

TESIS DOCTORAL

**TENDENCIAS EN LA MORTALIDAD DE UN PRIMER INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO. ANÁLISIS EN FUNCIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA, LAS
TÉCNICAS DE REVASCULARIZACIÓN Y EL GÉNERO**

Autor: Cosme García García

Directores: Roberto Elosua Llanos y Lluís Molina Ferragut

Tutora: Merce Cladellas Capdevila

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona. Año 2013

A Martí y Guillem, por vosotros todo merece la pena.

A Isabel, la mujer de mi vida.

AGRADECIMIENTOS:

Son muchas las personas que me han ayudado directa o indirectamente en la elaboración de la presente tesis, algunas intentaré mencionar a continuación aún a riesgo de no poder citar a otras muchas, por motivos de espacio, que no descuido.

En una revisión cronológica he de empezar sin duda recordando mis años de residente en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, pues durante mi rotación por la Unidad Coronaria se inició el Registro FORTIAM-RESCATE II, uno de los pilares de esta tesis, en el que tuve el honor de participar como investigador “más que junior” de la mano del Dr. Vicente Valle y mis maestros de la Unidad Coronaria (Dr. Antoni Curós y Dr. Jordi Serra), a ellos va pues mi primer agradecimiento.

En esa época especial fue cuando tuve el primer contacto con el mundo de la investigación y conocí a los Drs. Jaume Marrugat (coordinador de este registro) y Roberto Elosúa, mucho más que mi director de tesis. Aquellas reuniones del RESCATE II, para mí fascinantes, me abrieron el apetito por el método científico y la epidemiología, las bases de la investigación y la búsqueda de la verdad. Para mí es un verdadero honor poder trabajar aún hoy con vosotros.

Se acabó mi residencia en cardiología y llegué al Hospital del Mar. Seguro que no sabré expresar en pocas palabras mi gratitud al Dr. Jordi Bruguera, mi jefe, por haber confiado en mí, a pesar de mi juventud, para trabajar en su equipo, además de facilitar en todo momento e incentivar mi faceta investigadora. Por todo esto y por el resto de tus enseñanzas intangibles “o como ver el futuro mucho antes de que suceda”, gracias Jordi.

Al llegar al Hospital del Mar, conocí a mi compañero de la Unidad Coronaria, el Dr. Lluís Recasens, que me abrió un lugar en su despacho y tantas veces ha cubierto mi trabajo asistencial para permitir que yo pueda hacer, en nombre del equipo y el mío propio, “la otra medicina”. Luego vinieron las Dra. Oona Meroño, la Dra Nuria Ribas y

el Dr. Jorge Morales, todos ellos parte importante del Coronary Team del que me siento orgulloso pertenecer. A todos vosotros, gracias.

En la elaboración directa de esta tesis, mención especial merecen los directores y tutora de la misma. El Dr. Roberto Elosua, citado anteriormente, director de tesis siempre disponible y con sobrada capacidad para hacer una reflexión pausada que ordena con elegancia mis borradores iniciales. El Dr. Lluís Molina, codirector de esta tesis y compañero de servicio, apoyo moral constante y dispuesto a facilitar cualquier gestión. La Dr. Merce Cladellas, tutora de tesis desde su vasta experiencia en la Universidad. A los tres, mi más sincero agradecimiento y respeto.

Finalmente, pero no menos importante, llegan los agradecimientos personales. En primer lugar a mis padres, Cosme y Juana, creo que nunca podré agradeceros suficientemente vuestro esfuerzo que hizo posible que yo pudiera cumplir mi sueño de estudiar Medicina, además de educarme y formarme como persona, desde el cariño pero con los valores bien definidos.

Para finalizar, no puedo dejar de mencionar a Isabel, en su día mi compañera de clase, allá en la universidad, luego mi novia y más tarde mi esposa, con la que he pasado quizás los mejores años de mi vida. No sabré nunca agradecerle tu apoyo incondicional en mi trabajo y en otras facetas, que han dado sentido al resto de cosas. Esta tesis es sin duda parte tuya, pues tu esfuerzo personal con nuestra familia (Martí y Guillem son un ejemplo), sacrificando quizás parte de tu vida profesional, me ha permitido poder concluir hoy esta tarea. Has de saber que en mi "teoría del equilibrio" tú siempre has sido el centro de la balanza.

RESUMEN:

En los últimos años la mortalidad intrahospitalaria del infarto agudo de miocardio (IAM) se ha reducido, probablemente por la generalización de terapias de eficacia probada, aunque esta mejoría también puede explicarse por el reciente cambio en la definición del IAM.

Los objetivos de esta tesis fueron analizar los cambios en la mortalidad intrahospitalaria y en el pronóstico a seis meses de un primer IAM comparando un grupo de pacientes registrados en la primera década del siglo XXI y otro grupo registrado en la última década del siglo XX. El registro se realizó en los mismos centros hospitalarios y utilizando los mismos criterios diagnósticos. También nos planteamos analizar si existían diferencias en la mortalidad precoz y a largo plazo (7 años) de los pacientes con un primer IAM en función de variables como el electrocardiograma al ingreso, las técnicas de revascularización y el género.

Para responder a estos objetivos se obtuvieron datos de dos registros prospectivos, multicéntricos con inclusión consecutiva de pacientes con primeros infartos: el RESCATE I realizado entre 1991-1993 y que incluyó 1440 pacientes con IAM, y el RESCATE II realizado entre 2001-2003 y que incluyó 2048 pacientes. Además de las variables demográficas, clínicas y de evolución intrahospitalaria, se dispone del estado vital a 7 años de todos los pacientes del RESCATE II tras haber consultado el Índice Nacional de Defunciones.

Hemos observado que el pronóstico a corto y medio plazo ha mejorado notablemente entre los dos periodos analizados. Por otra parte, los pacientes con IAM con elevación del ST y con electrocardiograma no clasificable tienen peor pronóstico a 28 días que los pacientes sin elevación del ST, especialmente en el subgrupo de pacientes no revascularizados. Sin embargo, el pronóstico vital a 7 años es mejor en el grupo de pacientes con elevación del ST. Finalmente, hemos observado que no

existen diferencias entre sexos en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un primer IAM, aunque el pronóstico vital a 7 años es peor en hombres que en mujeres.

ABSTRACT:

In recent years, the hospital mortality of acute myocardial infarction (AMI) has been reduced, probably by widespread proven therapies, although this improvement can also be explained by the recent change in the definition of AMI.

The objectives of this thesis were to analyze changes in hospital mortality and six months prognosis of a first AMI comparing a group of patients enrolled in the first decade of the century and another group registered in the last decade of the twentieth century. The registry was established in the same hospitals and using the same diagnostics criteria. Also we aimed to analyze whether there were differences in early and long-term mortality (seven years) of patients with a first AMI based on variables such as the electrocardiogram on admission, revascularization techniques and gender. To meet these objectives, data were obtained from two prospective registries, including multicenter consecutive patients with first AMI: the RESCATE I made in 1991-1993 that included 1440 patients with AMI, and RESCATE II made in 2001-2003 that included 2048 patients. In addition to the demographic, clinical and hospital outcome, there is available the vital 7 years-prognosis for all patients in the RESCATE II registry, after consulting the National Death Index.

We observed that the short-to-medium term prognosis has improved significantly between the two periods analyzed. Moreover, patients with ST elevation AMI and unclassifiable electrocardiogram have worse prognosis at 28 days than patients without ST elevation, especially in the subgroup of patients not revascularized. However, the 7-year prognosis is better in the group of patients with ST elevation. Finally, we noted that there are no gender differences in the short-term prognosis of patients with a first AMI, although the 7-year prognosis is worse in men than in women.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad,

CI: Cardiopatía isquémica

ECG: Electrocardiograma

IAM: Infarto Agudo de miocardio

IAMEST: Infarto Agudo de miocardio con elevación de ST

IAMSEST: Infarto Agudo de miocardio sin elevación de ST

IECA: Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina

SCA: Síndrome coronario agudo

SUMARIO

A. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.
 1. Magnitud del problema
 2. Situación en España: Incidencia y morbilidad
2. Formas de presentación: de la angina crónica al síndrome coronario agudo
3. Pronóstico del infarto agudo de miocardio a corto y largo plazo
 1. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica
 2. Tendencias en la letalidad y mortalidad a medio plazo del infarto agudo de miocardio (IAM).
 3. Factores asociados letalidad y mortalidad a medio-largo plazo del IAM: Escalas de riesgo y patrón del electrocardiograma al ingreso
 4. Factores asociados letalidad y mortalidad a medio-largo plazo del IAM: Procedimientos de revascularización
 5. Factores asociados letalidad y mortalidad a medio-largo plazo del IAM: El sexo

B. HIPÓTESIS

C. OBJETIVOS

D. CAPITULOS

1. Breve resumen de métodos
2. Capítulo 1: Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década.
3. Capítulo 2: Long-Term Prognosis of First Myocardial Infarction According to the Electrocardiographic Pattern (ST Elevation Myocardial Infarction, Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Non-Classified Myocardial Infarction) and Revascularization Procedures

E. DISCUSIÓN

1. Mejoría en el pronóstico del primer IAM en la última década.
2. Pronóstico en función del electrocardiograma al ingreso y las técnicas de revascularización durante el ingreso
3. Influencia del sexo en la mortalidad del infarto agudo de miocardio

F. LIMITACIONES

G. CONCLUSIONES

H. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

I. BIBLIOGRAFIA

J. ANEXO

- 1 . Sex-based differences in clinical features, management, and 28-day and 7-year prognosis of first acute myocardial infarction. The RESCATE II Study

A. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

1.1. Magnitud del problema

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. En las últimas publicaciones del estudio de la magnitud global de las enfermedades (*Global Burden of Disease*) la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular fueron la primera y la segunda causa de mortalidad a nivel mundial en el año 2010, respectivamente (Lozano, 2012). Además, cuando se tiene en cuenta la morbilidad y la mortalidad, y se calcula el número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, de *Disability-adjusted life years –DALYs–*), la CI y la enfermedad cerebrovascular fueron la primera y la tercera causa de AVAD perdidos a nivel mundial en 2010 (Murray, 2012). En España, la CI y la enfermedad cerebrovascular son la primera causa de hospitalización y muerte, y generan además un porcentaje elevado de discapacidad (Instituto Nacional de Estadística; Banegas, 2006). Su incidencia y prevalencia aumentan con la edad y dado el progresivo envejecimiento de la población española, unido a la disminución de mortalidad en fase aguda del infarto agudo de miocardio (IAM) y el ictus, estas enfermedades aumentan su prevalencia y continuarán a la cabeza de las cargas sanitarias, con unas repercusiones económicas, sociales y de salud pública que continuarán teniendo un impacto substancial en las próximas décadas (Degano, 2013; Marrugat, 2002).

Aunque la enfermedad cerebrovascular es una importante causa de mortalidad en España, y hay datos que estiman que la incidencia de accidente vascular cerebral es elevada oscilando, según los estudios, entre 163 y 323 /100.000 año, en esta introducción nos centraremos en los datos existentes sobre CI.

La CI tiene tres manifestaciones clínicas fundamentales: angor, infarto agudo de miocardio y muerte súbita cardíaca de origen coronario. Se ha estudiado, principalmente, la epidemiología de las dos últimas a causa de la relativa mayor

sencillez de su identificación, estudio y registro. Existen, sin embargo, métodos de encuesta fiables y validados para detectar la presencia de angor en estudios epidemiológicos poblacionales.

Para estudiar la frecuencia de una enfermedad en una población determinada existen varios indicadores, los más conocidos y utilizados son:

- a) Mortalidad: número de personas que mueren por la enfermedad de interés por cada 100.000 habitantes en una unidad de tiempo establecida, generalmente un año.
- b) Años potenciales de vida perdidos: es el número total de años de vida que las personas fallecidas prematuramente (antes de 70 años) no han vivido (suma acumulada de las diferencias entre la edad del fallecimiento y 70 años).
- c) Incidencia: número de personas que presentan la enfermedad de interés por primera vez por cada 100.000 habitantes en una unidad de tiempo establecida, generalmente un año.
- d) Incidencia acumulada o tasa de ataque: número de casos o sujetos que presentan la enfermedad de interés, independientemente de si es por primera vez o una recurrencia, por cada 100.000 habitantes y por unidad de tiempo.
- e) Letalidad: porcentaje de los pacientes con la enfermedad de interés que mueren dentro de la fase aguda (28 días o intrahospitalaria, por ejemplo).
- f) Prevalencia: porcentaje de la población que presenta una característica determinada (factor de riesgo, por ejemplo) en un momento determinado.
- g) Morbilidad: proporción de población que presenta una determinada enfermedad.
- h) Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), es el resultado de la suma de los años potenciales de vida perdidos y los años vividos con una discapacidad.

Para obtener los indicadores correspondientes a la CI se suelen utilizar varias fuentes de información: las estadísticas oficiales de mortalidad, los registros

poblacionales específicamente diseñados para establecer la incidencia de IAM, los datos de morbilidad procedentes de las altas hospitalarias, los registros hospitalarios y los datos de estudios poblacionales transversales (Marrugat, 1997).

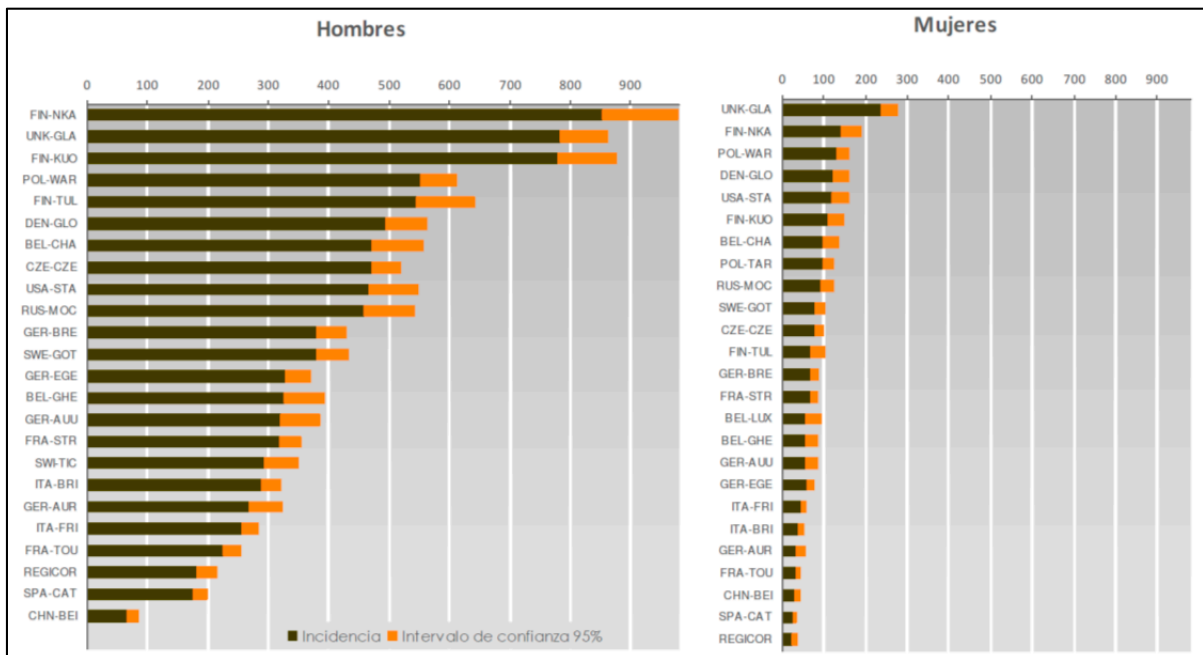
1.2. La situación de la cardiopatía isquémica en España

a) Incidencia

En nuestro medio, el programa MONICA-Cataluña, el registro REGICOR y el estudio IBERICA han proporcionado y proporcionan datos sobre la incidencia del IAM en España (Pérez, 1998; Tunstall-Pedoe, 1999; Marrugat, 2004). Según los datos del estudio IBERICA, la tasa anual de incidencia acumulada de IAM estandarizada por edad en la población entre 35-74 años a finales del siglo pasado (1997-1998) fue de 200 casos por 100.000 hombres y 45 casos por 100.000 mujeres por año. Los datos sobre la población de más de 74 años provienen del estudio REGICOR e indican que la incidencia en este grupo se multiplica por 5 en hombres y por 10 en mujeres (Marrugat, 2004). Estas tasas son más bajas que las observadas en otros países industrializados (Tunstall-Pedoe, 1999; Marrugat, 2002) (Figura 1), y aunque hay varias explicaciones posibles, las causas que explican estas diferencias no son conocidas (Dégano, 2012).

