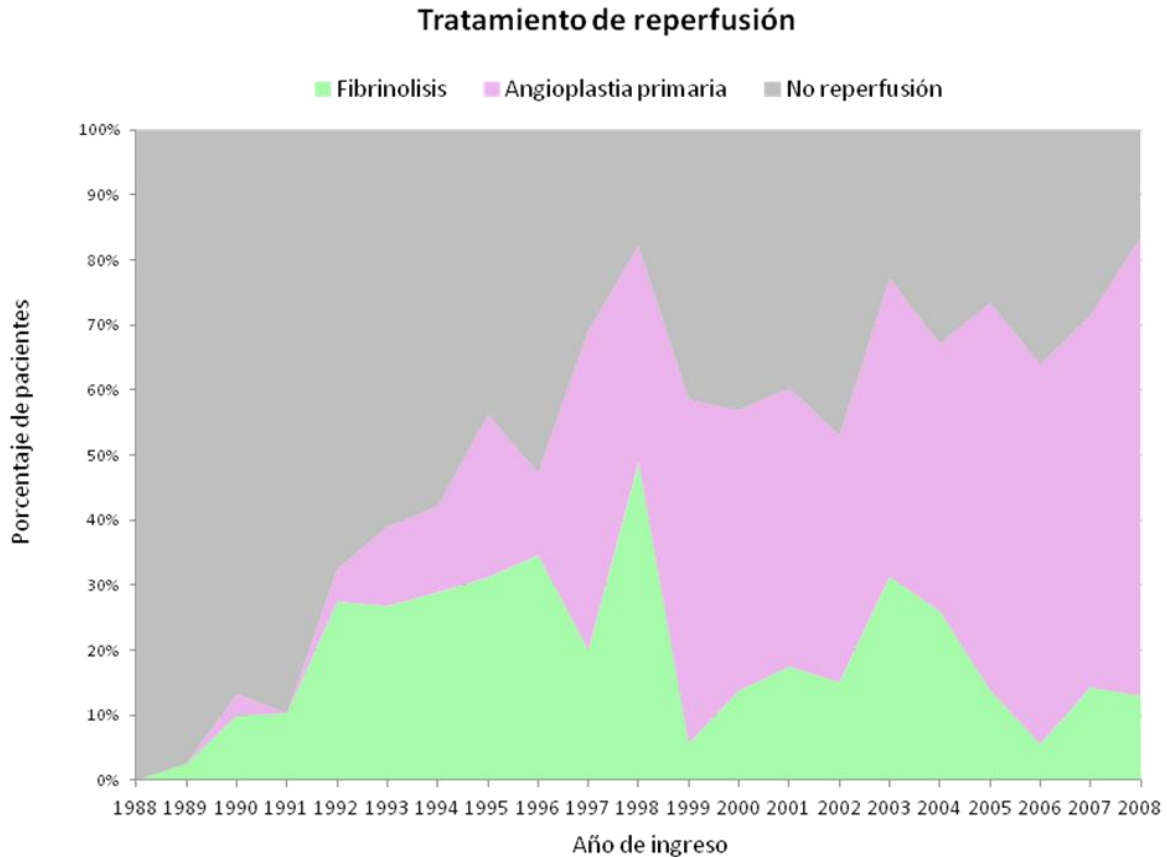


Figura 17. Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento de reperfusión desglosado por año de ingreso.

En este gráfico observamos cómo ha evolucionado nuestra práctica clínica, desde prácticamente la no aplicación de terapia de reperfusión al inicio de los años 90, pasando por el nacimiento del tratamiento de reperfusión, inicialmente a expensas de la fibrinólisis, en los primeros años de la década de los 90 y finalizando con el despegue de la angioplastia primaria, gran protagonista en los años posteriores.

De manera paralela al incremento del tratamiento de reperfusión, la mortalidad hospitalaria, a 30 días a un año y a 5 años disminuyó de manera significativa y de forma lineal a lo largo del tiempo.

Tabla 8. Mortalidad hospitalaria, a 30 días, a un año y a 5 años.

Mortalidad N, (%)	1988-1993 N=280 (20,1%)	1994-1998 N=363 (26,1%)	1999-2003 N=356 (25,6%)	2004-2008 N=394 (28,2%)	P
Hospitalaria	96 (34,3)	122 (33,6)	75 (21,1)	53 (13,5)	< 0,001
A 30 días	106 (38,4%)	130 (36,1)	79 (22,5)	57 (15,5)	< 0,001
A un año	124 (44,9)	160 (44,4)	115 (32,8)	83 (23,6)	< 0,001
A 5 años	166 (60,8)	226 (64)	172 (51,2)	131 (56,2)	< 0,005

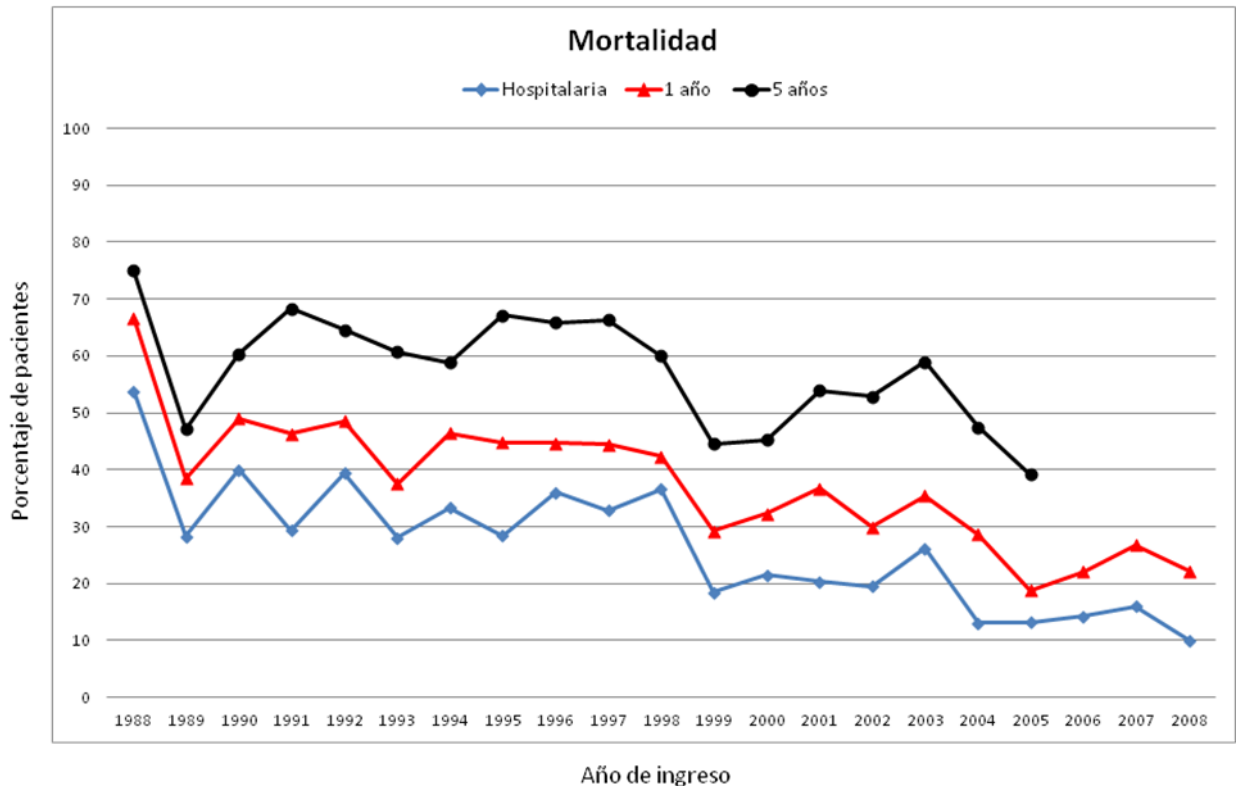


Figura 18. Mortalidad hospitalaria, a 1 año y a 5 años.

En este gráfico (figuras 17 y 18 solapadas) se observa un aumento del tratamiento de reperfusión a lo largo del período estudiado y una disminución paralela de la mortalidad hospitalaria, a 30 días, a un año y a 5 años (figura 19).