Los datos sobre la tendencia en la tasa de incidencia indican que aunque hubo un ligero incremento a finales de la década de los 80 (Sans, 2005) permanece estable desde 1990 en la población de 35 a 74 años, aunque con un ligero descenso de la incidencia en la población de 35 a 64 años, lo que indica un ligero aumento en la edad de presentación de la enfermedad (Gil, 2007).

Figura 1. Incidencia acumulada de infarto agudo de miocardio estandarizada por edad por 100.000 habitantes, en la población de 35-64 años en distintos países y regiones del mundo en los años 1984-1994.



Adaptado de Tunstall-Pedoe, Lancet 1999&Perez, Int J Epidemiol 1998.

b) Morbilidad

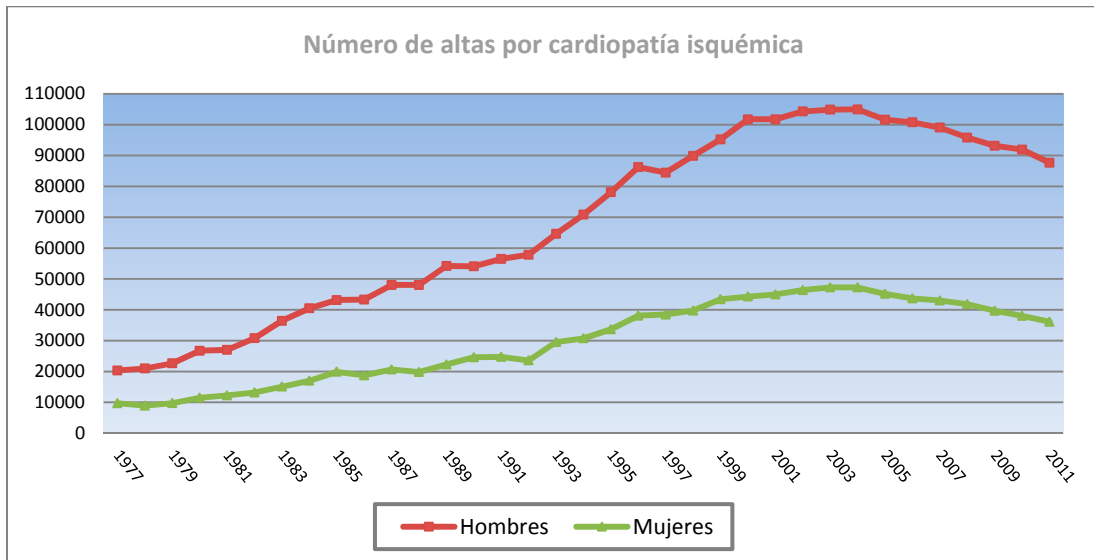
En España, según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria (Instituto Nacional de Estadística) las enfermedades cardiovasculares originaron 615.355 altas hospitalarias (343.108 en hombres y 272.247 en mujeres) constituyendo la primera causa de ingreso en el año 2010 (13,03 de cada 100 altas hospitalarias).

El número de ingresos por CI ha ido en aumento desde 1977 hasta el año 2005 con una posterior estabilización o ligero descenso hasta el año 2011 tanto en hombres como en mujeres (Figura 2). En el año 2011, el número de ingresos por CI fue 87.667 en hombres y 36.100 en mujeres. La tasa de morbilidad hospitalaria de la CI fue de 268 por 100.000 habitantes (386 en los hombres y 154 en las mujeres) en ese mismo año.

El aumento en el número de casos se ha debido a varios factores, por una parte al desarrollo de nuevos instrumentos diagnósticos con mayor sensibilidad, y terapéuticos que mejoran la supervivencia y por ello contribuyen a aumentar la prevalencia de la CI

(Gil, 1999), y por otra parte al envejecimiento poblacional (Casado, 2001; Marrugat, 2002). Por todo ello, estas enfermedades constituyen actualmente y supondrán en el futuro una elevada carga asistencial hospitalaria y en consultas ambulatorias.

Figura 2: Encuesta de Morbilidad Hospitalaria 2011. Instituto Nacional de Estadística:



c) Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD)

Los años de vida ajustados por discapacidad es un indicador que engloba la mortalidad y la morbilidad. Como hemos comentado anteriormente, se calcula mediante la suma de los años potenciales de vida perdidos y los años vividos con una discapacidad. Según datos de 2008, las enfermedades cardiovasculares fueron la tercera causa de pérdida de AVAD en España, después de las enfermedades neurológicas y trastornos mentales, y el cáncer (Gènova-Maleras, 2012). A nivel individual la CI fue la principal causa de pérdida de AVAD junto con la depresión (Gènova-Maleras, 2012).

2. Formas de presentación: de la angina crónica al síndrome coronario agudo

En los países desarrollados, la angina crónica de esfuerzo sigue siendo la forma más frecuente de presentación de la enfermedad coronaria (Ford, 2000; Cosin 1999), con una prevalencia del 5% en los mayores de 40 años (Daly, 2006). La prevalencia de angina aumenta con la edad y parece ser tan frecuente en hombres como en mujeres.

Atendiendo a la gravedad inicial, en el otro extremo del espectro podemos situar aquellos pacientes que debutan en forma de muerte súbita, debido en su mayor parte a complicaciones arrítmicas en el contexto de un Síndrome Coronario Agudo (SCA). Se ha estimado que en los pacientes con CI la muerte súbita es la forma más frecuente de fallecimiento (en más del 50% de los casos) y puede ser la forma de debut de esta enfermedad entre el 19-26% de los casos (Marrugat, 1999). La incidencia de la muerte súbita aumenta gradualmente con la edad, pero de manera significativa a partir de los 35-40 años y es particularmente alta en la fase aguda del IAM (Bayes de Luna, 2012).

Aunque cada vez conocemos mejor la fisiopatología de los SCA (Hong, 2007; Cheruvu, 2007), las características clínicas y los mecanismos que determinan la forma de presentación de los mismos aún no están bien establecidos. El SCA se define como el acontecimiento clínico que se presenta de forma aguda, secundario a la rotura o erosión de una placa de ateroma localizada en la pared arterial que genera la formación de un trombo intraluminal que ocluye total o parcialmente la luz arterial limitando el flujo sanguíneo, ocasionando isquemia a nivel del territorio miocárdico distal. Si persiste la oclusión arterial y la isquemia miocárdica se mantiene en el tiempo, el tejido presenta necrosis celular y entonces hablamos de infarto agudo de miocardio. Si la isquemia es transitoria y no ocurre necrosis miocárdica (por tanto no detectaremos elevación de marcadores de necrosis miocárdica –troponina-), hablamos entonces de angina inestable.

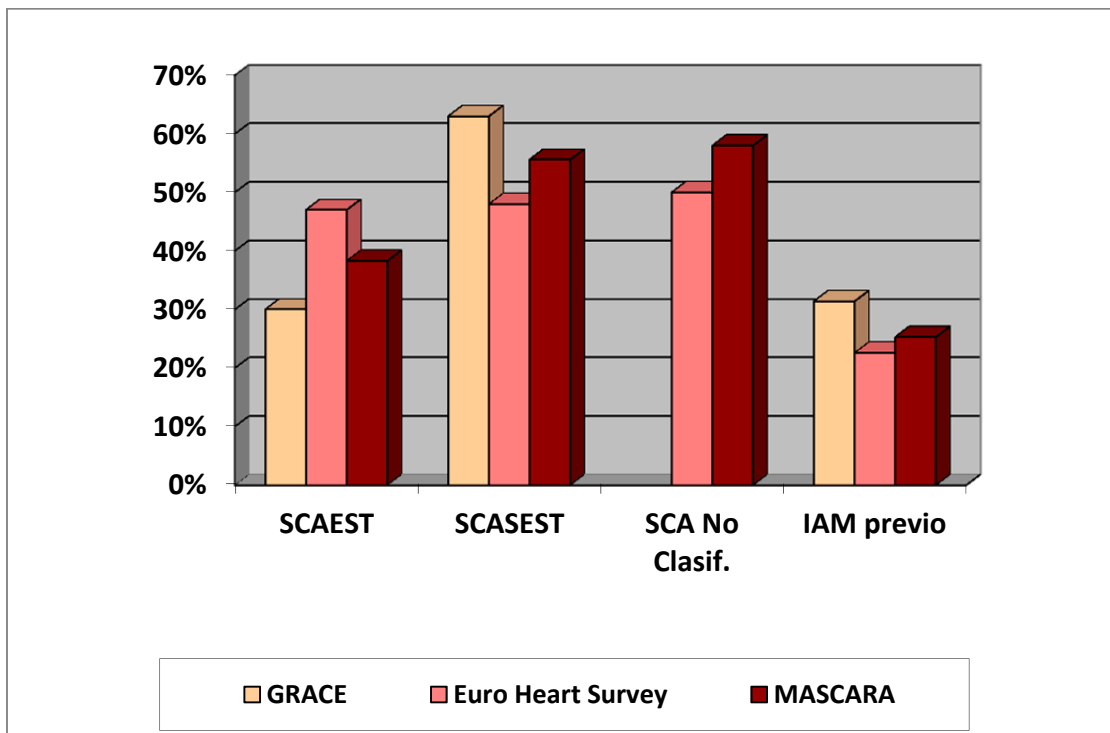
La frontera entre estas dos entidades clínicas, el infarto y la angina inestable, en ocasiones es muy fina y además ha cambiado con el tiempo. Por ejemplo, la definición clásica del IAM (Willum, 1984) se modificó en el año 2000 (The Joint ESC/ACC Committee, 2000) y recientemente se ha publicado una nueva definición de IAM (Thygesen, 2012). Esta nueva definición del IAM y el uso generalizado de marcadores de daño miocárdico como las troponinas, muy sensibles y específicas, ha resultado en un incremento en la incidencia de IAM (Pell, 2003; Salomaa, 2005; Roger 2006), en parte porque ahora se define como IAM algunos casos que anteriormente se consideraban angina inestable.

Además, el SCA se puede presentar con dos patrones electrocardiográficos bien diferenciados, con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST, aunque en ocasiones la repolarización está alterada y esta diferenciación no es fácil de establecer y el SCA se categoriza como no clasificable. En estudios previos se ha observado que el antecedente de IAM, la edad avanzada y la presencia de varias comorbilidades asociadas hacían más probable la presentación en forma de IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) (Rosengren, 2006). La presencia o no de elevación de ST en el electrocardiograma (ECG) de ingreso es uno de los predictores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que presentan un IAM (Petrina, 2006), incluso en la era actual con la revascularización y la reperusión miocárdica tras el infarto.

A nivel internacional, en el registro GRACE (Fox, 2002) se observó que el 25% de los SCA que ingresaron eran IAMSEST, mientras que el Euro Heart Survey (Mandelweig 2006) mostró que el IAMSEST representaba el 48% del total de ingresos. En nuestro medio, el registro español MASCARA (Ferreira-Gonzalez, 2008) nos mostró que el 56% de los pacientes que ingresaban por un IAM lo hacían en forma de IAMSEST. En la Figura 3 se muestra la forma de presentación del SCA en estos estudios. Un dato importante a reseñar en todos estos registros es que incluían a pacientes con y sin infarto previo. En caso del MASCARA este antecedente estaba

presente en el 31,8% de los pacientes con IAMSEST y en el 13,8% de los casos de IAMEST.

Figura 3. Forma de presentación de un SCA: SCASEST, SCAEST o No clasificable.



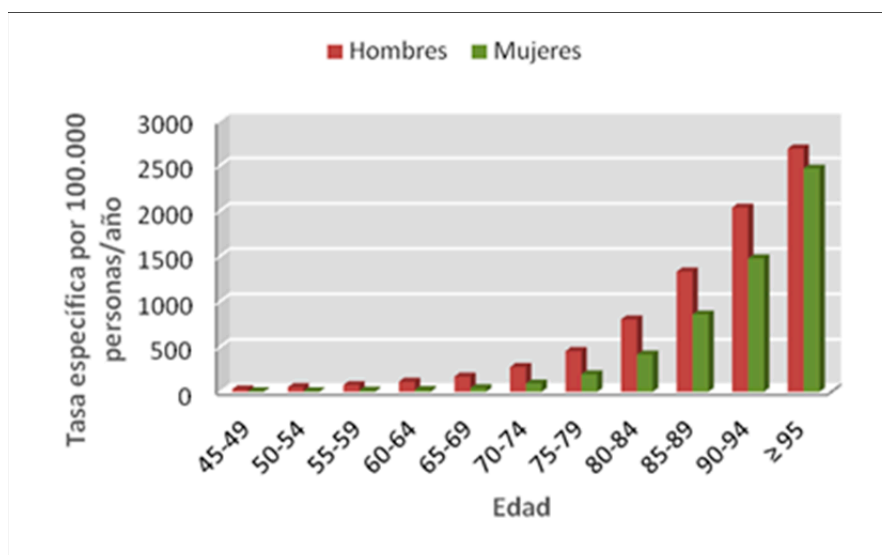
El IAM previo, como se ha mencionado anteriormente, es uno de los factores que predispone a la presentación del infarto en forma de IAMSEST, pero aún hoy existe poca información que nos indique los factores determinantes de la forma de presentación de un primer IAM en función del ECG de ingreso.

3. Pronóstico del IAM a corto y largo plazo.

3.1 Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica

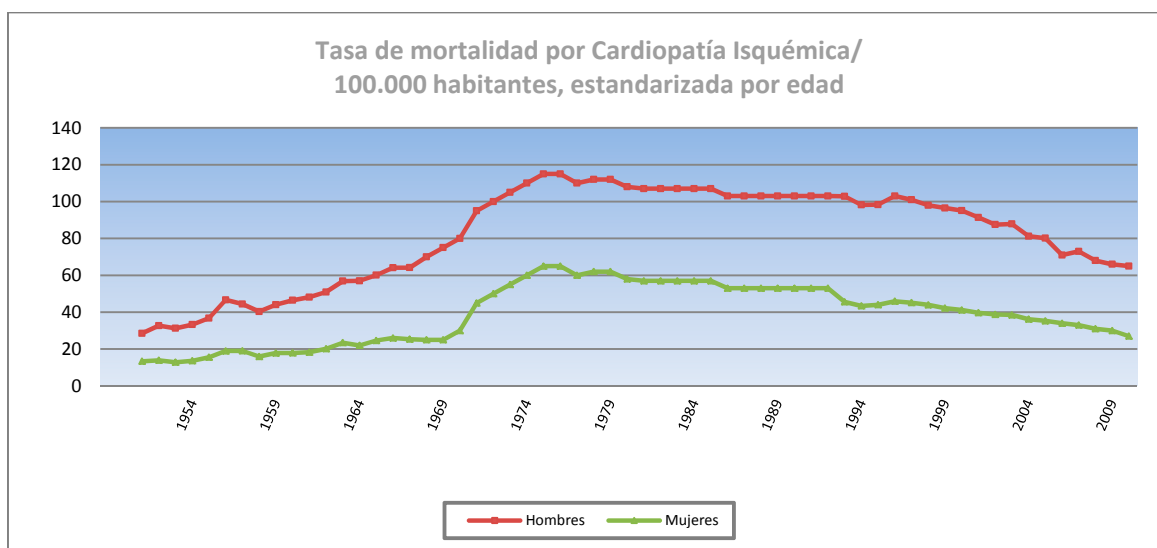
En población general, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y concretamente por cardiopatía isquémica aumenta con la edad, y son la primera causa de muerte por grupos de enfermedades y como causa individual respectivamente (Figura 4).

Figura 4. Tasas específicas de mortalidad por cardiopatía isquémica en los diferentes grupos de edad y por sexo en España en el año 2010. Instituto Nacional de Estadística.



La mortalidad del IAM ha disminuido en los últimos años. En España desde el año 1975, la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares estandarizada por edad ha ido disminuyendo tanto en hombres como en mujeres. Esta disminución se ha producido tanto en las enfermedades cerebrovasculares como en la CI (Instituto Nacional de Estadística, 2010) (Figura 5).

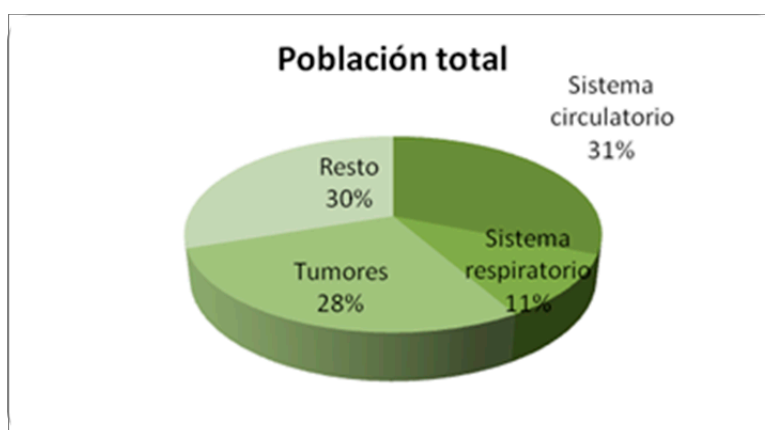
Figura 5. Evolución de la tasa de mortalidad estandarizada por edad por cardiopatía isquémica en España de 1951 a 2010, por sexo. Instituto Nacional de Estadística.



Esta tendencia a la baja de la mortalidad por CI no sólo se produce en España, como nos muestran los datos oficiales y los datos del registro REGICOR de la provincia de Girona (Gil, 2007) sino que también se observa en Europa Occidental y EEUU. Las causas que han producido este descenso son múltiples y complejas. Las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad aumentan la supervivencia (Unal, 2004; Kesteloot, 2006; Ford, 2011) y por otra parte el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular se traduce en una menor incidencia de la enfermedad. Se estima que entre el 35-50% de la disminución de las muertes por enfermedad coronaria entre los años 1980-2000 se debe al uso de tratamientos que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos (Ford, 2007) y que se recomiendan en las guías clínicas. En nuestro medio, con los datos del estudio REGICOR y aplicando el modelo IMPACT se ha estimado que un 51% de la reducción de la mortalidad por CI está relacionado con el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular y un 47% con la utilización de tratamientos en la fase aguda del infarto (Flores-Mateo, 2011). Estos datos son similares a los observados en otros países fuera de nuestro entorno (Ford 2007 y 2011).

A pesar de la reducción de la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, éstas continúan siendo la principal causa de mortalidad. En el año 2010 produjeron 119.128 muertes representando el 31,1% del total de las defunciones en España (Instituto Nacional de Estadística) (Figura 6).

Figura 6. Distribución de las causas de muerte en España en el año 2010. Instituto Nacional de Estadística.



3.2 Tendencias en la letalidad y en la mortalidad a medio plazo del infarto agudo de miocardio

Existen pocos estudios que hayan analizado la evolución de la letalidad intrahospitalaria y de la mortalidad a medio plazo del IAM en España. Los registros PRIAMHO I y II realizados a nivel nacional en los años 1995 y 2000 objetivaron una disminución de la letalidad a 28 días después de un IAM del 39%, reducción que en la mortalidad al año fue del 22% respecto a la primera versión de dicho registro en 1995 (Heras, 2006). La disminución de la mortalidad se atribuyó a la mejoría en la reperusión de los pacientes, así como a la administración de mejores fármacos antitrombóticos, y al uso más generalizado de betabloqueantes o inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) (Arós, 2011). A nivel europeo también se ha observado una reducción de la letalidad a 30 días de un 18% al comparar el

Euro Heart Survey 2 (año 2004) con el Euro Heart Survey 1 (año 2000). (Mandelzweig L, 2006)

Los Datos del registro REGICOR indican que la letalidad de un primer IAM con onda Q ha disminuido en el periodo 1978-2006 casi un 400% pasando de un 16% a un 4% (Sala, 2011). Esta disminución de la letalidad se ha debido a la utilización de fármacos de eficacia demostrada y también a la utilización de procedimientos invasivos de revascularización (Sala, 2011).

La inclusión de pacientes en estos registros multicéntricos procedía de diferentes centros hospitalarios, con protocolos de tratamiento que no siempre pudieron ser iguales. Por otro lado, y al hacer comparaciones entre estudios y registros hay que tener en cuenta potenciales diferencias en la definición del IAM. Por ejemplo, la redefinición del IAM (The Joint ESC/ACC Committee, 2000) y la introducción de las troponinas como marcador de necrosis, capaces de determinar pequeñas cantidades de necrosis miocárdica que antes eran consideradas como angina inestable y ahora son diagnosticadas de infarto, han podido influir en la mejoría del pronóstico del IAM (Rogers, 2008; Myerson, 2009).

Por este motivo, podría resultar interesante analizar la evolución de la letalidad intrahospitalaria y de la mortalidad a corto-medio plazo de pacientes con un primer IAM en un registro que incluyera pacientes de los mismos centros y con los mismos criterios diagnósticos de IAM, evitando así el sesgo que la nueva definición del IAM podría crear con la inclusión de pacientes que sólo presentaran pequeñas necrosis miocárdica diagnosticada por elevación en el valor de las troponinas.

3.3. Factores Asociados a la letalidad y mortalidad a medio-largo plazo: Escalas de riesgo y ECG al ingreso

En relación a la letalidad del IAM, tanto intrahospitalaria como a corto plazo, existen diferentes escalas que nos permiten evaluar el riesgo de muerte y/o posibles

complicaciones durante la estancia hospitalaria en función de diferentes variables que se determinan en el momento del ingreso. Entre estas escalas destacan el GRACE Score (Fox, 2006) y el TIMI Risk Score (Antman, 2000; Morrow, 2000). En ambas escalas, la edad es uno de los factores principales que condiciona el pronóstico vital de los pacientes con IAM, con mayor letalidad en los pacientes más añosos.

En las escalas de riesgo, además de la edad, se evalúan parámetros clínicos y hemodinámicos, como la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el valor de creatinina sérica, la existencia de insuficiencia cardíaca medida en función de la escala de Killip (Killip, 1967) o la elevación de los marcadores de necrosis en el SCA sin elevación del segmento ST. En la escala de TIMI también se incluyen entre las variables pronósticas, los factores de riesgo coronario previo (hipertensión, diabetes, dislipemia o tabaquismo), el antecedente de cardiopatía isquémica documentada o el uso de aspirina previo al ingreso.

Mención aparte merece el ECG al ingreso, tanto en la escala GRACE como en el TIMI risk, la presencia de cambios eléctricos al ingreso condicionan un peor pronóstico de los pacientes que ingresan con un SCA. Como ya se ha comentado el ECG de ingreso permite clasificar a los IAM en tres grandes grupos según si presentan elevación de ST (IAMEST) o no (IAMSEST) o si el segmento ST no se puede valorar por la presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de his o ser ritmo ventricular estimulado por marcapasos (IAM no clasificable o no localizable).

La elevación del ST al ingreso es uno de los predictores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IAM (Petrina 2006). Esta mayor mortalidad intrahospitalaria del IAMEST también se ha objetivado en el registro MASCARA (Ferreira-Gonzalez, 2008), con un 7,6% en el IAMEST vs un 3,9% en el IAMSEST. Los pacientes con IAM no localizable tenían la mayor mortalidad hospitalaria (8,8%), condicionada especialmente a un perfil diferente de estos pacientes, de más edad y con mayor número de comorbilidades. El pronóstico más benigno de los pacientes con IAMSEST durante la fase hospitalaria no es tan evidente cuando se analiza la

evolución a medio plazo. Existen estudios que sugieren un peor pronóstico de los IAMSEST en relación al IAMEST a corto-medio plazo, fuera de la fase hospitalaria, aunque los datos son cuanto menos controvertidos (Polonski, 2010; Fox, 2010; Allen 2006; Telkensen 2005).

Por otro lado, pocos estudios han analizado la evolución a largo plazo (más de cinco años) de los pacientes con IAM en función del ECG de ingreso, dato que resultaría de gran utilidad para confirmar o no esta teórica peor evolución ulterior de los pacientes con IAMSEST respecto a los que presentan elevación del ST al ingreso.

3.4. Factores Asociados a la letalidad y mortalidad a medio-largo plazo: procedimientos de revascularización.

El tratamiento global del IAM ha evolucionado en los últimos años, con generalización de los tratamientos médicos basados en la evidencia y una mayor accesibilidad a las técnicas o procedimientos invasivos. Actualmente, las guías clínicas de tratamiento del IAM recomiendan un manejo más invasivo del infarto (Hamm, 2011; Steg, 2012; Jneid, 2012; O`Gara, 2013), tanto en pacientes con IAMSEST como en pacientes con IAMEST, aunque existe poca información del beneficio a largo plazo de estas estrategias (Abbot, 2007; Peterson 2009; Anderson 2007, Hirsch 2010).

Estudios ya clásicos nos indican que la disponibilidad de una técnica implica una mayor utilización de la misma (Every, 1993), pero incluso en los registros más actuales sobre angina (Daly, 2005), la disponibilidad de procedimientos invasivos como el intervencionismo coronario percutáneo o la cirugía cardíaca es un factor predictor independiente para la realización de estas técnicas.

En nuestro medio, el estudio RESCATE (Recursos Empleados en los Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera) (Marrugat, 1997) se realizó entre 1992-1994 en cuatro hospitales españoles con el objetivo de determinar si la disponibilidad de recursos terciarios en el hospital de ingreso de los pacientes con un primer IAM tenía

relación con el número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados y si su disponibilidad se asociaba a diferente pronóstico intrahospitalario y a seis meses. Se observó que los pacientes que ingresaron en un hospital terciario se sometieron a más procedimientos invasivos que los que ingresaron en un hospital sin laboratorio de hemodinámica o cirugía cardíaca, aunque el pronóstico a 28 días y 6 meses fue similar entre ambos grupos.

Entre 2001-2003 se realizó un segundo registro en los mismos centros (RESCATE II), para evaluar la evolución del pronóstico a corto y medio plazo de los pacientes con un primer IAM, en los mismos hospitales, con una década de diferencia, aplicando los mismos criterios diagnósticos que en el primer registro. En este segundo registro todos los hospitales disponían de salas de hemodinámica y no podremos evaluar el efecto de su disponibilidad pero sí que podremos evaluar si la utilización de procedimientos invasivos se asocia al pronóstico en pacientes con IAM y según el patrón electrocardiográfico de presentación.

3.5. Factores Asociados a la letalidad y mortalidad a medio-largo plazo: el sexo

En las últimas décadas múltiples estudios han intentado objetivar diferencias en las características de la enfermedad arterial coronaria entre hombres y mujeres (Vaccarino, 2010; Vaccarino 2011). Uno de los principales campos de investigación ha sido abordar las diferencias en el pronóstico de la CI entre ambos sexos. En la mayoría de estos estudios, parece que las mujeres presentan un peor pronóstico intrahospitalario y a corto plazo cuando ingresan por un IAM (Vaccarino, 1995; Køber, 1996; Hochman, 1999; Koeb 2006). Esta mala evolución del sexo femenino también se ha observado en estudios realizados en España (Marrugat, 1998). El peor pronóstico se observa principalmente en las mujeres que ingresan con IAMEST (Benamer, 2011; Sadowski 2011), especialmente las jóvenes, pues otras series

apuntan a que las diferencias se atenúan a medida que aumenta la edad de ingreso de estas mujeres (Canto, 2012; Ishihara, 2011).

En otros estudios, se sugiere que el peor pronóstico en el sexo femenino es debido a la edad avanzada y comorbilidad de las mujeres, además de diferencias en la fisiopatología (Shaw, 2009; BaireyMerz, 2006) y las formas de presentación clínica de la enfermedad (Kirchberger, 2011; Mackay MH, 2011), con síntomas diferentes que pudieran retrasar el diagnóstico del infarto (Ladwig, 2011), demorando de esta forma el tratamiento del mismo. Por otro lado, se ha propuesto que la mayor letalidad intrahospitalaria y a corto plazo de las mujeres que ingresan por infarto es debido a la menor utilización en ellas de tratamientos médicos de probada eficacia, como los betabloqueantes o las estatinas, así como las técnicas de reperfusión en el IAMEST (fibrinólisis o angioplastia primaria) u otros procedimientos invasivos durante el ingreso (Anand, 2005; Fang, 2006; Johnston, 2011; Bugiardini, 2011). En cualquier caso, parece que en los últimos años, las diferencias en el pronóstico a corto plazo tienden a disminuir (Vacarino, 2009) dato que también se ha observado en nuestro país (Grau, 2012).

Existen pocos estudios que analicen las diferencias entre ambos sexos en el pronóstico a largo plazo después de un IAM y además presentan resultados contradictorios. En comparación a los hombres, se ha observado que las mujeres presentan mejor evolución a largo plazo (Hurtado-Martínez, 2006), o por el contrario un peor pronóstico (D'Ascenso, 2011), aunque también hay series recientes que indican que no existen diferencias entre ambos sexos en el pronóstico a largo plazo después de un IAM (Laweson, 2010; Sjaaw, 2010).

Por tanto, la influencia del género *per se* en la evolución a largo plazo de los pacientes que ingresan con un IAM es un debate aún abierto hoy día, especialmente por la escasez de series que nos aporten un seguimiento mayor a cinco años.