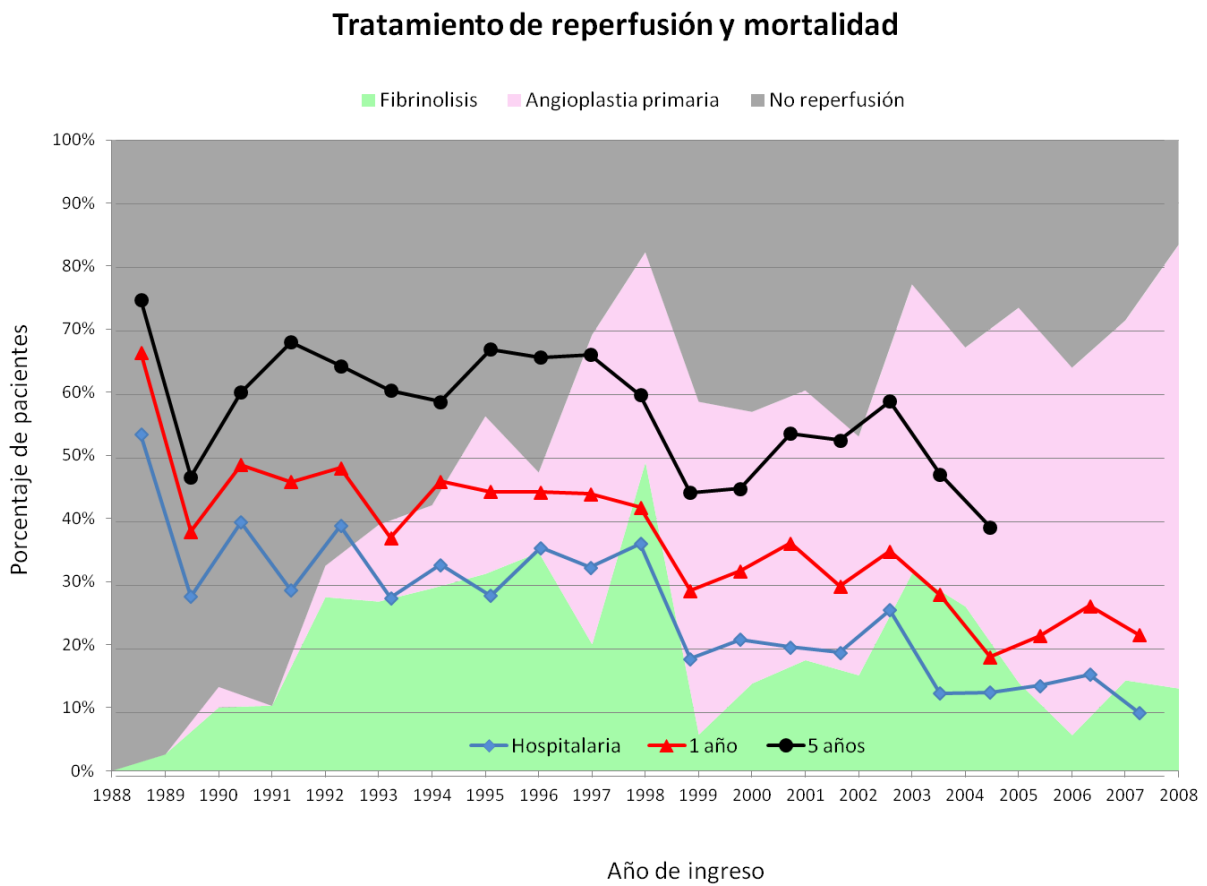


Figura 19. Tratamiento de reperfusión y mortalidad.

En cuanto al *outcome* de **supervivencia**, en esta curva de Kaplan-Maier se observa como la supervivencia en los primeros 30 días fue mejorando progresivamente a lo largo del tiempo, siendo en el período de 1988-2003 la mortalidad cercana al 40% y disminuyendo en los siguientes períodos de tiempo al 36%, 22,5% y prácticamente al 15% respectivamente. Sin embargo, una vez son dados de alta, la supervivencia a medio y largo plazo es alta en todos los períodos, incluso en el inicial, por lo que podemos decir que la mortalidad de nuestros pacientes se produjo fundamentalmente en la fase aguda del infarto, siendo la recuperación y la expectativa de vida posterior buenas. (Figura 20).

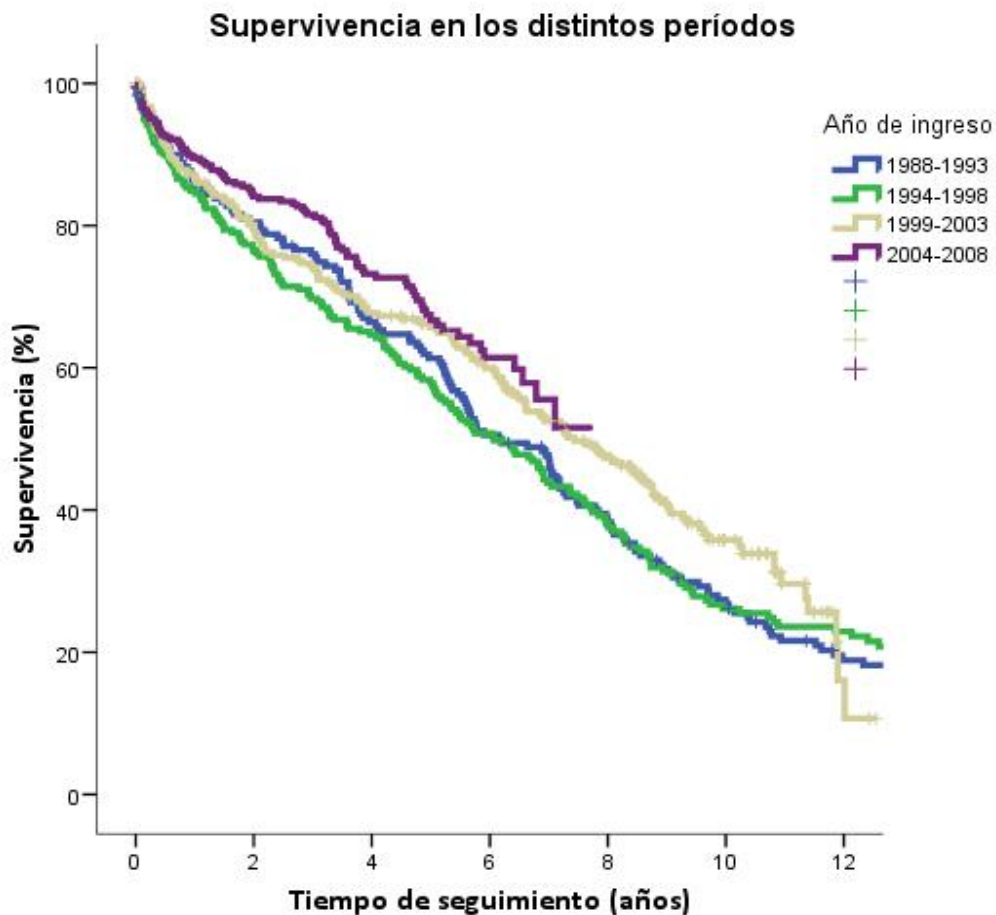


Figura 20. Curvas de supervivencia en los diferentes períodos.

### 3. Asociaciones.

A continuación del análisis de tendencias, realizamos un análisis de regresión de Cox para analizar el impacto de la reperfusión sobre la supervivencia.

#### 3.1. Reperusión y supervivencia global.

La terapia de reperfusión (la angioplastia primaria y la fibrinólisis analizadas de forma conjunta) se asoció a un aumento de la supervivencia a corto y a largo plazo respecto a la no realización de algún tratamiento de reperfusión ( $p < 0,001$ ). (Figura 21).

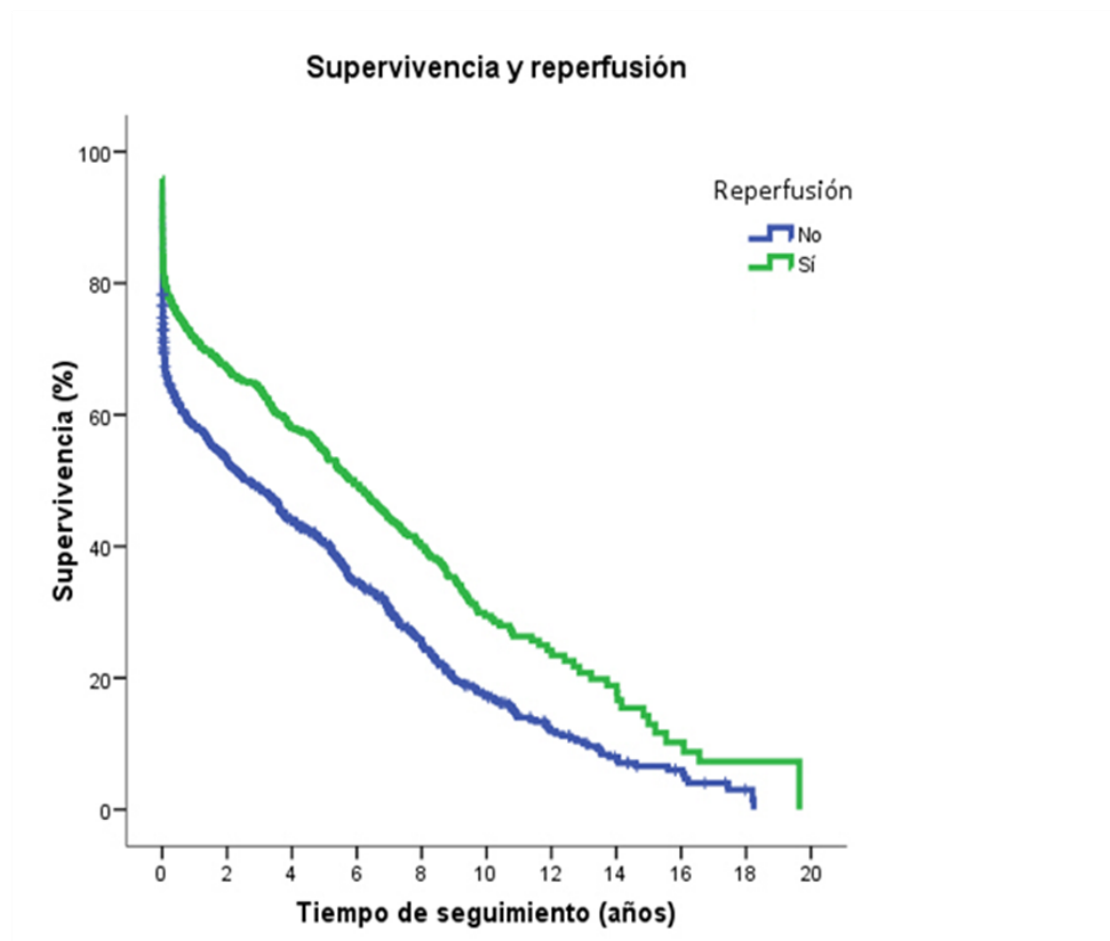


Figura 21. Supervivencia en función de la reperfusión.

### **3.2. Tipo de reperfusión y supervivencia global.**

Hicimos una comparación de los pacientes en función del tipo de reperfusión que recibieron (no reperfusión, angioplastia primaria o fibrinólisis), para ver si existían diferencias en las características basales (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular más relevantes), en las características del infarto (localización anterior, Killip IV y disfunción ventricular izquierda severa), en las complicaciones (mecánicas y shock cardiogénico), en el tratamiento recibido y en la mortalidad a corto y largo plazo. Los resultados pueden observarse a continuación en la tabla 9.

Tabla 9. Comparación entre los pacientes que no recibieron reperfusión, los tratados mediante angioplastia primaria y los tratados con fibrinólisis.

N (%)	No reperfusión	Angioplastia primaria	Fibrinólisis	P
<b>Características basales</b>				
Edad	80,97	80,66	80,28	<b>0,003</b>
Mujeres	348 (52,9)	234 (49,5)	127 (48,8)	0,394
HTA	385 (58,8)	301 (63,8)	139 (53,7)	0,025
DM	221 (33,7)	144(30,5)	72 (27,8)	0,191
<b>Características del IAM</b>				
Localización anterior	225 (34,2)	244 (51,7)	87 (33,5)	<b>&lt;0,001</b>
Killip IV	47 (7,8)	28 (7,2)	8 (3,4)	<b>&lt;0,001</b>
FEVI <30%	133 (23,4)	117 (25,9)	23 (9,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Complicaciones</b>				
Mecánicas	60 (9,5)	22 (4,6)	32 (12,4)	<b>&lt;0,001</b>
Shock cardiogénico	127 (19,4)	84 (17,8)	24 (9,3)	<b>0,001</b>
<b>Tratamiento</b>				
AAS	568 (88,5)	444 (95,9)	252 (97,7)	<b>&lt;0,001</b>
β-bloqueantes	223 (34,9)	292 (63,6)	130 (50,4)	<b>&lt;0,001</b>
IECA	333 (52,1)	350 (76,3)	156 (60,7)	<b>&lt;0,001</b>
Inotrópicos	171 (27,1)	121 (26,5)	39 (15,2)	<b>0,001</b>
<b>Mortalidad</b>				
Hospitalaria	220 (34,1)	93 (20,3)	58 (23,3)	<b>&lt;0,001</b>
A 1 año	272 (42,8)	135 (29,8)	74 (29,7)	<b>&lt;0,001</b>
A 5 años	381 (62,8)	202 (55,5)	111 (50)	0,002

- Características basales: Los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión tenían más edad que los que fueron tratados mediante angioplastia primaria o fibrinólisis. No existían diferencias significativas en cuanto al sexo y a los FRCV.
- Características del IAM: Los pacientes que recibieron angioplastia primaria presentaban más frecuentemente IAM de localización anterior. En el grupo de pacientes que recibieron fibrinólisis, había mucha menor prevalencia de IAM en Killip IV al ingreso y con disfunción ventricular izquierda severa comparado con los otros dos grupos de pacientes.
- Complicaciones: En cuanto a las complicaciones mecánicas, el grupo de pacientes fibrinolizados presentó la mayor incidencia de las mismas, a continuación los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión y el grupo que claramente presentó menor tasa de complicaciones mecánicas fue el tratado mediante angioplastia primaria. Los pacientes fibrinolizados presentaron menor incidencia de shock cardiogénico.
- Tratamiento: Los pacientes manejados de forma conservadora también fueron los peor tratados farmacológicamente, en el sentido de que recibieron menos aspirina,  $\beta$ -bloqueantes e IECA, comparados con los otros dos grupos que recibieron tratamiento de reperfusión. En cambio, recibieron más inotrópicos, siendo por el contrario el grupo de pacientes fibrinolizados los que menos inotrópicos recibieron.
- Mortalidad: la mortalidad tanto hospitalaria, como al año y a los 5 años, fue significativamente superior en el grupo de pacientes que no recibieron terapia de reperfusión, comparado con los otros dos grupos de pacientes.

Posteriormente, analizamos si existía superioridad de alguno de los tratamientos de reperfusión y no encontramos diferencias en el impacto sobre el pronóstico entre la angioplastia primaria y la fibrinólisis ( $p=0.76$ ). (Figura 22).

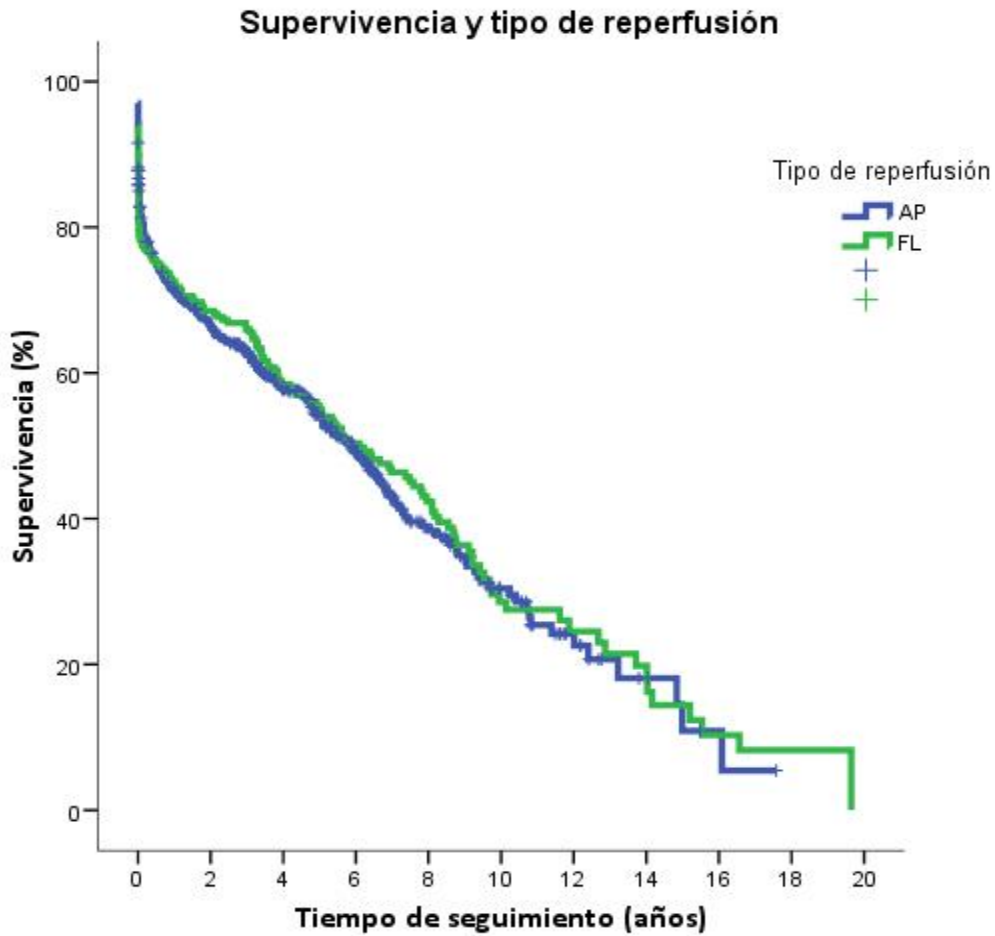


Figura 22. Supervivencia en función del tipo de reperfusión.

#### **4. Análisis de sensibilidad: resultados de los pacientes candidatos a reperfusión.**

Como se ha explicado previamente en el apartado de métodos, se realizó un análisis de sensibilidad, incluyendo a los pacientes potencialmente candidatos a reperfusión. Para ello excluimos a los pacientes que acudían con un retraso de 24 o más horas (149 pacientes) y a aquellos que presentaban shock cardiogénico en el momento del ingreso (83 pacientes), dado que el pronóstico de estos pacientes es pésimo, lo que interfiere en el análisis y porque no existe evidencia de que la reperfusión modifique el pronóstico en los más ancianos.

La cohorte total, una vez realizada esta exclusión, consistió en **1161 pacientes**.

#### 4.1. Análisis de tendencias.

En cuanto a las características basales, apenas encontramos diferencias con respecto al análisis realizado en toda la población; se observó un aumento de la prevalencia de HTA y menos historia cardiovascular previa. Existía una diferencia máxima de edad de 1,1 años entre el primero y el segundo período (Tabla 10).

Tabla 10. Características basales de nuestros pacientes.

Características basales N, (%)	1988-1993 N=237 (20,7%)	1994-1998 N=298 (26%)	1999-2003 N=294 (25,6%)	2004-2008 N=318 (27,7%)	P
Edad	79,9	81	80,9	80,9	0,037
Mujeres	120 (50,6)	147 (49,3)	162 (55,1)	160 (50,5)	0,515
<b>FRCV</b>	<b>179 (75,8)</b>	<b>241 (80,9)</b>	<b>258 (87,8)</b>	<b>277 (87,1)</b>	<b>0,001</b>
HTA	110 (46,8)	163 (54,9)	182 (62,1)	222 (70)	< 0,001
Dislipemia	53 (22,6)	77 (25,9)	88 (30)	102 (32,2)	0,059
DM	72 (30,6)	84 (28,3)	95 (32,4)	88 (27,8)	0,573
Tabaquismo	54 (23)	55 (18,5)	81 (27,6)	69 (21,8)	0,062
<b>Antecedentes CV</b>	<b>98 (41,9)</b>	<b>137 (46)</b>	<b>84 (28,6)</b>	<b>77 (24,3)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Angina	58 (24,7)	80 (26,8)	43 (14,7)	28 (8,8)	< 0,001
IC	16 (6,8)	19 (6,4)	6 (2)	10 (3,1)	0,012
ACVA	14 (6)	41 (13,8)	26 (8,9)	26 (8,2)	0,014
EVP	31 (13,2)	45 (15,1)	23 (7,8)	31 (9,7)	0,025

En cuanto a las características clínicas, al eliminar del análisis los pacientes que no eran candidatos a reperfusión (aquellos que en el momento del ingreso se encontraban en Killip IV y los que acudieron con mucho retraso desde el comienzo de los síntomas), desaparecieron las diferencias en la clase de Killip en el momento del ingreso y no encontramos otras diferencias relevantes en las características del infarto.

Tabla 11. Características del infarto.