B. HIPÓTESIS

- Hipótesis 1: La letalidad a 28 días y la mortalidad a 6 meses de los pacientes que ingresan por un primer IAM ha disminuido en la década que ha pasado desde finales de siglo pasado a inicio del actual. Esta mejoría en el pronóstico a corto plazo está relacionada con la generalización de las técnicas de revascularización, la reperusión en los casos de IAMEST, y a la mejoría en los tratamientos médicos aplicados durante el ingreso hospitalario.

- Hipótesis 2: Existen diversos parámetros que podrían influir en la evolución de la letalidad a 28 días y la mortalidad a 7 años de los pacientes que ingresan por un primer IAM. Entre estos factores, el ECG al ingreso, valorado en función de si los pacientes presentan elevación del segmento ST o no, es un factor determinante no solo en la letalidad intrahospitalaria sino también en la mortalidad a largo plazo de los pacientes con un primer infarto. Nuestra hipótesis es que los pacientes que ingresan con un IAMEST tienen un peor pronóstico a corto plazo y un mejor pronóstico a largo plazo. Las técnicas de revascularización realizadas en el ingreso mejoran el pronóstico a corto y largo plazo de estos pacientes, especialmente en los que presentan IAMEST.

- Hipótesis 3: El sexo femenino es un factor independiente que condiciona una mayor letalidad intrahospitalaria en los pacientes que ingresan por un primer IAM y también se asocia con un peor pronóstico vital a largo plazo (7 años) en comparación a los hombres.

C. OBJETIVOS:

1. Analizar los cambios en la letalidad a 28 días y en el pronóstico a seis meses de los pacientes que ingresan con un primer IAM entre los años 1992-1994 y 2001-2003.

2. Determinar si existen diferencias en la letalidad a 28 días y la mortalidad a 7 años de los pacientes que ingresan por un primer IAM en función del patrón del ECG al ingreso y de las técnicas de revascularización coronaria realizadas durante la hospitalización.

3. Determinar si existen diferencias entre sexos en la letalidad a 28 días y la mortalidad a 7 años en pacientes que ingresan por un primer IAM, analizando además si existen diferencias en las características clínicas, el tratamiento médico y la realización de procedimientos invasivos entre hombres y mujeres.

D. CAPITULOS

D.1. BREVE RESUMEN DE MÉTODOS

En la realización de la presente tesis se han utilizado los datos de los pacientes incluidos en dos registros multicéntricos, el RESCATE I y el RESCATE II.

El RESCATE I fue un registro hospitalario de pacientes que ingresaron con un primer IAM realizado entre 1992 y 1994 en cuatro hospitales universitarios catalanes (Hospital del Mar y Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona y Hospital Josep Trueta de Girona). En este registro, se incluyeron de forma consecutiva 1440 pacientes menores de 80 años que ingresaron con un primer IAM de menos de 72 horas de evolución. El diagnóstico de infarto se realizó según los criterios clásicos de la Organización Mundial de la Salud (Willum, 1984).

El RESCATE II se realizó entre 2001-2003 en seis hospitales de España (los cuatro que componen el RESCATE I, el Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca y el Hospital de Txagorritxu en Vitoria). Se incluyeron consecutivamente 2.048 pacientes menores de 80 años con un primer IAM de menos de 72 horas de evolución. El diagnóstico de infarto se realizó según los criterios de la nueva definición del año 2000 (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee, 2000), aunque también se clasificaron a los pacientes utilizando los criterios clásicos de la Organización Mundial de la Salud (Willum, 1984).

En el capítulo 1 de esta tesis doctoral se presentan los resultados que responden al objetivo 1 planteado, comparando la letalidad intrahospitalaria y el pronóstico a 6 meses de ambos registros, para evaluar los posibles cambios en el pronóstico entre ambos periodos. Para garantizar la comparabilidad de los grupos en este primer análisis sólo se consideran los pacientes del RESCATE II que ingresaron en los mismos hospitales del RESCATE I y con los mismos criterios diagnósticos de inclusión que en el primer registro (N=1244 pacientes).

En los registros no se incluyeron aquellos pacientes que ingresaron con un primer IAM que tenían municipio de residencia fuera de la zona de influencia de los hospitales, hecho que podría limitar el seguimiento. Así mismo, tampoco se incluyeron aquellos pacientes que presentasen alguna enfermedad previa que limitara su esperanza de vida a corto plazo o que no firmaran el pertinente consentimiento informado.

En la comparación de los registros RESCATE I y II, el seguimiento a 6 meses se realizó en consulta ambulatoria y en aquellos que no pudieron visitarse se realizó mediante seguimiento telefónico. En los pacientes que reingresaron se confirmó si el motivo de ingreso era uno de los acontecimientos de interés del estudio. Si se detectaba un *éxitus* por contacto telefónico con los familiares, se averiguó la causa de la muerte mediante entrevista a los familiares o por contacto con el médico que firmó el certificado de defunción.

En el registro RESCATE II se dispone de los datos de 2048 pacientes para analizar los factores que determinan la forma de presentación de un primer IAM en el ECG de ingreso, evaluando la mortalidad a 28 días y a largo plazo (7 años) en función del ECG de ingreso, las técnicas de revascularización y el género de los pacientes. Estos resultados se presentan en los capítulos 2 y 3.

En el análisis de los pacientes incluidos en el RESCATE II, la evaluación de la mortalidad global a 7 años se realizó mediante consulta exhaustiva al Índice Nacional de Defunciones, que registra de forma individualizada todos los fallecimientos ocurridos en territorio español. Se dispone de los datos del estado vital a 7 años de todos los pacientes incluidos en el RESCATE II, aunque se desconoce la causa exacta de la muerte en caso de fallecimiento.

Tratamiento del infarto de miocardio

Los hospitales participantes en los registros siguieron su propio protocolo de actuación clínica, sin que hubiera un intento de estandarizar el manejo de todos los pacientes. Aún así, en ambos periodos, los centros disponían de protocolos de actuación

y tratamiento del IAM basados en las guías de la práctica clínica nacionales e internacionales vigentes en ese momento (Bosch, 1994, Froufé, 1994; Ryan, 1994; Braunwald, 2002).

Variables de estudio en la fase aguda del infarto.

Se recogieron las variables demográficas, factores de riesgo coronario, datos del ECG, las exploraciones realizadas en el ingreso, terapia de reperfusión del infarto, técnicas de revascularización (percutánea y quirúrgica) y las complicaciones del infarto. En relación con los tratamientos médicos durante el ingreso y al alta de los pacientes, sólo se dispone de todos ellos en el RESCATE II, mientras que el RESCATE I esta información existe únicamente de uno de los centros, que representa aproximadamente un tercio de los pacientes de dicho registro.

D.2. CAPITULO 1: Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década.

Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década

Cosme García-García^{a,b}, Gines Sanz^{c,d}, Vicente Valle^e, Lluís Molina^{a,f}, Joan Sala^g, Isaac Subirana^{f,h}, Helena Martí^h, Jaume Marrugat^h, Jordi Bruguera^a, Rafel Masià^g y Roberto Elosua^{f,h}

^aServicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^bDepartamento de Medicina Interna. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona. España.

^dCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid. España.

^eServicio de Cardiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

^fCIBER en Epidemiología y Salud Pública. Barcelona. España.

^gServicio de Cardiología. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

^hGrupo de Genética y Epidemiología Cardiovascular (EGEC-ULEC). Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. El tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) ha cambiado considerablemente en los últimos años. El objetivo es determinar la evolución de la mortalidad intrahospitalaria y del pronóstico a 6 meses de los pacientes que ingresan con un primer IAM en dos registros realizados en 1992-1994 y 2001-2003.

Métodos. Entre 1992 y 1994, ingresaron consecutivamente 1.440 pacientes con un primer IAM en cuatro hospitales universitarios (RESCATE I). Entre 2001 y 2003, ingresaron en los mismos centros 1.288 pacientes con un primer IAM con los mismos criterios diagnósticos (RESCATE II). Se compara el manejo clínico, la mortalidad hospitalaria y el pronóstico y la evolución a 6 meses entre estos dos registros.

Resultados. Se realizó reperfusión en el 60,7% de los pacientes del primer registro y en el 72,6% del segundo ($p < 0,001$). En el RESCATE II, se redujo la mediana de tiempo puerta-aguja (41 frente a 93 min; $p < 0,001$), se realizaron más coronariografías (el 65,2 frente al 28,1%; $p < 0,001$) y revascularizaciones (el 34,9 frente al 8,1%; $p < 0,001$). La mortalidad hospitalaria disminuyó en el RESCATE II (el 7,5 frente al 10,9%; $p < 0,001$). Al ajustar por edad, sexo, comorbilidad, gravedad del IAM y terapia de reperfusión, la *odds ratio* de mortalidad hospitalaria del RESCATE II, comparada con el primer registro, fue 0,52 (intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,86). En el

RESCATE II también disminuyó la mortalidad (el 1,4 frente al 3,6%; $p = 0,001$) y el reingreso a 6 meses.

Conclusiones. La mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses de los pacientes con un primer IAM ha disminuido en la última década, probablemente debido a que se reperfunde y se revasculariza más y al mejor tratamiento médico.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio. Pronóstico. Mortalidad.

Trends in In-Hospital Mortality and Six-Month Outcomes in Patients With a First Acute Myocardial Infarction. Change Over the Last Decade

Introduction and objectives. Treatment of acute myocardial infarction (AMI) has changed considerably in recent years. The objective of this study was to investigate differences in in-hospital mortality and 6-month outcomes after a first AMI between patients who participated in two trials, in 1992-1994 and 2001-2003, respectively.

Methods. The study involved 1440 consecutive patients with a first AMI who were admitted to four university hospitals during 1992-1994 (the RESCATE-I trial) and 1288 with a first AMI who met the same diagnostic criteria and who were admitted to the same hospitals during 2001-2003 (the RESCATE-II trial). Patient management, in-hospital mortality and 6-month prognosis and outcomes were compared between the two trials.

Results. Reperfusion therapy was carried out in 60.7% of patients in the first trial and in 72.6% in the second ($P < .001$). In the RESCATE-II trial, the median door-to-needle time was shorter (41 min vs. 93 min; $P < .001$) and patients more frequently underwent coronary angiography (65.2% vs. 28.1%; $P < .001$) and revascularization (34.9% vs. 8.1%; $P < .001$). In addition, in-hospital mortality was lower in RESCATE-II (7.5% vs. 10.9%; $P < .001$). After adjustment for age, sex, comorbidity, AMI severity and reperfusion therapy, the odds ratio for in-hospital mortality

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una beca no condicionada del laboratorio Sanofi-Aventis.

Este proyecto ha sido subvencionado por una beca del Instituto de Salud Carlos III (Red HERACLES RD06/0009 y CIBERESP).

Correspondencia: Dr. C. García-García.
Servicio de Cardiología. Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: CGarciaG@imas.imim.es

Recibido el 3 de diciembre de 2009.

Aceptado para su publicación el 14 de abril de 2010.

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.

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

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

in RESCATE-II compared with the first trial was 0.52 (95% confidence interval, 0.31-0.86). In addition, mortality (1.4% vs. 3.6%; $P=.001$) and readmissions at 6 months were also lower in RESCATE-II.

Conclusions. Both in-hospital and 6-month mortality in patients with a first AMI decreased during the last decade, probably due to more frequent reperfusion and revascularization therapy and better medical treatment.

Key words: *Acute myocardial infarction. Prognosis. Mortality.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La mortalidad del infarto agudo de miocardio (IAM) ha disminuido en los últimos años. Estudios recientes estiman que alrededor de un 35-50% de la disminución de las muertes por enfermedad coronaria entre 1980 y 2000 se debe al uso de tratamientos cuya eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos¹ y que se recomiendan en las guías clínicas. Pero hay muy pocos estudios que hayan analizado la evolución de la mortalidad intrahospitalaria y a medio plazo del IAM en España^{2,3}.

Actualmente, las guías clínicas de tratamiento del IAM recomiendan un manejo más invasivo, con revascularización precoz en los pacientes con IAM sin elevación de ST e intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario en los casos que se presentan con elevación del ST⁴⁻⁶. Por otro lado, la definición⁷⁻⁹ del IAM se ha modificado en la última década. Esta nueva definición de IAM y el uso generalizado de marcadores de daño miocárdico más sensibles y específicos, como las troponinas, han resultado en un incremento en la incidencia de IAM y una disminución de la mortalidad a 28 días¹⁰⁻¹⁴, en parte porque ahora se definen como IAM algunos casos que anteriormente se consideraban angina inestable.

El estudio RESCATE (Recursos Empleados en los Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera)¹⁵ se realizó entre 1992 y 1994 en cuatro hospitales con el objetivo de determinar si la disponibilidad de recursos terciarios en el hospital de ingreso de los pacientes con un primer IAM tenía relación con el número de procedimientos diagnósticos y te-

rapéuticos realizados y si su disponibilidad se asociaba a diferente pronóstico intrahospitalario y a 6 meses. Entre 2001 y 2003 se realizó un segundo registro en los mismos centros, hecho que nos permite evaluar la evolución del pronóstico a corto y medio plazo de los pacientes con un primer IAM, en los mismos hospitales, con una década de diferencia.

El objetivo del estudio es analizar la evolución de la mortalidad intrahospitalaria y del pronóstico a 6 meses en los pacientes que ingresan con un primer IAM entre 1992-1994 y 2001-2003.

MÉTODOS**Diseño**

El RESCATE I es un registro hospitalario de pacientes con IAM que se realizó entre 1992 y 1994 en cuatro hospitales universitarios del nordeste de España. Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes menores de 80 años que ingresaron con un primer IAM de menos de 72 h de evolución. El diagnóstico de infarto se realizó según los criterios de la Organización Mundial de la Salud⁷, con la aparición de una nueva onda Q en los electrocardiogramas seriados o dos de los siguientes criterios: elevación de las enzimas cardíacas (elevación de creatincinasa más del doble del límite normal y/o de su fracción MB > 10%) y dolor torácico típico de más de 20 min de duración.

El RESCATE II se realizó entre 2001 y 2003 en los mismos hospitales e incluyó consecutivamente a todos los pacientes que ingresaron con los mismos criterios de inclusión. En el presente análisis sólo se incluye a los pacientes con los mismos criterios diagnósticos que en el RESCATE I, para poder comparar ambos grupos.

No se incluyó en el registro a los pacientes con IAM con residencia fuera de la zona de influencia de los hospitales que limitase el seguimiento, que presentasen alguna enfermedad previa que limitara su esperanza de vida a corto plazo o que no firmaran el consentimiento informado. El diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio se presenta en la figura 1.