Características del IAM N, (%)	1988-1993 N=237 (20,7%)	1994-1998 N=298 (26%)	1999-2003 N=294 (25,6%)	2004-2008 N=318 (27,7%)	P
<b>Clase de Killip</b>					
I	171 (72,8)	224 (75,2)	231 (79,1)	170 (83,7)	0,063
II	43 (18,3)	51 (17,1)	44 (15,1)	28 (13,8)	
III	21 (8,9)	23 (7,7)	20 (5,8)	5 (2,5)	
<b>Localización del IAM</b>					
Anterior	101 (42,6)	120 (40,3)	113 (38,4)	124 (39)	0,029
Inferior	103 (43,5)	134 (45)	141 (48)	160 (50,3)	
Lateral	3 (1,3)	9 (3)	12 (4,1)	17 (5,3)	
Posterior	13 (5,5)	10 (3,4)	11 (3,7)	2 (0,6)	
Indeterminado	17 (7,2)	25 (8,4)	17 (5,8)	14 (4,4)	
<b>Número de vasos</b>					
0	1 (2,4)	0 (0)	7 (2,4)	8 (2,9)	0,102
1	14 (34,1)	64 (47,1)	88 (43,3)	108 (39,6)	
2	10 (24,4)	44 (32,4)	58 (28,6)	91 (33,3)	
3	16 (39)	28 (20,6)	49 (24,1)	66 (24,2)	
<b>FEVI</b>					
Normal (>50%)	76 (40,2)	104 (38,1)	103 (36,5)	91 (30)	0,23
Ligeramente deprimida (41-50%)	46 (24,3)	66 (22,1)	70 (24,8)	88 (29,0)	
Moderadamente deprimida (31-40%)	37 (19,6)	52 (17,4)	59 (20,9)	50 (16,5)	
Severamente deprimida (≤30%)	30 (15,9)	51 (17,1)	50 (17,7)	73 (24,1)	

Resulta interesante cómo al seleccionar a los pacientes que eran potencialmente candidatos ideales para la reperfusión, las complicaciones mecánicas aumentaron en el segundo período de tiempo (1994-1998), para después disminuir de forma significativa a lo largo de los años. Este aumento de las complicaciones mecánicas y fundamentalmente de la rotura cardíaca, sucedió de manera paralela a la utilización de la fibrinólisis, que tiene su pico durante este segundo período de tiempo, reduciéndose su utilización en los siguientes períodos, en los que crece exponencialmente la angioplastia primaria. Esta reducción progresiva de las complicaciones mecánicas (que no era estadísticamente significativa cuando analizamos toda la cohorte de pacientes) pone de manifiesto el beneficio de la reperfusión en pacientes seleccionados, como los de esta subpoblación (aquellos que acuden dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas y que no se encuentran en shock cardiogénico en el momento del ingreso).

Al excluir a esta subpoblación de alto riesgo, desaparecieron las diferencias en cuanto al desarrollo de shock cardiogénico (la gran mayoría de los pacientes que presentaron shock cardiogénico, ya lo tenían en el momento del ingreso, siendo mucho menor el número de pacientes que lo desarrollaron con posterioridad, a lo largo del ingreso). No encontramos diferencias en el resto de complicaciones (reinfarto, arritmias, etc), como puede verse en la tabla 12.

Tabla 12. Complicaciones mayores en los diferentes períodos estudiados.

Complicaciones N, (%)	1988-1993 N=237 (20,7%)	1994-1998 N=298 (26%)	1999-2003 N=294 (25,6%)	2004-2008 N=318 (27,7%)	P
Shock cardiogénico	33 (14)	40 (13,4)	36 (13,4)	30 (9,4)	0,497
Reinfarto	7 (3)	14 (4,7)	8 (2,7)	14 (4,4)	0,172
<b>Mecánicas</b>	<b>23 (9,7)</b>	<b>35 (11,7)</b>	<b>17 (5,7)</b>	<b>10 (3,1)</b>	<b>0,005</b>
CIV	5 (2,1)	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,096
IM	3 (1,3)	3 (1)	1 (0,3)	2 (0,6)	0,628
Rotura cardíaca	15 (6,3)	28 (9,4)	15 (5,1)	7 (2,2)	<b>0,002</b>
<b>Arritmias</b>					
FA	38 (16,1)	52 (17,4)	51 (17,3)	56 (17,6)	0,968
TV	20 (8,4)	18 (6)	11 (3,7)	25 (7,9)	0,098
FV	Primaria	10 (4,2)	14 (4,7)	11 (3,7)	0,208
	Secundaria	5 (2,1)	4 (1,3)	2 (0,7)	
BAV completo	23 (9,7)	31 (10,4)	21 (7,2)	26 (8,2)	0,508

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico, comparado con el análisis de toda la población, persistió la misma tendencia lineal creciente en el empleo de aspirina, heparina,  $\beta$ -bloqueantes, IECA y antidiabéticos orales y una tendencia decreciente en el uso de nitratos, antagonistas del calcio, digoxina e inotrópicos, manteniéndose estable el tratamiento con nitroglicerina iv, antiarrítmicos, diuréticos, acenocumarol e insulina.

Se realizaron menos pericardiocentesis y más cateterismos a lo largo del período estudiado. (Tabla 13).

Tabla 13. Tratamiento farmacológico y otras medidas terapéuticas recibidas.

Tratamiento farmacológico N, (%)		1988-1993 N=237 (20,7%)	1994-1998 N=298 (26%)	1999-2003 N=294 (25,6%)	2004-2008 N=318 (27,7%)	P
Aspirina	Ingreso	206 (88,4)	279 (93,6)	282 (96,9)	301 (99,3)	< 0,001
	Alta	119 (73)	189 (84)	222 (91,7)	282 (98,6)	< 0,001
Heparina		189 (84,4)	220 (74,1)	245 (85,7)	251 (82,8)	0,004
Nitroglicerina iv		169 (73,8)	203 (68,4)	191 (69,2)	227 (75,9)	0,174
β-bloqueantes	Ingreso	30 (12,9)	106 (35,6)	191 (66,1)	242 (80,9)	< 0,001
	Alta	21 (13)	52 (23,2)	141 (58,3)	224 (79,2)	< 0,001
IECAs	Ingreso	69 (30)	171 (57,6)	224 (77,5)	256 (84,8)	< 0,001
	Alta	33 (20,4)	119 (53,1)	163 (67,4)	232 (82,3)	< 0,001
Nitratos	Ingreso	128 (55,7)	145 (48,8)	98 (34,1)	71 (23,5)	< 0,001
	Alta	51 (31,5)	88 (39,5)	68 (28,5)	66 (23,9)	0,002
Diuréticos	Ingreso	89 (38,7)	117 (39,4)	130 (45,1)	101 (33,4)	0,037
	Alta	19 (11,7)	41 (18,4)	39 (16,1)	48 (17,2)	0,337
Antagonistas del calcio	Ingreso	97 (42)	73 (24,7)	55 (19,2)	21 (7)	< 0,001
	Alta	71 (43,8)	44 (19,6)	26 (10,7)	23 (8,3)	< 0,001
Antiarrítmicos	Ingreso	46 (20)	37 (12,5)	45 (15,7)	45 (14,9)	0,199
	Alta	4 (2,5)	4 (1,8)	10 (4,1)	6 (2,2)	0,397
Digoxina	Ingreso	49 (21,5)	60 (20,2)	30 (10,5)	17 (5,6)	< 0,001
	Alta	13 (8,1)	22 (9,9)	16 (6,6)	6 (2,2)	0,003
Inotrópicos		47 (20,6)	64 (21,6)	58 (20,4)	50 (16,6)	0,44
Acenocumarol		11 (6,8)	29 (12,9)	32 (13,2)	33 (11,8)	0,196
Insulina		15 (9,3)	18 (8,1)	26 (10,8)	21 (7,7)	0,621
Antidiabéticos orales		10 (6,2)	13 (5,8)	25 (10,3)	46 (16,6)	0,001
<b>Otros</b>						
Cateterismo		45 (19,1)	136 (45,6)	203 (69)	276 (86,8)	< 0,001
Pericardiocentesis		7 (18,9)	11 (12)	11 (3,8)	7 (2,2)	< 0,001
Marcapasos	Temporal	14 (5,9)	24 (8,1)	17 (5,8)	13 (4,1)	0,7
	Definitivo	4 (1,7)	3 (1)	3 (1)	5 (1,6)	
Cirugía cardíaca		14 (5,9)	12 (4)	9 (3,1)	5 (1,5)	0,033

El tratamiento de reperfusión experimentó un incremento muy llamativo a lo largo del período de tiempo analizado. Su utilización era mucho mayor una vez seleccionados los candidatos ideales a reperfusión, fundamentalmente de la angioplastia primaria, que en el último lustro analizado pasó de emplearse en un 48,6% de los pacientes a aplicarse a un 62,3%. (Tabla 14).

Tabla 14. Tratamiento de reperfusión en los cuatro períodos de tiempo analizados.

Tratamiento de reperfusión N, (%)	1988-1993 N=237 (20,7%)	1994-1998 N=298 (26%)	1999-2003 N=294 (25,6%)	2004-2008 N=318 (27,7%)	P
Reperfusión	47 (19,9)	184 (61,7)	195 (66,3)	246 (77,8)	<0,001
<b>Tipo de reperfusión</b>					
Angioplastia primaria	10 (4,2)	78 (26,2)	143 (48,6)	198 (62,3)	<0,001
Fibrinólisis	37 (15,6)	106 (35,5)	51 (17,4)	48 (15,1)	<0,001

De manera paralela al incremento del tratamiento de reperfusión, la mortalidad hospitalaria, a 30 días a un año y a 5 años disminuyó de manera significativa y de forma lineal a lo largo del tiempo. Este descenso de la mortalidad a corto y largo plazo fue mucho más marcado en todos los períodos analizados una vez excluido el subgrupo poblacional de más riesgo. (Tabla 15).

Tabla 15. Mortalidad hospitalaria, a 30 días, a un año y a cinco años.