Acontecimientos de interés

Los acontecimientos de interés principales fueron la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad o el reingreso 6 meses después del IAM, por alguna de las siguientes causas: reinfarto, taquicardia o fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca o angina inestable. El reinfarto se definió según los mismos criterios diagnósticos utilizados en la inclusión en el registro; se consideró si la taquicardia o la fibrila-

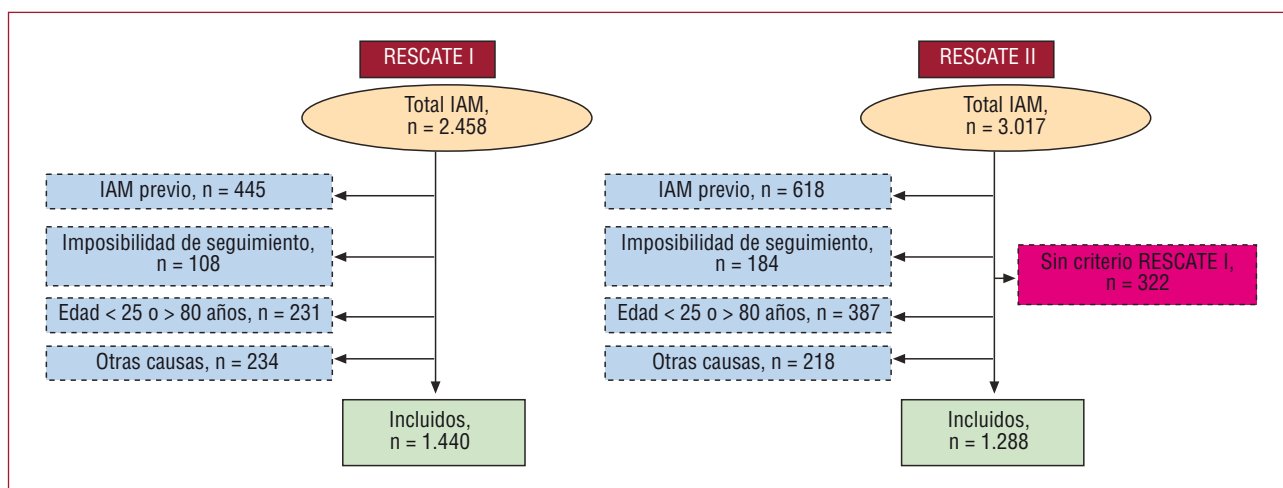


Fig. 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en ambos registros y motivos de exclusión. IAM: infarto agudo de miocardio.

ción ventricular fueron sostenidas y motivaron el ingreso en el hospital; la insuficiencia cardiaca se definió según los criterios diagnósticos clásicos^{16,17}, y la angina inestable se definió como angina progresiva o de reposo que requiera ingreso hospitalario, según los criterios de Braunwald¹⁸.

El seguimiento se realizó en consulta ambulatoria, y en aquellos que no pudieron visitarse, se realizó mediante seguimiento telefónico. En los pacientes que reingresaron, se confirmó si el motivo de ingreso era uno de los acontecimientos de interés del estudio. Si se detectaba por contacto telefónico con los familiares una muerte, se averiguó la causa mediante entrevista a los familiares o por contacto con el médico que firmó el certificado de defunción.

Tratamiento del infarto de miocardio

En cada hospital se siguió su propio protocolo de actuación clínica, sin intentar estandarizar el manejo de los pacientes en los centros participantes. Aun así, en ambos periodos, los hospitales participantes disponían de protocolos de actuación en el IAM basados en las guías de la práctica clínica nacionales e internacionales vigentes^{6,19-22}. En el primer registro un único centro disponía de laboratorio de hemodinámica y podía realizar ICP electivo, mientras que en el segundo registro había tres centros con disponibilidad de hemodinámica, uno de ellos podía realizar ICP primario durante las 24 h del día 7 días a la semana y otros dos sólo en horario laboral (de 8.00 a 17.00 los días laborables). Si no estaba disponible el laboratorio de hemodinámica en el centro, el tratamiento de reperfusión del IAM era la fibrinólisis en ambos registros. En algún caso puntual y en el RESCATE II (< 1%) se realizó un traslado de pacientes entre centros para realizar ICP primario.

Variables de estudio en la fase aguda del infarto

Se recogieron las variables demográficas, así como antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo, angina previa, localización del IAM, presencia de ondas Q en el electrocardiograma, desarrollo de edema de pulmón o *shock* cardiogénico, presencia de arritmias malignas en las primeras 48 h del IAM (definida como la aparición de al menos un episodio de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida que requiera inmediata actuación médica, incluida la fibrilación ventricular primaria), uso de fibrinólisis o angioplastia primaria, pruebas de isquemia (farmacológicas o de esfuerzo), realización de ecocardiograma, coronariografía, ICP o cirugía de revascularización coronaria. En cuanto a los tratamientos médicos durante el ingreso y al alta de los pacientes, sólo se dispone de todos ellos en el RESCATE II, mientras que en el RESCATE I sólo está disponible esta información de uno de los centros, que representa aproximadamente un tercio de los pacientes de dicho registro.

Análisis estadístico

Para la comparación de ambos registros se utilizó la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables continuas, según siguieran una distribución normal o no, y la de la χ^2 para las categóricas. Para la comparación de la mortalidad intrahospitalaria, se realizaron análisis de regresión logística incondicional, y para análisis de las diferencias en el seguimiento a 6 meses, se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox, incluyendo como variables de ajuste todas las potenciales variables de confusión. Las variables in-

TABLA 1. Características clínicas y demográficas basales de los pacientes incluidos en el RESCATE I (1993-1994) y del RESCATE II (2001-2003) con los mismos criterios diagnósticos y del RESCATE II excluidos del análisis por tener diagnóstico basado en concentración de troponina

	RESCATE I (1) (n = 1.440)	RESCATE II (onda Q y criterios CK) (2) (n = 1.288)	RESCATE II sin criterios (3) (n = 322)	1 frente a 2, p	1 frente a 3, p
Edad	62 ± 11,3	61,5 ± 11,9	64,4 ± 11	0,232	0,001
Mujeres	325 (22,6)	270 (21)	104 (32,3)	0,336	< 0,001
Diabetes mellitus	431 (30,1)	342 (27,6)	98 (31,7)	0,138	0,585
Hipertensión	669 (47,3)	666 (52,9)	206 (66,5)	0,003	< 0,001
Hipercolesterolemia	531 (38,5)	584 (47,5)	167 (55,1)	< 0,001	< 0,001
Tabaquismo	686 (47,8)	592 (47,9)	105 (34)	0,951	< 0,001
Angina previa	553 (39,2)	531 (42,9)	165 (53,6)	0,055	< 0,001
Creatinina pico	1.992 ± 1.886	1.773 ± 1.924	170 ± 86	0,004	< 0,001
IAMCEST	1.051 (73)	852 (71,9)	65 (22,2)	0,524	< 0,001
Localización del IAM					
Anterior	435 (30,2)	353 (29,5)	—	—	
Inferior	698 (48,5)	416 (34,8)	—		
Mixto	34 (2,36)	103 (8,61)	—		
MPC o BRIHH	28 (1,95)	52 (4,35)	—		
Sin onda Q	244 (17)	272 (22,7)	294 (100)	< 0,001	

BRIHH: bloqueo rama izquierda de haz de His; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: IAM con elevación del segmento ST; MCP: marcapasos. Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

cluidas en los modelos multivariados, además del periodo, fueron las que se asociaron con el acontecimiento de interés y mostraban diferencias en los dos periodos de tiempo evaluados; también se incluyeron variables clínicas que están asociadas con el pronóstico de la enfermedad (edad, sexo, etc.). Además, se calculó la curva de supervivencia mediante el método actuarial de Kaplan-Meier en los dos periodos y se utilizó el *log-rank test* para la comparación de dichas curvas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En el RESCATE-I se incluyó a 1.440 pacientes consecutivos entre 1992 y 1994. En el segundo periodo, entre 2001 y 2003, ingresaron 1.610 pacientes, aunque se incluyó en el análisis comparativo únicamente a los que cumplían los criterios clásicos de IAM y forman el registro RESCATE II (n = 1.288). Las características clínicas y demográficas de estos pacientes se muestran en la tabla 1, así como las de los 322 pacientes que se excluyó del análisis por no cumplir los criterios diagnósticos del RESCATE I.

En el RESCATE II había mayor proporción de pacientes hipertensos, dislipémicos y con IAM no Q. En el RESCATE II se realizó con mayor frecuencia terapia de reperfusión (tabla 2), incluido el ICP primario, que no estaba disponible en el primer periodo en ningún centro. Entre los pacientes que recibieron fibrinólisis, la mediana puerta-aguja se redujo en el RESCATE II de 93 [P₂₅₋₇₅, 54-120] a 41

[20-90] min ($p < 0,001$), con una mínima reducción en la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas a la reperfusión: 180 [120-300] min en el RESCATE I a 180 [120-255] min en el RESCATE II ($p = 0,036$). La mediana puerta-balón del ICP primario en el RESCATE II fue de 90 [60-150] min.

En el segundo periodo se realizaron más procedimientos invasivos (coronariografía, ICP y cirugía de revascularización) y ecografías, aunque menos pruebas de isquemia, que en el primer periodo (tabla 2).

Aunque en el RESCATE I no se dispone de los tratamientos recibidos por todos los pacientes, los datos de uno de los hospitales (que corresponde a casi un tercio del total de pacientes) muestran que la administración de antiagregantes y bloqueadores beta durante el ingreso aumentó considerablemente en el segundo registro (el 71,3 frente al 93,7% y el 21 frente al 69,6%, respectivamente) y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y las estatinas también fueron ampliamente utilizados (el 70,2 y el 76,4% respectivamente) en el RESCATE II.

Evolución intrahospitalaria y pronóstico a 6 meses

Al analizar las complicaciones intrahospitalarias, las proporciones de grado de Killip máximo III-IV, angina tras el IAM y arritmias ventriculares fueron más bajas en los pacientes del RESCATE II. La mortalidad hospitalaria también se redujo en el segundo periodo (tabla 3). Esta mortalidad hospita-

TABLA 2. Terapia de reperfusión y procedimientos intrahospitalarios en los pacientes del RESCATE I y el RESCATE II

	RESCATE I (n = 1.440)	RESCATE II (onda Q y criterios CK) (n = 1.288)	p
Reperusión total	874 (60,7)	935 (72,6)	< 0,001
Trombolisis	874 (100)	1.012 (78,6)	< 0,001
ICP primario	0	276 (21,4)	< 0,001
Coronariografía	404 (28,1)	829 (65,2)	< 0,001
ICP electivo	53 (3,7)	306 (24,8)	< 0,001
Cirugía de revascularización	63 (4,4)	126 (10,1)	< 0,001
Test de isquemia	849 (59)	568 (44,1)	< 0,001
Positivo	182 (21,4)	127 (22,4)	0,62
Negativo	535 (63)	344 (60,6)	
No concluyente	132 (15,5)	97 (17,1)	
Ecocardiografía	842 (58,6)	1.044 (88)	< 0,001

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
Los datos expresan n (%).

TABLA 3. Pronóstico intrahospitalario y a 6 meses de los pacientes del RESCATE I y el RESCATE II

	RESCATE I	RESCATE II	p
Complicaciones y mortalidad intrahospitalaria			
Angina tras IAM	321 (25)	167 (13,6)	< 0,001
Reinfarto	55 (4,01)	52 (4,2)	0,809
Arritmias ventriculares	303 (21,8)	92 (7,3)	< 0,001
Killip III-IV al ingreso	198 (13,8)	137 (10,9)	0,022
Mortalidad cardiovascular	156 (10,9)	95 (7,5)	0,003
Pronóstico a 6 meses*			
Reingreso	162 (12,9)	65 (6,4)	< 0,001
Angina	87 (6,9)	31 (3,1)	< 0,001
Reinfarto	41 (3,3)	31 (2,8)	0,491
Arritmias ventriculares	16 (1,3)	0	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	46 (3,6)	15 (1,5)	0,002
ICP	122 (9,5)	29 (2,5)	< 0,001
Cirugía	160 (12,5)	21 (1,8)	< 0,001
Mortalidad cardiovascular	46 (3,6)	14 (1,4)	0,001
Mortalidad total	50 (3,9)	19 (1,7)	0,001
Mortalidad cardiovascular o reingreso	186 (14,6)	83 (7,1)	< 0,001
Mortalidad total o reingreso	189 (15)	82 (8,1)	< 0,001

IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
*Entre los que sobreviven a la fase aguda.
Los datos expresan n (%).

laria también fue menor después de ajustar por diferentes variables y la gravedad del IAM (tabla 4A).

Entre los pacientes que sobreviven a la fase aguda, se dispone del seguimiento a 6 meses del 99,9% en el RESCATE I y el 97% en el RESCATE II. En el RESCATE II se observó una disminución en la mortalidad y una reducción de los reingresos por angina, arritmias ventriculares e insuficiencia cardiaca (tabla 3).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los acontecimientos mortales (fig. 2A) y los reingresos (fig. 2B) muestran una menor tasa de acontecimientos en los pacientes del RESCATE II. En el análisis multivariable, después de ajustar por co-

morbilidad y variables de gravedad del IAM, la asociación entre RESCATE II y mejor pronóstico a 6 meses se mantuvo estadísticamente significativa (tabla 4B-D).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que la mortalidad hospitalaria y la tasa de acontecimientos a 6 meses de los pacientes con un primer IAM han disminuido en la última década. Este descenso no está relacionado con cambios en las características clínicas ni en la gravedad de los pacientes con IAM.

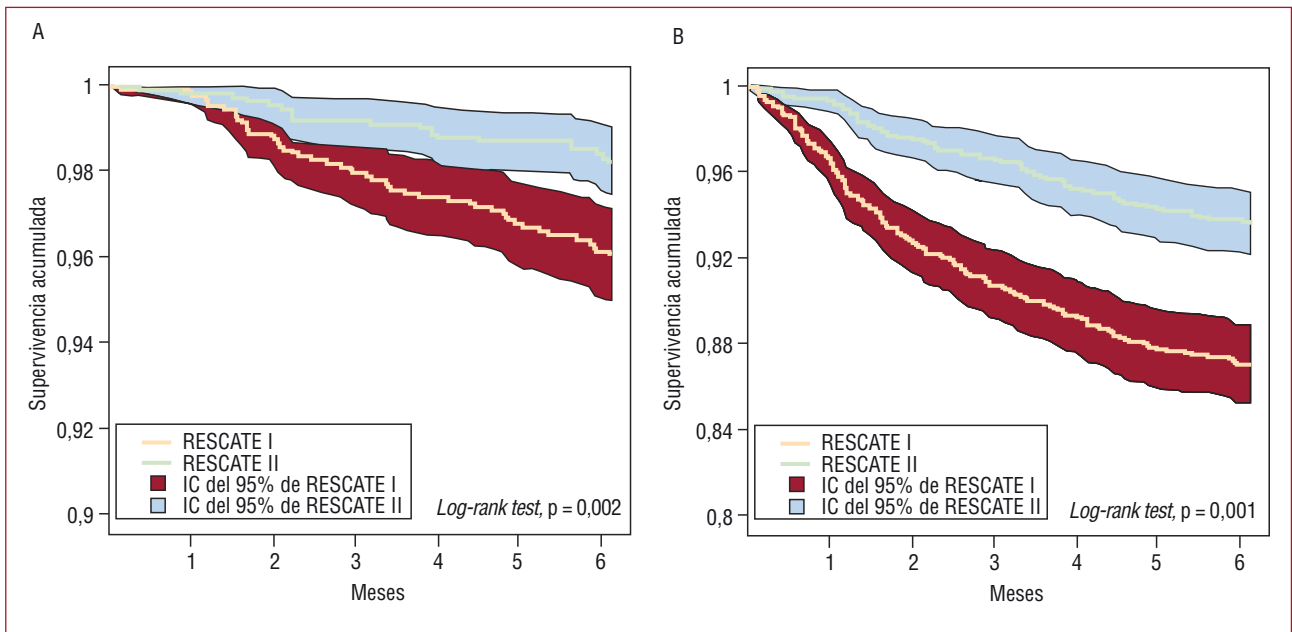


Fig. 2. A: curvas de Kaplan-Meier, mortalidad total a 6 meses entre los supervivientes en fase aguda en RESCATE I y II. B: curvas de Kaplan-Meier, reingreso cardiovascular no mortal a 6 meses entre los supervivientes en fase aguda.

TABLA 4. Análisis multivariable de mortalidad intrahospitalaria y pronóstico a 6 meses de los pacientes del RESCATE-II comparados con los del RESCATE-I

		p
A. Mortalidad intrahospitalaria.		
Análisis de regresión logística, OR (IC del 95%)		
Modelo 1	0,67 (0,51-0,87)	0,003
Modelo 2	0,36 (0,23-0,57)	< 0,001
Modelo 3	0,38 (0,24-0,61)	< 0,001
Modelo 4	0,52 (0,31-0,86)	0,011
B. Mortalidad a 6 meses de los supervivientes a la fase aguda.		
Análisis de regresión de Cox, HR (IC del 95%)		
Modelo 1	0,41 (0,24-0,71)	< 0,001
Modelo 2	0,39 (0,21-0,73)	0,003
Modelo 3	0,44 (0,23-0,83)	0,011
Modelo 4	0,44 (0,23-0,84)	0,013
C. Reingreso de causa cardiovascular* de los supervivientes en fase aguda.		
Análisis de regresión de Cox, HR (IC del 95%)		
Modelo 1	0,46 (0,35-0,62)	< 0,001
Modelo 2	0,41 (0,28-0,6)	< 0,001
Modelo 3	0,43 (0,3-0,63)	< 0,001
Modelo 4	0,45 (0,31-0,66)	< 0,001
D. Mortalidad a 6 meses o reingreso cardiovascular* de los supervivientes a la fase aguda.		
Análisis de regresión de Cox, HR (IC del 95%)		
Modelo 1	0,43 (0,35-0,52)	< 0,001
Modelo 2	0,4 (0,32-0,5)	< 0,001
Modelo 3	0,41 (0,32-0,52)	< 0,001
Modelo 4	0,42 (0,33-0,54)	< 0,001

*Angina, reinfarcto, arritmias ventriculares o insuficiencia cardiaca.

Modelo 1: ajustado por edad y sexo.

Modelo 2: modelo 1 más diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, angina previa y localización del IAM.

Modelo 3: modelo 2 más terapia de reperfusión.

Modelo 4: modelo 3 más Killip clase III o IV y taquicardia o fibrilación ventricular.

HR: hazard ratio; OR: odds ratio.

Existen estudios que han observado una mejoría en el pronóstico de los pacientes con IAM^{2,22-25}, lo que ratifica la eficacia de las nuevas terapias en los ensayos clínicos en el ámbito clínico²⁶ y que mejora el pronóstico con una mejor adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{27,28}. En nuestra serie, las técnicas de reperfusión (fibrinólisis e ICP primario) se realizaron en mayor medida y de forma más precoz en los pacientes incluidos en el segundo periodo. La reperfusión en el RESCATE II se realizó en mayor medida que en otros registros nacionales recientes, como el MASCARA³, en el que se reperfundió al 62% de los pacientes con IAM con elevación de ST (IAMCEST), comparado con el 72,6% de nuestro registro.

El riesgo de mortalidad intrahospitalaria en el registro RESCATE II es menor que el observado en el PRIAMHO II², registro realizado en el año 2000 en el que se observó una mortalidad del 11,3%, más del 25% de mortalidad que en el RESCATE II. A pesar de que los pacientes con IAMCEST en ambas series son similares (el 69% en el PRIAMHO II y el 71,9% en el RESCATE II) y tienen factores de riesgo coronario en similar proporción, la mayor edad de los pacientes del PRIAMHO II (65,4 frente a 61,5 años) y el hecho de que tenga un 15% de pacientes con IAM previo pueden explicar esta mayor mortalidad. Por el contrario, la mortalidad en el registro MASCARA³ fue menor que en el RESCATE II (el 5,7 frente al 7,5%), aunque las características de los pacientes eran muy distintas, pues en el MASCARA la mayoría de los pacientes tenían un síndrome coronario sin elevación de ST (sólo un 38,3% de IAMCEST), grupo con menos mortalidad intrahospitalaria. Este hecho hace que ambos registros sean en general poco comparables.

La utilización de procedimientos invasivos podría ser un factor importante en la reducción del riesgo de mortalidad intrahospitalario²⁵, aunque dicha estrategia no siempre se ha asociado a una mejora en la evolución de los pacientes^{15,29}. Se considera que existen otras variables relacionadas con el manejo clínico de los pacientes que pueden tener un importante papel en la mejora del pronóstico de estos pacientes, como los tratamientos médicos durante el ingreso. El hecho de que sólo se disponga de estos tratamientos en un subgrupo de los pacientes nos impide afirmar la hipótesis que se apunta, pues la elevada utilización en el RESCATE II de fármacos de eficacia probada en el tratamiento del IAM sin duda podría colaborar a la mejora en el pronóstico de estos pacientes. Es sabido que la utilización combinada de bloqueadores beta e IECA ya ha demostrado su importancia en la mejora del pronóstico de los pacientes con IAM, también en registros nacionales como el PRIAMHO II³⁰.

La reducción en las complicaciones del infarto, como la angina tras el infarto y las arritmias ventriculares y la menor proporción de Killip máximo III o IV probablemente están en relación con un mejor manejo de estos pacientes, aunque esta reducción no explica por completo la disminución en la mortalidad hospitalaria.

Aunque actualmente en el IAMCEST se recomienda la realización de ICP primario⁵, esta técnica sólo se realizó en el 21,4% de los pacientes del RESCATE II reperfundidos. Este bajo porcentaje se explica porque los laboratorios estaban disponibles mayoritariamente sólo en horario parcial y los días laborables. El traslado hospitalario de los pacientes con IAM para realizar ICP primario se ha asociado en algunos registros a aumentos del tiempo puerta-balón, retrasos en la reperfusión y aumento de la mortalidad intrahospitalaria³¹, lo que disminuye la probabilidad de lograr el tiempo objetivo recomendado en las guías de práctica clínica³². Sería conveniente la realización de futuros estudios con análisis multinivel para evaluar los aspectos cualitativos, como la disponibilidad de hemodinámica en el mismo centro, en el tratamiento del IAM y su relación con la mortalidad.

A pesar de utilizarse los mismos criterios diagnósticos en ambos periodos, en el RESCATE II se observa un incremento significativo de los infartos no Q. Esto se ha observado en otros registros³³ y parece estar relacionado no sólo con una reperfusión precoz (fibrinólisis o ICP primario), sino con el uso generalizado de aspirina.

En nuestro estudio, se ha observado mayor prevalencia de hipertensión y dislipemia, aunque esta situación podría estar en relación con un mejor conocimiento de los factores de riesgo en la población general³⁴.

Entre los pacientes que sobreviven a la fase aguda, se observa una mejoría en el pronóstico a 6 meses, con menor mortalidad y menos reingresos por angina, insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares. La mayor tasa de reperfusión probablemente sea uno de los principales factores para prevenir la pérdida de masa miocárdica, y ello podría explicar la disminución en los reingresos por insuficiencia cardíaca en los pacientes del RESCATE II. El uso generalizado de los IECA y los bloqueadores beta también podría explicarlo^{35,36}.

La principal característica de este estudio se basa en el reclutamiento consecutivo de todos los pacientes con un primer IAM en los mismos cuatro hospitales, lo que garantiza su representatividad y la validez externa de los resultados. Además, se ha seguido los mismos metodología y protocolo diagnóstico en dos periodos diferentes, durante los cuales el manejo clínico de los pacientes con mayor realización de procedimientos

invasivos y probablemente con mejoras en el tratamiento médico.

Las limitaciones incluyen el mencionado cambio en la definición de IAM entre ambos periodos, aunque se han aplicado los mismos criterios diagnósticos clásicos para garantizar la adecuada comparación de los resultados. No se dispone del tratamiento médico de todos los pacientes en ambos periodos para analizar si las diferencias en mortalidad pueden estar relacionadas con la mayor utilización de fármacos de demostrada eficacia.

CONCLUSIONES

El pronóstico intrahospitalario y a los 6 meses de los pacientes con un primer IAM en España ha mejorado en la última década. Esta mejora en el pronóstico no se explica por cambios en las características clínicas y en la gravedad de los pacientes con IAM. El incremento en la utilización de las terapias de reperfusión, el manejo más invasivo en los pacientes con IAM (mayores tasas de revascularización percutánea y quirúrgica) y probablemente las mejoras en el tratamiento médico realizado pueden explicar el descenso en la mortalidad intrahospitalaria y el mejor pronóstico a medio plazo de los pacientes con un primer IAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388-98.
2. Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suarez MA, et al. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un periodo de cinco años. Estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:200-8.
3. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-16.
4. Gunnar RM, Bourdillon PD, Dixon DW, Fuster V, Karp RB, Kennedy JW, et al. ACC/AHA 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. *Circulation.* 1990;82:664-707.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2004;110:588-636.
6. Braunwald E, Antman E, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2002;106:1893-900.
7. Willum RF, Fortman ST, Prineas RJ, Kotke PE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J.* 1984;108:150-8.
8. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.
9. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2003;108:2543-9.
10. Pell JP, Simpson E, Rodger JC, Finlayson A, Clark D, Anderson J, et al. Impact changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *BMJ.* 2003;326:134-5.
11. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, Mustonen J, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J.* 2005;26:1719-25.
12. Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation.* 2006;114:790-7.
13. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156:1026-34.
14. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr; ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2009;119:503-14.
15. Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Valle V, Molina LL, Cardona M, et al; for the RESCATE investigators. Six-month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1187-92.
16. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441-6.
17. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit; a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
18. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410-4.
19. Bosch X, Fernández F, Bermejo J, Curós A, Valentín V. Tratamiento del infarto agudo de miocardio no complicado. *Rev Esp Cardiol.* 1994;47 Supl:9-26.
20. Froufe J, López-Sendón J, Figueras J, Domínguez JM, Quintana JF, Vázquez C. Infarto agudo de miocardio complicado. *Rev Esp Cardiol.* 1994;47 Supl:27-48.
21. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1328-428.
22. Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:349-56.
23. Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, Immonen-Raiha P, Jekkola T, Karja-Koskenkari P, et al. Trends in coronary

- events in Finland during 1983-1997. The FINAMI study. *Eur Heart J*. 2003;24:311-9.
24. Mandelweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-93.
 25. Nallamothu BK, Wang Y, Magid DJ, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. Relation between hospital specialization with primary percutaneous intervention and clinical outcome in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. *Circulation*. 2006;113:222-9.
 26. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mohonen M, Cepitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:688-700.
 27. Tricoci P, Peterson ED, Roe MT; CRUSADE Quality Improvement Initiative. Patterns of guideline adherence and care delivery for patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;98:Q30-35.
 28. Coma-Canella I. Relación entre la mortalidad por infarto agudo de miocardio y la adherencia a las guías clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:189-92.
 29. Every NR, Parsons LS, Fihn SD, Larson EB, Maynard C, Hallstrom AP, et al. Long-term outcome in acute myocardial infarction patients admitted to hospitals with and without on-site cardiac catheterization facilities. MITI Investigators. *Circulation*. 1997;96:1770-5.
 30. Arós F, Loma-Osorio A, Vila J, López-Bescós L, Cuñat J, Rodríguez E, et al. Efecto de la asociación de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión en la supervivencia al año tras un infarto agudo de miocardio. Resultados del registro PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:313-20.
 31. Shavelle DM, Rasouli ML, Frederick P, Gibson CM, French WJ. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Outcome in patients transferred for percutaneous coronary intervention (a national registry of myocardial infarction 2/3/4 analysis). *Am J Cardiol*. 2005;96:1227-32.
 32. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM; NRM I Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM I)-3/4 analysis. *Circulation*. 2005;111:761-7.
 33. Furman M, Dauerman H, Goldberg R, Yarzbeski J, Lessard D, Gore J. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1571-80.
 34. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
 35. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:201-8.
 36. Frishman WH, Cheng A. Secondary prevention of myocardial infarction: role of beta-adrenergic blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 1999;137:S25-34.

D.3. CAPITULO 2: Long-Term Prognosis of First Myocardial Infarction According to the Electrocardiographic Pattern (ST Elevation Myocardial Infarction, Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Non-Classified Myocardial Infarction) and Revascularization Procedures.

Long-Term Prognosis of First Myocardial Infarction According to the Electrocardiographic Pattern (ST Elevation Myocardial Infarction, Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Non-Classified Myocardial Infarction) and Revascularization Procedures

Cosme García-García, MD^{a,b,*}, Isaac Subirana, ScM^{c,d}, Joan Sala, PhD^e, Jordi Bruguera, MD^a, Gines Sanz, PhD^{f,g}, Vicente Valle, MD^h, Fernando Arós, PhDⁱ, Miquel Fiol, PhD^{j,k}, Lluís Molina, PhD^{a,c}, Jordi Serra, PhD^h, Jaume Marrugat, PhD^d, and Roberto Elosua, PhD^{d,c}

The aim of this study was to describe differences in the characteristics and short- and long-term prognoses of patients with first acute myocardial infarction (MI) according to the presence of ST-segment elevation or non-ST-segment elevation. From 2001 and 2003, 2,048 patients with first MI were consecutively admitted to 6 participating Spanish hospitals and categorized as having ST-segment elevation MI (STEMI), non-ST-segment elevation MI (NSTEMI), or unclassified MI (pacemaker or left bundle branch block) according to electrocardiographic results at admission. The proportions of female gender, hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes were higher among NSTEMI patients than in the STEMI group. NSTEMI 28-day case fatality was lower (2.99% vs 5.26%, $p = 0.02$). On multivariate analysis, the odds ratio of 28-day case fatality was 2.23 for STEMI patients compared to NSTEMI patients (95% confidence interval 1.29 to 3.83, $p = 0.004$). The multivariate adjusted 7-year mortality for 28-day survivors was higher in NSTEMI than in STEMI patients (hazard ratio 1.31, 95% confidence interval 1.02 to 1.68, $p = 0.035$). However, patients with unclassified MI presented the highest short- and long-term mortality (11.8% and 35.4%, respectively). The excess of short-term mortality in unclassified and STEMI patients was mainly observed in those patients not treated with revascularization procedures. In conclusion, patients with first NSTEMI were older and showed a higher proportion of previous coronary risk factors than STEMI patients. NSTEMI patients had lower 28-day case fatality but a worse 7-year mortality rate than STEMI patients. Unclassified MI presented the worst short- and long-term prognosis. These results support the invasive management of patients with acute coronary syndromes to reduce short-term case fatality. © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2011;108:1061–1067)

Although we are learning more about the physiopathology of acute coronary syndromes,^{1,2} the clinical characteristics that determine its type are not well established. Previous studies have observed that a history of myocardial infarction (MI), advanced age, and the presence of various

co-morbidities are associated with a higher probability of presenting with non-ST-segment elevation MI (NSTEMI).³ However, very little analysis has been done of the characteristics that determine its manner of presentation in patients with first MI. In contrast, ST-segment elevation on admission electrocardiography is 1 of the predictors of in-hospital mortality in patients with MI,⁴ although conflicting data have suggested that NSTEMI has a worse long-term prognosis.^{5–10} Moreover, although current guidelines recommend the use of invasive management and reperfusion therapy in patients with NSTEMI and those with ST-segment elevation MI (STEMI),^{11,12} data regarding the long-term benefits of this approach are scarce.^{8,13} The objectives of this study were (1) to determine the factors associated with the different forms of first MI presentation, in terms of whether ST-segment elevation is present at admission or the electrocardiographic results cannot be classified, (2) to evaluate the differences in in-hospital and 7-year mortality for these 3 groups of patients, and (3) to evaluate the effectiveness of revascularization on short- and long-term prognoses in these type of patients.