<b>Mortalidad N, (%)</b>	<b>1988-1993 N=237 (20,7%)</b>	<b>1994-1998 N=298 (26%)</b>	<b>1999-2003 N=294 (25,6%)</b>	<b>2004-2008 N=318 (27,7%)</b>	<b>P</b>
Hospitalaria	70 (29,5)	73 (24,5)	49 (16,7)	32 (10,1)	< 0,001
A 30 días	73 (30,8)	76 (25,5)	50 (17)	36 (11,4)	< 0,001
A un año	89 (37,6)	104 (34,9)	81 (27,6)	60 (18,9)	< 0,001
A 5 años	129 (54,4)	164 (55)	134 (45,6)	99 (31,2)	< 0,005

#### 4.2. Análisis multivariante.

Posteriormente, hicimos un **análisis multivariante** para valorar si se mantenía el efecto de la reperfusión sobre la supervivencia a corto y largo plazo, tras eliminar la influencia de una serie de variables clínicas (edad, sexo, diabetes mellitus, clase de Killip, localización del infarto y retraso desde el inicio de los síntomas) y el tipo de reperfusión recibido.

Como observamos en las tablas 16, 17 y 18, la angioplastia primaria mantuvo su efecto sobre la reducción de la mortalidad a 30 días, a un año y a 5 años respectivamente, a pesar de eliminar el efecto de la edad, el sexo, la diabetes mellitus, la clase de Killip, la localización del IAM y el retraso con el que acudían, no así la fibrinólisis, que tras realizar el análisis de regresión logística, perdió su significación estadística.

Asimismo, la edad y la insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso (clases de Killip II y III) también fueron variables independientes, asociadas con la mortalidad, manteniendo su significación estadística en el análisis multivariante.

Tabla 16. Factores asociados con la mortalidad a 30 días en el análisis de regresión logística.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95.0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Mort 30d	No reperusión			14.526	2	.001			
	<u>Fibrinólisis</u>	-.040	.225	.031	1	.860	.961	.619	1.494
	<u>A. Primaria</u>	-.749	.210	12.790	1	.000	.473	.313	.713
	Edad	.081	.017	22.731	1	.000	1.084	1.049	1.121
	Mujer	.256	.170	2.278	1	.131	1.292	.926	1.801
	DM	.345	.177	3.781	1	.052	1.412	.997	1.998
	Retraso 0-6 h			.774	4	.942			
	6.1-12 h	19.537	28365.296	.000	1	.999	3E+008	.000	.
	12.1-24 h	19.733	28365.296	.000	1	.999	4E+008	.000	.
	Desconocido	19.529	28365.296	.000	1	.999	3E+008	.000	.
	Killip I			15.214	2	.000			
	Killip II	.468	.210	4.957	1	.026	1.596	1.058	2.410
	Killip III	1.034	.293	12.444	1	.000	2.813	1.584	4.998
	Anterior			11.711	4	.020			
	Indeterminado	.057	.445	.017	1	.898	1.059	.443	2.532
	Inferior	-.096	.513	.035	1	.852	.909	.332	2.485
	Lateral	-.536	.445	1.453	1	.228	.585	.245	1.399
	Posterior	.218	.587	.138	1	.711	1.243	.393	3.931
	Constante	-27.508	28365.296	.000	1	.999	.000		

Tabla 17. Factores asociados con la mortalidad a 1 año en el análisis de regresión logística.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95.0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Mort 1a	No reperusión			7.350	2	.025			
	<b>Fibrinólisis</b>	-.146	.206	.504	1	.478	.864	.577	1.293
	<b>A. Primaria</b>	-.481	.180	7.159	1	.007	.618	.434	.879
	<b>Edad</b>	.080	.015	27.384	1	.000	1.084	1.051	1.117
	Mujer	.066	.150	.194	1	.659	1.068	.796	1.434
	DM	.297	.160	3.471	1	.062	1.346	.985	1.840
	Retraso 0-6 h			.105	4	.999			
	6.1-12 h	20.250	28172.172	.000	1	.999	3E+008	.000	.
	12.1-24 h	20.272	28172.172	.000	1	.999	4E+008	.000	.
	Desconocido	20.121	28172.172	.000	1	.999	3E+008	.000	.
	Killip I			32.220	2	.000			
	<b>Killip II</b>	.773	.187	17.022	1	.000	2.167	1.501	3.128
	<b>Killip III</b>	1.249	.279	20.100	1	.000	3.488	2.020	6.023
	Anterior			9.907	4	.042			
	Indeterminado	-.127	.402	.100	1	.752	.881	.400	1.938
	Inferior	.180	.463	.151	1	.697	1.197	.483	2.968
	Lateral	-.521	.401	1.693	1	.193	.594	.271	1.302
	Posterior	-.090	.542	.027	1	.868	.914	.316	2.643
	Constante	-27.571	28172.172	.000	1	.999	.000		

Tabla 18. Factores asociados con la mortalidad a 5 años en el análisis de regresión logística.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95.0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Mort.5a No reperfusión			11.810	2	.003			
<b><u>Fibrinólisis</u></b>	-.203	.190	1.143	1	.285	.816	.562	1.185
<b><u>A. Primaria</u></b>	-.566	.166	11.586	1	.001	.568	.410	.787
<b>Edad</b>	.122	.015	64.281	1	.000	1.130	1.097	1.165
Mujer	-.083	.140	.351	1	.553	.920	.699	1.211
DM	.381	.151	6.334	1	.012	1.464	1.088	1.969
Retraso 0-6 h			1.850	4	.763			
6.1-12 h	-.060	1.434	.002	1	.967	.942	.057	15.661
12.1-24 h	.155	1.446	.012	1	.914	1.168	.069	19.875
Desconocido	.304	1.485	.042	1	.838	1.356	.074	24.899
Killip I			38.175	2	.000			
<b>Killip II</b>	.792	.189	17.581	1	.000	2.208	1.525	3.198
<b>Killip III</b>	1.561	.314	24.641	1	.000	4.762	2.572	8.820
Anterior			7.875	4	.096			
Indeterminado	.133	.389	.116	1	.734	1.142	.532	2.449
Inferior	.298	.460	.419	1	.517	1.347	.547	3.320
Lateral	-.243	.386	.397	1	.529	.784	.368	1.671
Posterior	-.032	.522	.004	1	.951	.968	.348	2.696
Constante	-10.032	1.909	27.602	1	.000	.000		

## VIII. DISCUSIÓN.

El tratamiento del IAM en los pacientes de edad avanzada ha cambiado de manera muy importante en los últimos veinte años, aumentando de forma dramática el uso de terapias de reperfusión, inicialmente mediante fibrinólisis y posteriormente, predominantemente mediante angioplastia primaria. El uso de antiagregantes,  $\beta$ -bloqueantes e IECA, también se ha incrementado de manera significativa.

Estos cambios se han asociado a una disminución muy significativa en la incidencia de complicaciones mayores hospitalarias y en la mortalidad a corto y largo plazo.

El diseño de este estudio, de carácter observacional, no permite inferir una relación causal entre el cambio en el patrón de tratamiento y la reducción en la mortalidad del IAM en los ancianos. Sin embargo, nuestros hallazgos son paralelos a los descritos por otras instituciones y registros multicéntricos<sup>97,98</sup>.

El descenso en la mortalidad precoz y tardía es probablemente debido a un conjunto de cambios en el que la mejora global de la calidad asistencial ha debido desempeñar un papel importante.

Los factores que han podido influir en esta reducción de la mortalidad son los siguientes:

1. El cambio en el perfil de los pacientes.
2. El tratamiento de reperfusión.
3. El tratamiento coadyuvante.

1. El cambio en el perfil de los pacientes.

En las dos décadas en las que ingresaron los pacientes del estudio ha habido cambios en los criterios de ingreso y en la presentación de la enfermedad que pudieron cambiar el perfil de los pacientes y por tanto, explicar parte del cambio de los eventos.

En cuanto al número de ingresos, hay que destacar que en los últimos 20 años se ha incrementado el número de pacientes ancianos ingresados en nuestra UC, de manera lineal, descendiendo ligeramente esta tendencia en los últimos años (figura 2). Esto puede explicarse porque hace dos décadas, los pacientes ancianos no eran candidatos a ingresar en unidades de cuidados intensivos, salvo en contadas ocasiones (aquellos pacientes sin comorbilidades, totalmente autónomos y con edades biológicas inferiores a su edad real) y era excepcional el que dichos enfermos recibieran tratamientos invasivos. Posteriormente, debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento de la esperanza de vida, se fue ampliando el espectro de pacientes candidatos a intervencionismo cardiaco agudo, lo que justifica que durante los años siguientes, cada vez fueron más numerosos los pacientes que ingresaron en la UC. Así, en nuestra UC, pasamos de tener 40 ingresos anuales en 1990 a más de 90 en 2005. Sin embargo, esta cifra de ingresos volvió a descender en los últimos 3-4 años, lo que se probablemente se debe al cambio que estamos experimentando en lo que se refiere al tipo de cardiopatía isquémica aguda, siendo cada vez menos frecuente el IAMCEST y más habitual el IAMSEST, que es actualmente el SCA más prevalente, tanto en el paciente joven como en el anciano<sup>99</sup>.

La edad es el principal determinante de la mortalidad en el IAM, como demuestran varios estudios y registros previos<sup>100-103</sup>. En nuestro estudio, existe una

diferencia de *edad* máxima de un año entre los distintos períodos estudiados, que en el análisis multivariante continuó siendo estadísticamente significativa. No obstante, en cualquier caso, el grupo de mayor edad es el correspondiente al período más reciente, de 2004 a 2008 (80,9 años vs 80 años en el primer período,  $p=0.0023$ ), que a su vez, es el que presenta menor mortalidad, por lo que en nuestros pacientes, no parece ser la diferencia de edad un factor determinante y que pueda explicarnos el mejor pronóstico de los pacientes incluidos en el último período del estudio.

En lo que se refiere a los FRCV clásicos, encontramos una mayor prevalencia de hipertensión y dislipemia a lo largo de los períodos estudiados y una menor presencia de enfermedad cardiovascular previa, sin otras diferencias relevantes (no se encontraron diferencias en la presencia de DM ni de tabaquismo). Tampoco hubo diferencias en la proporción de sexos.