^aCardiology Department, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar; ^bUniversitat Autònoma de Barcelona; ^cCIBER Epidemiology and Public Health; ^dCardiovascular Epidemiology and Genetics Group, Institut Municipal Investigació Mèdica, Barcelona; ^eCardiology Department, Hospital Josep Trueta, Girona; ^fCardiology Department, Hospital Clínic i Provincial Barcelona, Barcelona; ^gDepartment of Translational Cardiovascular Research, CNIC, Madrid; ^hCardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁱCardiology Department, Hospital Txagurritxu, Vitoria; ^jCardiology Department, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; and ^kCIBER Obesity and Nutrition, Barcelona, Spain. Manuscript received March 20, 2011; revised manuscript received and accepted June 2, 2011.

This work was partially supported by an unconditional fellowship from Sanofi-Aventis, Paris, France, and grants from Instituto de Salud Carlos III (Red HERACLES RD06/0009 and CIBERESP).

*Corresponding author: Tel: 34-932483118; fax: 34-932483398.
E-mail address: cgarcia@parcdesalutmar.cat (C. García-García).

Methods

This prospective register of patients with MI was undertaken by 6 public hospitals in Spain, with long-term follow-up of vital status. All patients aged >18 years who were admitted with first MI <72 hours after symptom onset were prospectively and consecutively included from September 2001 to June 2003. The study was approved by the local ethics committee, and all participants were informed and provided signed consent.

The diagnosis of MI followed the European Society of Cardiology and American College of Cardiology definition, which is that MI is a myocardial necrosis secondary to ischemia. Myocardial necrosis is defined as elevated levels of troponin T or I, or of the creatine kinase-MB fraction, according to the normal levels as defined at each center.

On the basis of electrocardiographic findings at admission, patients were classified into 3 groups: STEMI, NSTEMI or unclassified MI (presence of left branch block or pacemaker rhythm). All electrocardiograms were analyzed by a clinical cardiologist at each of the participant hospitals using standardized criteria.

Exclusion criteria were a history of MI, residence outside the center's service area, and serious illness, unrelated to the admission episode, that limited the patient's life expectancy.

A standardized questionnaire administered by trained personnel was used to prospectively gather demographic variables and co-morbidities such as history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, and previous angina. Clinical characteristics of the event were recorded, including MI location, presence of ST-segment elevation on admission electrocardiography, appearance of Q waves, and complications such as the development of pulmonary edema or cardiogenic shock or the presence of malignant arrhythmias within the first 48 hours (defined as the appearance of ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia requiring immediate medical attention). Finally, information was also collected on the management of the acute event, including medical treatments during the hospital stay and at discharge, reperfusion and procedures such as pharmacologic or stress-testing techniques to determine the presence of ischemia, echocardiography, coronary angiography (number of vessels with severe lesions), and surgical or percutaneous coronary revascularization.

No standards were established for clinical management of the patients, so each of the participating hospitals used its own treatment protocols. Nonetheless, all the hospitals used protocols that followed the national and international clinical practice guidelines in force at the time of the study.¹⁴⁻¹⁶

Events of interest were defined as 28-day and long-term mortality, with 7-year follow-up of vital status until December 31, 2009. To identify long-term fatal cases, we accessed the National Death Registry. This is an exhaustive and mandatory official database collecting individual data of all individuals who have died in Spain from 1987 until the present. This database is promoted by the Spanish health ministry to public institutions (health care administrations, research centers, etc) and provides information regarding vital status and date of death, although it does not indicate a specific cause of death. We used individual data of the patients included in this registry (family name, name, date

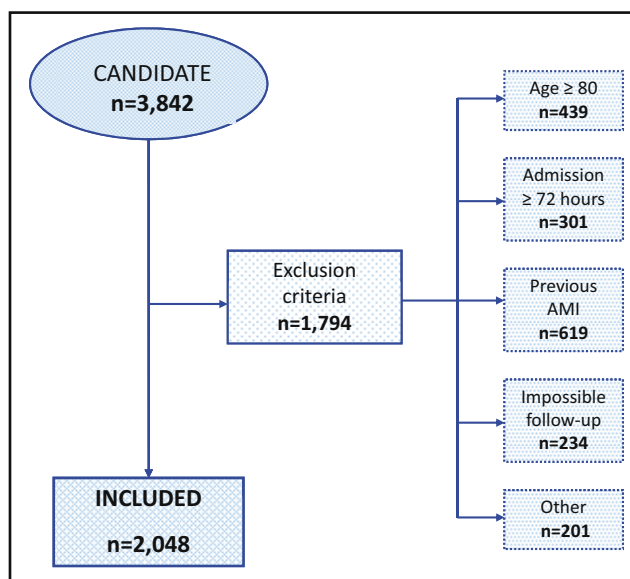


Figure 1. Flowchart of registered and included patients in the study.

of birth, city of residence) to link our data with the National Death Registry. Given the demographic trends of the study area, specifically the lack of international out-migration, we assumed that study participants who did not appear in this registry were alive at the end of the follow-up.

In the comparison of the 3 study groups (STEMI, NSTEMI, and unclassified MI), analysis of variance or the Kruskal-Wallis test was used for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Logistical regression and Cox regression were used to determine the associations between the 3 electrocardiographic patterns and 28-day and long-term mortality, respectively, adjusting for the confounding variables identified. We tested for the interaction between the use of revascularization procedures during hospitalization and the 3 electrocardiographic patterns on 28-day and 7-year prognoses.

In the multivariate analyses, multiple imputation methods^{17,18} were performed to replace missing values in the adjustment variables, for which the "mi" and "mitools" R packages were used, and to avoid potential selection bias and loss of statistical power. A p value <0.05 was considered significant. R version 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used for the analysis.

Results

The study registered consecutively 3,842 patients. After excluding those patients with exclusion criteria (Figure 1), 2,048 were included in the analyses: 60.3% with STEMI, 32.7% with NSTEMI, and 7.0% with unclassified MI. The demographic and clinical characteristics of the 3 patient groups are listed in Table 1. Patients with NSTEMI had a higher prevalence of cardiovascular risk factors (hypertension, tobacco use, and diabetes) and previous angina and a larger proportion of women than in the STEMI group. Patients with unclassified MI were older and also had a higher prevalence of cardiovascular risk factors and angina than the STEMI group.

Table 1
Patient characteristics by electrocardiographic results on admission

Variable	STEMI (n = 1,235)	NSTEMI (n = 670)	Unclassified MI (n = 143)	p Value*	p Value [†]	p Value [‡]	p value
Age (years)	61.0 ± 29.4	63.2 ± 12.5	65.9 ± 10.9	0.058	0.049	0.021	0.022
Men	998 (80.8%)	499 (74.6%)	100 (69.4%)	0.002	0.001	0.204	<0.001
Hypertension	574 (47.5%)	401 (60.8%)	91 (66.4%)	<0.001	<0.001	0.222	<0.001
Diabetes mellitus	310 (25.9%)	195 (30.0%)	60 (43.2%)	0.054	<0.001	0.003	<0.001
Current smoker	596 (49.7%)	393 (60.8%)	83 (66.4%)	<0.001	<0.001	0.241	<0.001
Previous angina pectoris	434 (36.3%)	331 (51.5%)	61 (50.8%)	<0.001	0.002	0.897	<0.001
Admission Killip class III or IV	89 (7.3%)	56 (8.5%)	30 (23.1%)	0.335	<0.001	<0.001	<0.001
Ejection fraction				<0.001	0.014	<0.001	<0.001
≤30%	104 (8.5%)	28 (4.2%)	20 (14.1%)				
31%–45%	319 (26.0%)	82 (12.3%)	33 (23.2%)				
46%–60%	504 (41.0%)	301 (45.3%)	44 (31.0%)				
>60%	302 (24.6%)	254 (38.2%)	45 (31.7%)				
Number of affected vessels				<0.001	0.003	0.075	<0.001
0	44 (5.37%)	26 (5.42%)	9 (12.9%)				
1	362 (44.2%)	148 (30.8%)	19 (27.1%)				
2–3	413 (50.4%)	306 (63.7%)	42 (60.0%)				

Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage).

* STEMI versus NSTEMI.

[†] STEMI versus NSTEMI versus unclassified MI.

[‡] NSTEMI versus unclassified MI.

Table 2
Variables associated with electrocardiographic pattern upon admission: multinomial logistic regression

Variable	STEMI vs NSTEMI		Unclassified MI vs NSTEMI		Global p Value
	OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value	
Age (×10 years)	0.87 (0.79–0.96)	0.005	1.21 (1.00–1.47)	0.050	<0.001
Female gender	0.86 (0.67–1.11)	0.252	1.06 (0.65–1.74)	0.809	0.432
Diabetes	0.91 (0.72–1.14)	0.400	1.03 (0.65–1.63)	0.888	0.646
Hypertension	0.75 (0.61–0.93)	0.007	1.05 (0.67–1.64)	0.832	0.016
Smoking	1.18 (0.93–1.50)	0.164	1.04 (0.64–1.71)	0.864	0.367
Previous angina	0.56 (0.46–0.69)	<0.001	0.88 (0.58–1.33)	0.537	<0.001

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

The variables associated with the electrocardiographic topology of MI in multivariate analysis are listed in Table 2. History of angina, arterial hypertension, and age were associated with a higher probability of NSTEMI than of STEMI. In addition, age was directly associated with a higher probability of presenting with unclassified MI than with NSTEMI.

In contrast, analysis of the patients who received coronary angiography showed that patients with NSTEMI presented with a higher proportion of multivessel disease.

The treatments and procedures implemented during the hospital stay are listed in Table 3. Nearly 70% of the patients had coronary angiography, and 1/3 of these had percutaneous coronary intervention (PCI). Reperfusion therapies (thrombolysis or primary PCI) were primarily used in STEMI patients, and elective PCI and surgical revascularization were more frequent in the NSTEMI group.

With respect to medical treatments, there were no differences between the groups in the proportion of patients treated with antiaggregants or β blockers, although NSTEMI patients received more glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors were less prescribed.

The in-hospital evolution of all 3 groups is listed in Table 3. Patients with NSTEMI presented a greater frequency of

post-MI angina than those with STEMI but a lower frequency of ventricular arrhythmias and complete atrioventricular block. The 28-day case fatality was higher in STEMI than in NSTEMI patients, although the highest case fatality was observed in those with unclassified MI.

Multivariate analysis showed that patients with STEMI had a higher probability of 28-day case fatality than the NSTEMI group (Table 4). In contrast, patients with unclassified MI had worse 28-day case fatality than patients with STEMI, and this higher mortality was mainly related to a higher proportion of complications, such as Killip class III or IV or ventricular arrhythmias (Table 4).

The interaction between the use of revascularization procedures during hospitalization and the 3 electrocardiographic patterns on 28-day case fatality was statistically significant ($p = 0.025$); therefore, we stratified the analyses by the use of revascularization (79 patients were excluded from this analysis because of missing data in this variable). Unclassified MI patients showed a trend toward higher 28-day case fatality in patients without revascularization compared to NSTEMI patients. This trend toward higher case fatality disappeared in patients treated with revascularization procedures (Table 4). These analyses showed higher 28-day case fatality for STEMI

Table 3
In-hospital treatment and in-hospital and long-term prognoses on the basis of electrocardiographic results on admission

Variable	STEMI (n = 1,235)	NSTEMI (n = 670)	Unclassified MI (n = 143)	p Value*	p Value [†]	p Value [‡]	p Value
Treatment							
Aspirin	1,115 (93.4%)	605 (91.3%)	119 (92.2%)	0.092	0.625	0.712	0.240
Clopidogrel	464 (38.9%)	254 (38.3%)	33 (25.6%)	0.816	0.003	0.006	0.012
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	264 (22.1%)	217 (32.7%)	29 (22.5%)	<0.001	0.923	0.021	<0.001
β blockers	919 (77.0%)	517 (78.0%)	82 (62.6%)	0.618	<0.001	<0.001	0.001
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	781 (65.3%)	364 (55.1%)	91 (69.5%)	<0.001	0.340	0.002	<0.001
Statins	854 (71.4%)	507 (76.6%)	89 (70.1%)	0.016	0.754	0.118	0.040
Fibrinolysis	561 (45.4%)	16 (2.4%)	8 (5.6%)	<0.001	<0.001	0.055	<0.001
Primary PCI	140 (11.7%)	13 (2.0%)	2 (1.5%)	<0.001	<0.001	1.00	<0.001
Rescue PCI	97 (8.1%)	3 (0.5%)	2 (1.5%)	<0.001	0.007	0.191	<0.001
Elective PCI	259 (21.7%)	227 (34.6%)	25 (19.4%)	<0.001	0.537	0.001	<0.001
Coronary angiography	846 (69.1%)	487 (73.0%)	78 (58.2%)	0.072	0.011	0.001	0.002
Coronary bypass	94 (7.84%)	95 (14.4%)	21 (16.2%)	<0.001	0.001	0.595	<0.001
Prognosis							
Maximum Killip class (III or IV)	149 (12.3%)	77 (11.7%)	39 (29.5%)	<0.001	0.001	0.595	<0.001
MI recurrence	44 (3.7%)	22 (3.4%)	8 (5.9%)	0.752	0.194	0.157	0.352
Angina after MI	104 (8.7%)	84 (12.9%)	15 (11.5%)	0.005	0.301	0.648	0.017
Arrhythmias (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation) <48 hours	95 (7.8%)	25 (3.8%)	10 (7.5%)	0.001	0.906	0.055	0.003
Mechanical complications	18 (1.5%)	3 (0.5%)	1 (0.7%)	0.231	0.412	0.527	0.323
Complete atrioventricular block	62 (5.1%)	5 (0.8%)	7 (5.2%)	<0.001	0.949	0.001	<0.001
Stroke	11 (0.9%)	3 (0.5%)	1 (0.7%)	0.643	1.000	0.528	0.710
28-day case fatality	65 (5.26%)	20 (2.99%)	17 (11.8%)	0.022	0.002	<0.001	<0.001
Long-term mortality (per year) [§]	2.32%	3.42%	6.38%	0.001	<0.001	0.001	<0.001

* STEMI versus NSTEMI.

† STEMI versus NSTEMI versus unclassified MI.

‡ NSTEMI versus unclassified MI.

§ Hazard of death per 1 year among 28-day survivors (log-rank p values).