Cuando analizamos las características clínicas del IAM, no encontramos diferencias significativas en la localización del infarto, en el número de arterias coronarias enfermas ni en la FEVI. En cambio, sí existían diferencias significativas en la clase de Killip al ingreso, aumentando progresivamente a lo largo del tiempo los pacientes que ingresaron en clase de Killip I (65,8% vs 79,5%) y disminuyendo también de manera lineal los pacientes que presentaban clases de Killip III (9,7% vs 3,8%) y Killip IV (7,6 vs 0,9) en el momento del ingreso. No se modificó la proporción de pacientes en clase de Killip II a lo largo de los distintos períodos. Como ya es conocido<sup>95,96</sup> el peor pronóstico de los pacientes en shock cardiogénico (Killip IV), éstos fueron eliminados del análisis multivariante. Las clases de Killip II y III al ingreso fueron variables independientes de mortalidad en el análisis multivariante, sin embargo, no había diferencias entre los cuatro períodos analizados en la presencia de pacientes en clase de Killip II, por lo que este factor no puede explicar la reducción en la mortalidad observada. Sí podría tener cierta influencia sobre el mejor pronóstico de los pacientes ingresados en los períodos

más recientes, el hecho de que estos pacientes presenten en menor proporción clase de Killip III al ingreso, pero tampoco parece justificar la reducción tan dramática de la mortalidad observada.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico se acortó progresivamente en los distintos períodos estudiados, probablemente debido a una mayor cultura sanitaria por parte de la población general y más facilidad de acceso a los servicios sanitarios. Estudios previos han evidenciado que el retraso desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento de reperfusión es un factor de mal pronóstico<sup>104,105</sup>, por lo que nosotros suprimimos del análisis multivariante a los pacientes que acudieron con más de 24 horas de retraso. Una vez eliminados los pacientes con mayor retraso, el tiempo desde el inicio de los síntomas no resultó ser una variable independiente de mortalidad en el análisis de regresión logística, por lo que la mejoría en el tiempo hasta el primer contacto médico no parece explicar por sí sola la reducción tan importante en la mortalidad que objetivamos en nuestros pacientes.

Por tanto, aunque el perfil clínico de nuestros pacientes se modificó de manera discreta en el tiempo (hacia una mayor edad y una mayor prevalencia de HTA y dislipemia, con menor enfermedad cardiovascular previa), no lo hizo hacia un perfil clínico de menor riesgo y por tanto, el cambio en el perfil de riesgo no es capaz de explicar la menor mortalidad observada a lo largo de tiempo. Las características del IAM apenas se modificaron, salvo por la menor proporción evolutivamente de pacientes en Killip III en el momento del ingreso, lo que puede haber influido de manera discreta en la reducción de la mortalidad observada.

## 2. Tratamiento de reperfusión.

En nuestro estudio se observa una mejoría del pronóstico a corto y largo plazo en nuestra cohorte de pacientes. Las complicaciones mecánicas, el shock cardiogénico y la mortalidad hospitalaria, a 30 días, a 1 año y a 5 años disminuyeron a lo largo de los períodos estudiados, incrementándose la supervivencia a largo plazo, de manera paralela al aumento de la terapia de reperfusión (figura 19).

En nuestra población, el incremento de la reperfusión fue, inicialmente, a expensas del tratamiento con *fibrinólisis*. Sin embargo, ésta ha sido un tema controvertido en el tratamiento del IAMCEST en el anciano. Mientras que subanálisis de los primeros estudios aleatorizados indicaban que los pacientes mayores de 75 años podrían beneficiarse<sup>47,48</sup>, varios estudios observacionales sugirieron que la fibrinólisis podría incluso aumentar la mortalidad a 30 días<sup>40-46</sup>. Nuestro grupo demostró que el posible efecto deletéreo de la fibrinólisis en los pacientes mayores de 75 años se debía al incremento del riesgo de rotura cardíaca sobre todo cuando se utilizaba más allá de las primeras 6 horas<sup>50</sup>.

Actualmente, la *angioplastia primaria* es el tratamiento de elección en los pacientes con IAMCEST, siendo la fibrinólisis una alternativa válida cuando la terapia de reperfusión mecánica no está disponible en un tiempo razonable (120 minutos según la guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>59</sup>). Sin embargo, la evidencia de la aplicación de estas terapias en pacientes ancianos, no está bien establecida, puesto que los pacientes ancianos se han excluido tradicionalmente de los ensayos clínicos de reperfusión.

Estudios observacionales han mostrado un beneficio de la angioplastia primaria frente a la fibrinólisis en ancianos, en términos de reinfarto y muerte<sup>106,107</sup>. Sin

embargo, hasta la fecha, únicamente tres estudios aleatorizados han comparado la angioplastia primaria y la fibrinólisis en pacientes ancianos. En el estudio de Zwolle<sup>54</sup>, los 46 pacientes que recibieron angioplastia primaria presentaron una tendencia hacia una menor mortalidad comparados con los 41 que recibieron fibrinólisis (6,5 vs 7,3%,  $p=0,88$ ). El estudio Senior PAMI<sup>55</sup>, que incluyó 481 pacientes mayores de 70 años tampoco demostró diferencias significativas en cuanto a la mortalidad (10 vs 13%,  $p=0,27$ ). El tercer estudio que comparó ambas estrategias de reperfusión, esta vez en ancianos de 75 o más años fue el estudio TRIANA<sup>52</sup>. Incluyó 266 pacientes y mostró una tendencia en la reducción de la mortalidad con la AP frente a la fibrinólisis (13,6 vs 17,2%,  $p=0,43$ ). Un metanálisis<sup>56</sup> de los tres estudios muestra la misma tendencia a favor de la AP, que no llega a ser significativa para el objetivo de mortalidad aislada [OR=0,74 (0,49-1,13);  $p=0,16$ ], pero sí para el objetivo combinado de muerte, reinfarto e ictus [OR=0,64 (0,45-0,91);  $p=0,01$ ].

Todos los estudios mencionados apuntan hacia el beneficio de la angioplastia primaria frente a la fibrinólisis, no llegando a ser concluyentes, debido al escaso tamaño muestral. Sería deseable llevar a cabo un estudio multicéntrico que confirmase estos resultados, con un tamaño muestral suficiente para poder alcanzar potencia estadística, pero esto parece poco factible, dada la fuerte convicción de la mayoría de los clínicos de la superioridad de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis.

En nuestro estudio, la terapia de reperfusión (la angioplastia primaria y la fibrinólisis analizadas de forma conjunta) se asoció a un aumento de la supervivencia a corto y a largo plazo respecto a la no realización de algún tratamiento de reperfusión ( $p<0,001$ ), pero no encontramos diferencias significativas entre ambos tipos de reperfusión. Esto se debe a que el estudio no fue diseñado para confrontar ambas estrategias de reperfusión y por ello, los pacientes que recibieron angioplastia primaria y fibrinólisis no eran en absoluto comparables, ya que los pacientes que recibieron fibrinólisis eran claramente de mejor pronóstico

que los que fueron sometidos a angioplastia primaria. No existían diferencias significativas en las características basales (edad, sexo y FRCV), pero sí grandes diferencias en las características del IAM, de manera que los pacientes que recibieron angioplastia primaria presentaban más frecuentemente IAM de localización anterior comparados con los pacientes que recibieron fibrinólisis (51,7% vs 33,5%,  $p < 0,001$ ), mayor incidencia de shock cardiogénico en el ingreso (7,2% vs 3,4%,  $p < 0,001$ ) y casi el triple de disfunción ventricular izquierda severa (25,9% vs 9,7%,  $p < 0,001$ ). En cuanto a las complicaciones mecánicas, el grupo de pacientes fibrinolisados presentó la mayor incidencia de las mismas (12,4%), por encima de los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión (9,5%) y casi tres veces por encima del grupo tratado mediante angioplastia primaria (4,6%,  $p < 0,001$ ). Los pacientes fibrinolisados desarrollaron menor incidencia de shock cardiogénico (9,3% vs 17,8%,  $p < 0,001$ ), por ser lo que presentaban inicialmente un perfil clínico más favorable.

Para poder analizar el beneficio “real” de los dos tipos de reperfusión, seleccionamos a la población que potencialmente sería candidata para el tratamiento de reperfusión, excluyendo por tanto, a los pacientes que acudieron con un retraso por encima de 24 horas y a aquellos que presentaban shock cardiogénico al ingreso (que en gran proporción estaban incluidos en el grupo que recibió angioplastia primaria). Analizamos de nuevo el beneficio de los tipos de reperfusión en este subgrupo poblacional. En el análisis multivariante, una vez ajustado por una serie de variables “confusoras”, como la edad, el sexo, la localización del IAM, el retraso con el que acudían los pacientes al hospital y la clase de Killip, la angioplastia primaria continuó siendo una variable asociada con el pronóstico a corto y largo plazo (los pacientes que reciben angioplastia primaria presentan comparados con los que no reciben reperfusión una supervivencia 2,11 veces mayor a 30 días y 1,76 veces mayor a 5 años). En cambio, la fibrinólisis perdió su significación estadística.

### 3. Tratamiento coadyuvante.

El tratamiento coadyuvante, aunque no tiene un impacto tan directo como la terapia de reperfusión, sí influye en el pronóstico de los pacientes con IAM, especialmente a largo plazo. Esta terapia farmacológica ha ido cambiando en los últimos años, lo que se refleja claramente en nuestro estudio.

De esta manera, el porcentaje de pacientes que recibieron aspirina se incrementó en un 13%, pasando de un 85,5% en el primer período a un 98,7% en el último lustro.

El incremento en la proporción de pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes fue sumamente notorio, recibiendo dicho tratamiento un 11,6% del total de enfermos ingresados en el primer período, un 30,9% en el segundo período, un 60,9% en el tercer período y un 78% en el último período estudiado.

La proporción de pacientes tratados con IECA siguió la misma tendencia creciente, siendo en los primeros años un 28,9% de los pacientes los que recibían IECA frente al 81,9% de los pacientes que lo recibieron en el período más reciente.

Numerosos estudios han objetivado un beneficio en el IAM de los  $\beta$ -bloqueantes<sup>71-79,81</sup> en la reducción de la mortalidad y los reinfartos y de los IECA<sup>83-86</sup> en la reducción de la mortalidad y la insuficiencia cardiaca. A pesar de lo descrito en la literatura, al menos en nuestro estudio, consideramos que aquellos pacientes que recibieron ambos tratamientos eran pacientes que tenían *per se* mejor pronóstico (no presentaban inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca, ni insuficiencia renal, entre otras comorbilidades), comparados con los pacientes que no los recibieron, por presentar alguna contraindicación para su toma. Por este motivo no incluimos el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes y IECA en el análisis multivariante, por suponer un sesgo muy claro de selección.

Asimismo, encontramos una tendencia lineal creciente en el empleo de heparina, antidiabéticos orales y clopidogrel, aunque éste último sólo se empleó en los dos últimos períodos analizados. Existe una tendencia decreciente en el uso de nitratos, antagonistas del calcio, digoxina e inotrópicos, manteniéndose estable el tratamiento con nitroglicerina iv, antiarrítmicos, diuréticos, acenocumarol e insulina. Estos fármacos, a excepción del clopidogrel, no han demostrado mejorar la supervivencia, por lo que no creemos que la tendencia creciente o decreciente en su utilización tenga una influencia significativa en los resultados encontrados en nuestro estudio.

La mayor adherencia a los tratamientos basados en la evidencia que observamos en nuestro estudio, también se objetiva en otros estudios observacionales realizados en cohortes de ancianos con IAM, como el que se llevó a cabo en Inglaterra y Gales, donde en el año 2000, se implementó una estrategia nacional para intentar mejorar la calidad asistencial, aumentando la adherencia a los tratamientos basados en la evidencia<sup>97</sup>. Se observó una disminución de la mortalidad hospitalaria, a medida que aumentaba la aplicación de los tratamientos de eficacia demostrada, en todos los grupos de edad, incluidos los ancianos. En otro estudio multicéntrico de pacientes con IAM en Estados Unidos<sup>98</sup>, se observó una mayor adherencia a las guías de práctica clínica a lo largo de los años, repercutiendo ello en una mejor supervivencia. Sin embargo, en la cohorte de ancianos, la mortalidad era significativamente mayor respecto a la población más joven y la aplicación de las terapias basadas en la evidencia era menor.

En lo que se refiere a otras terapias no farmacológicas, en nuestro estudio, llama la atención un aumento significativo en el número de *cateterismos* que se realizaron durante la hospitalización por el IAM (no como tratamiento de reperfusión), que aumentó de forma exponencial a lo largo de los cuatro lustros analizados. Este cambio en el manejo clínico habitual de los pacientes se produjo de manera progresiva, a raíz de los resultados de varios estudios que evidenciaron

el beneficio de realizar una estrategia invasiva frente a una conservadora, a pesar de haberse realizado una fibrinólisis exitosa<sup>93, 94</sup>

El aumento del uso de *aspirina*,  *$\beta$ -bloqueantes* e *IECA* y la reducción del empleo de calcioantagonistas, son marcadores de una mejora de la calidad asistencial en el tratamiento del IAM en los ancianos y muy probablemente ha contribuido a la mejoría del pronóstico de éstos, sobre todo a largo plazo.

4. Limitaciones.

Las principales limitaciones del estudio derivan de su carácter observacional y de la recogida retrospectiva de gran parte de los datos, lo que condiciona menor sistematización en la recogida de datos, con la consiguiente potencial pérdida de información. Además, parte de los pacientes no pertenecían a nuestro área sanitaria, por lo que en algunos casos, los seguimientos no se llevaron a cabo en nuestro centro, a pesar de lo cual logramos realizar un seguimiento telefónico completo al 91,4% de los pacientes.

Se excluyeron del análisis los pacientes que no ingresaron en la UC y que lo hicieron en la planta de hospitalización de Cardiología, en el servicio de Geriátría o en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Hospital. Esto pudo condicionar un sesgo de selección, ya que muchos de esos pacientes no ingresaron en la UC porque debido a su situación basal y a sus comorbilidades, se desestimaron inicialmente para someterse a un tratamiento invasivo, si bien, la proporción de IAMCEST ingresados fuera de la UC siempre fue muy baja.

Por último, los resultados pueden estar explicados en parte por cambios en el tiempo no controlados, distintos a los del manejo de los pacientes, como son los criterios de inclusión en la UC, que han ido modificándose a lo largo del tiempo, siendo mucho más restrictivos en los primeros años y ampliándose el espectro de pacientes que ingresaron progresivamente, los criterios de reperfusión, etc.

5. Áreas de incertidumbre.

Quedan por resolver algunas dudas acerca del riesgo y el beneficio de la aplicación de determinadas intervenciones en los ancianos (>75 años) y particularmente en el subgrupo de pacientes de más edad (>85 años). Se necesita obtener una mayor evidencia acerca de cuál debe ser la selección y dosificación de las terapias coadyuvantes y del manejo de las complicaciones en el anciano y una mayor evidencia de la repercusión que nuestras intervenciones tienen en la calidad de vida de los ancianos.

Para poder aclarar estas áreas de incertidumbre,

-Serían necesarios más estudios multicéntricos que comparasen fibrinólisis y angioplastia primaria en los muy ancianos, pero es muy improbable que se puedan llevar a cabo, por el escaso reclutamiento.

-Es fundamental la realización de registros multicéntricos que incluyan a los pacientes ancianos, porque permiten identificar los riesgos y beneficios que se derivan de la aplicación de los cuidados agudos cardiológicos en los pacientes ancianos en nuestra práctica clínica “real”.

## IX. CONCLUSIONES.

A lo largo de los últimos veinte años de experiencia clínica, los pacientes ancianos con IAMCEST:

1. Han sido ingresados progresivamente con más frecuencia en la UC.
2. Han experimentado un cambio discreto en su perfil clínico, siendo cada vez más añosos, más hipertensos y dislipémicos y en cambio, con menos presencia de enfermedad cardiovascular previa.
3. Acuden más precozmente al hospital y presentan con menos frecuencia edema agudo de pulmón y shock cardiogénico en el momento del ingreso.
4. Han sufrido un cambio radical en el uso de terapias de reperfusión, a expensas de un aumento inicial de la fibrinólisis y, posteriormente, de angioplastia primaria.
5. Ha aumentado de manera significativa el tratamiento con aspirina,  $\beta$ -bloqueantes e IECA y ha disminuido el uso de antagonistas del calcio.
6. Han presentado una disminución progresiva en la incidencia de complicaciones hospitalarias mayores, como el shock cardiogénico y las complicaciones mecánicas.
7. Han mostrado una reducción progresiva y marcada en la mortalidad a corto y largo plazo.
8. El descenso en la mortalidad observado en los pacientes ancianos con IAMCEST probablemente se deba a la mejora global de la calidad asistencial que recibieron. Aunque la mejoría del pronóstico no puede atribuirse únicamente al aumento del tratamiento de reperfusión y, en concreto, al de la angioplastia primaria, esta medida terapéutica es en gran parte responsable del mejor pronóstico de este subgrupo de pacientes.
9. A pesar de la mejoría en la calidad asistencial y de la disminución de la mortalidad que han experimentado nuestros pacientes, todavía existe margen de mejora en el manejo de los ancianos con IAM.

**X. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Kannel WB, Broude FN. Cardiovascular risk factors in the elderly. En: Anders R, Bierman EL, Hazzard WR, eds. Principles of Geriatric Medicine, McGraw-Hill Book Co. New York 1985:104-119.
2. Pathy MS. Clinical presentation of myocardial infarction in the elderly. *Br Heart J* 1967;29:190-199.
3. Day JJ, Bayer AJ, Pathy MSJ, Chadha JS. Acute myocardial infarction: Diagnostic difficulties and outcome in advanced old age. *Age and Ageing* 1987;16:239-243.
4. Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:263-266.
5. Sosnowski C, Janeczko-Sosnowska E, Wozniak J, et al. Primary coronary intervention in diabetic octogenarians with acute ST elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2007;65:1181-6.
6. Wang YC, Hwang JJ, Hung CS, et al. Outcome of primary percutaneous coronary intervention in octogenarians with acute myocardial infarction. *J Formos Med Assoc* 2006;105:451-8.
7. Skelding KA, Mehta LS, Pica MC, et al. Primary percutaneous interventions for acute myocardial infarction in octogenarians: a single-center experience. *Clin Cardiol* 2002;25:363-6.
8. Matetzky S, Sharir T, Noc M, et al. Primary angioplasty for acute myocardial

- infarction in octogenarians. *Am J Cardiol* 2001;88:680-3.
9. Solomon CG, Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, et al. Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. *Am J Cardiol* 1989;63:772-776.
  10. Teng JK, Lin LJ, Tsai LM, Kwan CM, Chen JH. Acute myocardial infarction in young and very old chinese adults: clinical characteristics and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 1994;44:29-36.
  11. Yang XS, Willems JL, Pardaens J, De Geest H. Acute myocardial infarction in the very elderly. A comparison with younger age groups. *Acta Cardiol (Brux)* 1987;42:59-68.
  12. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction: the MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:657-662.
  13. Goch A, Misiewicz P, Rysz J, Banach M. The clinical manifestation of myocardial infarction in elderly patients. *Clin Cardiol.* 2009;32:E46-51.
  14. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH, Alpert JS, Bardy P, Strohsnitter W, et al. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: The Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 1989;117:543-549.
  15. Gunnar RM, Bourdillon PD, Dixon DW, et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures

- (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1990;16:249 –92.
16. Fleming C, D'Agostino RB, Selker HP. Is coronary-care-unit admission restricted for elderly patients? A multicenter study. *Am J Public Health* 1991;81:1121-1126.
17. Yang XS, Willems JL, Pardaens J, De Geest H. Acute myocardial infarction in the very elderly. A comparison with younger age groups. *Acta Cardiol* 1987;42:59-68.
18. Bueno H, López-Palop R, Pérez-David E, García-García J, López-Sendón JL, Delcán JL. Combined effect of age and right ventricular involvement on acute inferior myocardial infarction prognosis. *Circulation* 1998;98:1714-1720.
19. Bueno H, López-Palop R, Bermejo J, López-Sendón JL, Delcán JL. In-hospital outcome of elderly patients with acute inferior myocardial infarction and right ventricular involvement. *Circulation* 1997;96:436-441.
20. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74:712-721.
21. Kudenchuk PJ, Ho MT, Weaver WD, et al. Accuracy of computer-interpreted electrocardiography in selecting patients for thrombolytic therapy: MITI Project Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1486-1491.
22. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am J Cardiol* 1988;62:860-867.

23. Bueno H, Vidán MT, Almazán A, López-Sendón JL, Delcán JL. Influence of sex on the short-term outcome of elderly patients with a first acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1133-1140.
24. Behar S, Zissman E, Zion M, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Shalev Y et al. Complete atrioventricular block complicating inferior acute wall myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Am Heart J* 1993;125:1622-1627.
25. Berger PB, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, Frederick MM, Jacobs AK, Faxon DP. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:533-540.
26. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Polikar R, Henning H, Ross J Jr. Long-term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:589-594.
27. Mavric Z, Zaputovic L, Matana A, Kucic J, Roje J, Marinovic D, et al. Prognostic significance of complete atrioventricular block in patients with acute inferior myocardial infarction with and without right ventricular involvement. *Am Heart J* 1990;119:823-828.
28. Volpi A, Maggioni A, Franzosi MG, Pampallona S, Mauri F, Tognoni G. In-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1987;317:257-261.
29. Bueno H, López-Palop R, Pérez-David E, et al. Mechanical complications after acute myocardial infarction in the elderly: Incidence, predictors and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 263A.

30. Sánchez E, Vidán MT, Serra JA, Fernández-Avilés F, Bueno H. Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older patients with acute cardiac diseases. *Heart* 2011 Oct;97(19):1602-6.
31. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, et al. Age-related increase in mortality among patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Eng J Med* 1993;329: 1442-1448.
32. Marcus FI, Friday K, McCans J, Moon T, Hahn E, Cobb L, et al. Age-related prognosis after acute myocardial infarction (The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial). *Am J Cardiol* 1990;65:559-566.
33. Rich MW, Bosner MS, Chung MK, Shen J, McKenzie JP. Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with acute myocardial infarction?. *Am J Med* 1992;92:7-13.
34. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, Mattera JA, Roumanis SA, Abramson JL, Krumholz HM. Gender Differences in Recovery After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:307–14.
35. Van der Schaaf HJ, Winter RJ, Tijssen JGP, Piek JJ, Peter Damman JPS, Vis MM, Koch KT et al. Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST elevation Myocardial Infarction in Octogenarians; trends and outcomes. *Heart* 2010;96(11):843-7.
36. Bueno H. Predictores clínicos del pronóstico precoz del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:612-627.
37. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after

acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.

38. Bowers TR, Terrien EF, O'Neill WW, Sachs D, Grines CL. Effect of reperfusion modality on outcome in nonsmokers and smokers with acute myocardial infarction (a Primary Angioplasty in Myocardial Infarction [PAMI] substudy). *Am J Cardiol* 1996;78:511-515.221.

39. Bueno H, López-Palop R, Bermejo J, López-Sendón JL, Delcán JL. High short-term mortality of elderly patients with first acute inferior myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:339A.

40. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-1 Angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:331-337.

41. 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; 343:311-322.

42. Anderson JL, Karagounis L, Allen A, Bradford MJ, Menlove RL, Pryor TA. Older age and elevated blood pressure are risk factors for intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Am J Cardiol* 1991;68:166-170.

43. Gore JM, Sloan M, Price TR, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the thrombolysis in myocardial infarction study. Thrombolysis in myocardial infarction, phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991;83:448-

- 459.
44. Ulf Stenestrand U, Wallentin L. Fibrinolytic Therapy in Patients 75 Years and Older With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2003;163:965-71.
45. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N Eng J Med* 1992;327:1-6.
46. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1996;94:1826-1833.
47. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987;8564:871-4.
48. Intravenous streptokinase given within 0-4 hours of onset of myocardial infarction reduced mortality in ISIS-2. *Lancet* 1987;8531:502.
49. Sinnaeve PR, Huang Y, Bogaerts K, Vahanian A, Adgey J, Armstrong PW, Wallentin L, Van de Werf J, Granger CB, on behalf of the ASSENT-3 and ASSENT-3 PLUS investigators. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: Findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS. *Eur Heart J* 2006;152:e1-9.
50. Bueno H, Martínez-Sellés M, Pérez David E, López Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients

with first acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2005;26:1705–1711.

51. Predictors of In-Hospital and 6-Month Outcome After Acute Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Trial. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O’Keefe J et al. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:370-7.

52. Bueno H. TRIANA trial. European Society of Cardiology 2009 Congress; August 31, 2009; Barcelona, Spain.

53. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, Lopez-Sendon JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-1488.

54. De Boer MJ, Ottervanger JP, van’t Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723–1728.

55. Grines, C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; Washington DC; October 16-21, 2005.

56. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, López-Sendón JL, Macaya C, Hernández-Antolín R; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs.

- fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(1):51-60.
57. De Boer SP, Barnes EH, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Kastrati A, Widimsky P, de Boer MJ, Zijlstra F, Boersma E. High-risk patients with ST-elevation myocardial infarction derive greatest absolute benefit from primary percutaneous coronary intervention: results from the Primary Coronary Angioplasty Trialist versus thrombolysis (PCAT)-2 collaboration. *Am Heart J.* 2011;161(3):500-507.
58. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 2005; 366:1607–1621.
59. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Dec;29(23):2909-45.
60. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators, Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005 14;294(10):1224-32.

61. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 24;352(12):1179-89.
62. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–13.
63. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Lancet* 2001;357:1905–14.
64. Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM, et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction: dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J*. 2003;24: 1807-1814.
65. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al., for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb-IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344: 1895–903.
66. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the ASSENT-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135– 42.

67. The HERO-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:1855–63.
68. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358: 2218–2230.
69. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911–21.
70. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
71. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet*. 1981;11:823–827.
72. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–1714.
73. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, II: morbidity results. *JAMA*. 1983;250:2814–2819.

74. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304:801– 807.
75. Gundersen T, Abrahmsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timolol related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65–75 years surviving acute myocardial infarction: prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation.* 1982;66:1179 –1184.
76. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on timolol after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1055–1058.
77. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA.* 1998;280:623– 629.
78. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction  $\leq 40\%$  treated with diuretics plus angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1997;80: 207–209.
79. Park KC, Forman DE, Wei JY. Utility of beta-blockade treatment for older postinfarction patients. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:751–755.
80. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA.* 1997;277:115–121.

81. D. Vega D, Dolan KL, Pollack ML. b-Blocker use in elderly ED patients with acute myocardial infarction. *American Journal of Emergency Medicine* 2006;24:435–439.
82. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271-2306.
83. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-684.
84. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al; the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992; 327:669–677.
85. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821– 828.
86. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors among elderly survivors of hospitalization for an

acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2001;161:538–544.

87. White HD, Aylward PE, Huang Y, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, Marin-Neto JA, Murin J, Nordlander RO, van Gilst WH, Zannad F, McMurray JJ, Califf RM, Pfeffer MA; VALIANT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005;112:3391–3399.
88. Sheperd J, Blaw GL, Murphy MB et al. The design of a prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER study Group). *Am J Cardiol.* 1999;84:1192-7.
89. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, Cairns R, Kirtane AJ, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J.* 2006;27:2310 –2316.
90. Pitt B, Zannad F, Remme WJ 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.
91. Pitt B, Remme WJ, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
92. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1419–28.

93. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559–568.
94. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045–1053.
95. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625e34.
96. Dzavik V, Sleeper LA, Picard MH, et al. Outcome of patients aged  $\geq 75$  years in the Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock (SHOCK) trial: do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently to emergent revascularization? *Am Heart J* 2005;149:1128e34.
97. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. *The Myocardial*

- Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J.* 2012; 33(5): 630-9.
98. Medina HM, Cannon CP, Zhao X, Hernandez AF, Bhatt DL, Peterson ED, Liang L, Fonarow GC. Quality of acute myocardial infarction care and outcomes in 33,997 patients aged 80 years or older: findings from Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD). *Am Heart J.* 2011;162(2):283-290.e2.
99. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, Pollack CV Jr, Gore JM, Chandra-Strobos N, Peterson ED, French WJ. 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(6):1026-34.
100. Aguirre FV, McMahon RP, Mueller H, Kleiman NS, Kern MJ, Desvigne-Nickens P, Hamilton WP, Chaitman BR. Impact of age on clinical outcome and postlytic management strategies in patients treated with intravenous thrombolytic therapy. Results from the TIMI II Study. TIMI II Investigators. *Circulation.* 1994 Jul;90(1):78-86.
101. Boucher JM, Racine J, Thanh TH, Rahme E, Brophy J, LeLorier J, Theroux P; Quebec Acute Coronary Care Working Group. Age-related differences in in-hospital mortality and the use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *CMAJ.* 2001;164:1285–1290.
102. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, Tognoni G; The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Engl J Med.* 1993;329:1442–1448.

103. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(7):789-95.
104. Sheiban I, Fragasso G, Lu C, Tonni S, Trevi GP, Chierchia SL. Influence of treatment delay on long-term left ventricular function in patients with acute myocardial infarction successfully treated with primary angioplasty. *Am Heart J.* 2000;141(4):603-9.
105. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufrate E, Blasco A, Millán I, Ocaranza R, Fernández-Díaz JA, Ortigosa J, Romero Y, Alonso-Pulpón L. Primary percutaneous angioplasty. An analysis of reperfusion delays, their determining factors and their prognostic implications. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Jan;62(1):15-22.
106. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, Gore JM, Avezum A, Spencer F, Kline-Rogers E, Allegrone J, Pieper K, Fox KA, Eagle KA; GRACE Investigators. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147:253–259.
107. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, Pirzada S, Breall JA, Johnson AE, Every NR. Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA.* 1999; 282:341–348.