Table 4
Association between electrocardiographic pattern on admission and 28-day case fatality, adjusted by various covariates in logistic regression models

	NSTEMI	STEMI		Unclassified MI	
		OR (95% CI)	p Value	OR (95% CI)	p Value
All patients	n = 670	n = 1,235		n = 143	
Model 1	1	1.83 (1.10–3.06)	0.020	4.25 (2.16–8.34)	<0.001
Model 2	1	2.07 (1.23–3.50)	0.007	4.30 (2.16–8.55)	<0.001
Model 3	1	1.85 (1.06–3.25)	0.031	2.43 (1.13–5.22)	0.023
Model 4	1	2.09 (1.17–3.74)	0.013	2.27 (1.02–5.07)	0.045
Patients who underwent revascularization	n = 333	n = 573		n = 50	
Model 1	1	2.07 (0.83–5.14)	0.116	0.96 (0.11–8.08)	0.969
Model 2	1	2.04 (0.80–5.23)	0.136	1.09 (0.13–9.30)	0.938
Model 3	1	1.70 (0.62–4.66)	0.298	0.88 (0.09–8.24)	0.910
Model 4	1	1.83 (0.61–5.49)	0.281	1.64 (0.15–17.40)	0.683
Patients without revascularization	n = 323	n = 612		n = 78	
Model 1	1	2.32 (1.15–4.70)	0.019	4.96 (2.01–12.20)	0.001
Model 2	1	2.81 (1.37–5.78)	0.005	4.86 (1.93–12.20)	0.001
Model 3	1	3.05 (1.36–6.82)	0.007	2.54 (0.91–7.10)	0.077
Model 4	1	3.45 (1.51–7.88)	0.003	2.46 (0.85–7.10)	0.096

Model 1: adjusted for age and gender; model 2: model 1 plus diabetes, hypertension, smoking, and angina; model 3: model 2 plus Killip class III or IV and arrhythmias; model 4: model 3 plus β blockers, statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

compared to NSTEMI in patients without revascularization, but this difference was not statistically significant in patients in whom revascularization procedures were performed (Table 4). However, the sample size in the stratified analyses limited our statistical power to the detection of an odds ratio >3.2 when

comparing STEMI and NSTEMI patients who underwent revascularization.

The study achieved 100% follow-up of patients who survived the acute phase, with a median follow-up period of 7.16 years. The long-term prognoses of the 3 groups are

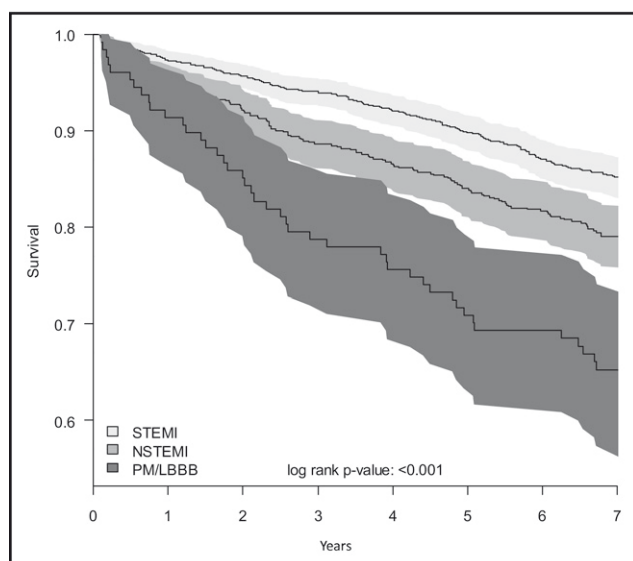


Figure 2. Seven-year mortality curves by electrocardiographic pattern upon admission (STEMI, NSTEMI, or unclassified acute MI) among 28-day survivors. LBBB = left bundle branch block; PM = pacemaker.

listed in Table 3. The Kaplan-Meier curves for 7-year survival with their corresponding confidence intervals for each type of MI are shown in Figure 2.

Multivariate Cox regression models for 7-year mortality according to the characteristics of the admission electrocardiograms were adjusted for various types of variables (Table 5). The 7-year mortality was higher in the NSTEMI group than in STEMI patients. In addition, the group of patients with unclassified MI had a higher mortality rate than the NSTEMI group. These differences in long-term mortality were independent of clinical characteristics, in-hospital acute phase management, and MI severity variables (Table 5).

The interaction between the use of revascularization procedures during hospitalization and the 3 electrocardiographic patterns on 7-year mortality in 28-day survivors was not statistically significant ($p = 0.565$).

In considering the overall mortality of all patients from symptom onset until the end of follow-up, the multivariate model adjusted for age, gender, and history of hypertension, diabetes, and angina showed that NSTEMI patients had a trend toward higher overall mortality, without reaching statistical significance (hazard ratio 1.21, 95% confidence interval 0.98 to 1.49, $p = 0.080$), than the STEMI patients. Patients with unclassified MI continued to be the group with the highest overall mortality (hazard ratio 2.13, 95% confidence interval 1.54 to 2.93, $p < 0.001$) compared to STEMI patients.

The interaction between the use of revascularization procedures during hospitalization and the 3 electrocardiographic patterns on 7-year mortality was not statistically significant ($p = 0.975$).

Discussion

In this prospective, consecutive register of patients with first MI, conducted in 6 Spanish hospitals, we observed that previous angina, cardiovascular risk factors (especially arterial hypertension), and age predisposed to MI in the form

of NSTEMI. In patients with STEMI, 28-day case fatality was higher than in patients with NSTEMI, although this difference disappeared in the subgroup of patients treated with revascularization procedures. In contrast, the 7-year mortality rate was higher in NSTEMI patients than in the STEMI group. Furthermore, the worst prognosis at 28 days and at 7 years corresponded to the group of patients with unclassified MI, although the 28-day case fatality excess of risk also disappeared in the subgroup of patients treated with revascularization procedures.

Our study found a high proportion of patients with STEMI (nearly 2/3 of the patients included), a larger figure than that observed in other registers,^{10,19–21} although more in line with that reported in the Euro Heart Survey.²² One possible explanation is the inclusion in these registers of patients with previous MI,^{10,20} a variable that is associated with a higher probability of NSTEMI, while our study included only patients with first MI.

As in other registries, age and the presence of cardiovascular risk factors were directly associated with the presentation with MI in the form of NSTEMI.²⁰ A very important finding in our study is that patients with NSTEMI also had a higher proportion of previous angina. In addition, this group of patients had more diffuse coronary disease, with a higher proportion of multivessel disease. These data could indicate that patients with NSTEMI present a different etiopathogenic mechanism, characterized by a greater burden of chronic, diffuse arteriosclerosis, with atheromatous plaque that, when it ruptures, can affect the smallest vessels or cause thrombus that is nonocclusive or causes less myocardial damage because of an ischemic preconditioning effect.²³ The appearance of nonocclusive thrombosis could also be related to previous treatment with antiaggregant drugs. In this context, some studies have suggested that NSTEMI is a different physiopathologic entity than STEMI, given individual differences in endogenous tissue plasminogen activator levels and activity, fibrinogen VII, and plasminogen activator inhibitor-1 levels.²⁴ Moreover, an optical coherence tomographic study showed differences in culprit lesion morphologies between STEMI and NSTEMI.²⁵

In our registry, 28-day case fatality was lower than that observed in other contemporary registers, such as Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario (PRIAMHO),²⁶ in which overall MI mortality at 28 days was 11.4%. Our series also had somewhat lower rates than the Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado (MASCARA) registry,²⁰ which reported 7.6% mortality for STEMI and 3.9% for NSTEMI, and similar to others such as Observatoire sur la Prise en Charge Hospitalière, l'Evolution à un an et les Caractéristiques de Patients Présentant un Infarctus du Myocarde Avec ou Sans Onde Q (OPERA),²⁷ with a 4.6% rate for STEMI and NSTEMI patients. These differences might also be related to the fact that our registry included only patients with first MI.

Patients who present with STEMI had twice the 28-day case fatality rate of patients with NSTEMI, and this difference cannot be explained by any difference in clinical characteristics, co-morbidities, or the severity of the MI. In the group of patients in whom revascularization was performed, there was a nonsignificant trend to present a higher 28-day case fatality that is concordant with other series^{8,13} report-

Table 5

Association between electrocardiographic pattern on admission and long-term mortality rate, adjusted by various covariates in Cox regression models

	STEMI (n = 1,235)	NSTEMI (n = 670)		Unclassified MI (n = 143)	
		HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Model 1	1	1.50 (1.20–1.87)	<0.001	2.77 (1.99–3.85)	<0.001
Model 2	1	1.38 (1.09–1.74)	0.007	2.32 (1.62–3.32)	<0.001
Model 3	1	1.42 (1.11–1.80)	0.005	2.18 (1.51–3.16)	<0.001
Model 4	1	1.37 (1.07–1.75)	0.012	2.13 (1.45–3.12)	<0.001
Model 5	1	1.31 (1.02–1.68)	0.035	1.85 (1.24–2.75)	0.003

Model 1: adjusted for age and gender; model 2: model 1 plus diabetes, hypertension, smoking, and angina; model 3: model 2 plus Killip class III or IV and ejection fraction; model 4: model 3 plus aspirin, clopidogrel, β blockers, statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors; model 5: model 4 plus elective percutaneous coronary revascularization or coronary artery bypass.

ing higher short-term mortality in STEMI compared to NSTEMI patients after PCI.

Curiously, patients with unclassified MI also presented higher 28-day case fatality than STEMI patients, although these differences were due to more severe MI, higher Killip class, and the presence of ventricular arrhythmias and were observed mainly in those patients not treated with revascularization.

There are data to suggest that the midterm prognosis (6 to 12 months) of patients with NSTEMI is worse than in patients with STEMI,^{8,10} although very few studies have analyzed the long-term prognosis for these patients.^{5,9,13} Some series have suggested that the difference in long-term prognosis after PCI is based on the higher mortality for STEMI patients in the first few months, followed by a course that is more similar to patients with NSTEMI.²⁸ In our series, when we analyzed global mortality over the entire follow-up period, including the acute phase, we observed that patients with NSTEMI presented a 21% higher risk for dying than STEMI patients, although this difference did not reach statistical significance.

One hypothesis to explain the worse prognosis for NSTEMI with respect to STEMI could be that the higher prevalence of coronary risk factors was associated with a more diffuse coronary disease, more multivessel disease, and a higher number of coronary lesions, as was the case in our series. This fact could lead to a higher rate of future ischemic events (reinfarction or angina) that would increase mortality in these patients. In the patients with STEMI, the obvious benefits of optimized medical treatment with aspirin, statins, β blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors²⁹ could be slowing the progression of coronary disease that is less developed than in NSTEMI or unclassified MI patients.

Our registry was aimed at determining the long-term prognosis of patients with acute MI. Therefore, our series of patients was based on recruitment from 2001 to 2003, so treatments and management of this type of patient could be different from current recommendations. Another limitation is related to the fact that we have data regarding hospital management and discharge treatment but no medical data during the follow-up beyond that provided by the National Death Registry for Spain. Moreover, although we know the global 7-year mortality, the causes of death were not available for all patients.

In conclusion, our study confirms the differential clinical and short- and long-term prognostic characteristics according to the initial electrocardiographic pattern even in patients with first MI.

- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Suh J, Kim JH, Park DW, Lee SW, Kim YH, Cheong SS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Comparison of virtual histology to intravascular ultrasound of culprit coronary lesions in acute coronary syndrome and target coronary lesions in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;100:953–959.
- Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:940–949.
- Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt A, Behar S, Batler A, Hasdai D. Age, clinical presentation and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789–795.
- Petrina M, Goodman SG, Eagle KA. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion. *Am Heart J* 2006;152:11–18.
- Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluzka M, Zembala M, Wilczek K, Lekson A, Zdrojewski T, Tendera M. A comparison of ST elevation vs non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database. Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long term prognoses? *Int J Cardiol*. In press.
- Fox K, Carruthers K, Dumbar D, Graham C, Manning J, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.
- Chan MY, Sun JL, Newby LK, Lin M, Peterson ED, Califf RM, Kong DF, Roe MT. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:3110–3117.
- Abbot JD, Ahmed HN, Vlachos HA, Selzer F, Williams DO. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic registry). *Am J Cardiol* 2007;100:190–195.
- Allen L, O'Donnell CJ, Camargo C, Giuliano R, Lloyd-Jones D. Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;151:1065–1071.
- Telkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevations vs non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB III, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO. 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 (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271–2306
12. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges C, Califf RM, Casey DE, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff M, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1–e157.
 13. Hirsch D, Windhasen F, Tijssen JG, de Winter RJ; ICTUS Investigators. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) trial—a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858–864.
 14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones R, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TH, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith E, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith S; Committee Members; Task Force Members. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002;106:1893–1900.
 15. Bosch X, Fernández F, Bermejo J, Curós A, Valentín V. The treatment of uncomplicated acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47(suppl):9–26.
 16. Froufe J, López-Sendón J, Figueras J, Dominguez JM, Quintana JF, Vazquez C. Complicated acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1994;47(suppl):27–48.
 17. Su Y-S, Gelman A, Hill J, Yajima M. Multiple imputation with diagnostics (mi) in R: opening windows into the black box. *J Stat Software* 2009;20:1–27.
 18. Abayomi K, Gelman A, Levy M. Diagnostics for multivariate imputations. *Appl Stat* 2008;57:273–291.
 19. Golberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004;93:288–293.
 20. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, Rodríguez JJ, Sanchez PL, Bueno H, MASCARA. (Manejo del Síndrome Coronario Agudo Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:803–816.
 21. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Omato JP, Fibson CM, Pollack CV Jr, Gore JM, Chandra-Strobo 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;156:1026–1034.
 22. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndrome. *Eur Heart J* 2002;23: 1190–2001.
 23. Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hori M, Ito T, Kanmatsuse K, Matsuzaki M, Miura T, Nonogi H, Tada M, Tanaka M, Fujiwara H. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning: prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1966–1974.
 24. Rott D, Leibowitz D. STEMI and NSTEMI are two distinct pathophysiological entities. *Eur Heart J* 2007;28:2685–2692.
 25. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Okouchi K, Kashiwagi M, Takarada S, Kitabata H, Komukai K, Ishibashi K, Kimura K, Hirata K, Mizukhoshi M, Imanishi T, Akasaka T. Difference of culprit lesions morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:83–86.
 26. Aros F, Cuñat J, Loma Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, Lopez Bescós L, Ancillo P, Pabón P, Heras M, Marrugat J. Management of acute myocardial infarction on the year 2000. The PRIAMHO II study. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1165–1173.
 27. Monteleone G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaut E. STEMI vs NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007;28: 1409–1417.
 28. Hirsch A, Verouden N, Koch K, Baan J, Henriques J, Piek J, Rohling W, Van der Schaaf R, Tijssen J, Marije V, Winter R. Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary interventions in patients treated for acute ST-Elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2009; 104:333–337.
 29. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cueno A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Seneges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604–609.

E. DISCUSION

1. Mejoría en el pronóstico del primer IAM: cambios desde la última década del siglo pasado a la primera del actual.

Los resultados del capítulo 1 muestran que en la última década se ha producido una disminución en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que ingresan por un primer IAM y también una mejoría en el pronóstico a 6 meses de estos pacientes. Esta reducción en la mortalidad no está relacionada con los cambios en las características clínicas ni con la gravedad de los pacientes con IAM.

Existen estudios que han observado una mejoría en el pronóstico de los pacientes con IAM tanto a nivel internacional (Salomaa, 2003) como en nuestro entorno próximo (Heras, 2006; Gil, 2007; Arós, 2011). Esta menor letalidad del IAM puede ser debida a la utilización de terapias que han demostrado eficacia en los ensayos clínicos en el ámbito clínico y a la mayor adherencia a las recomendaciones de las guías de la práctica clínica (Triccoci, 2006, Coma-Canella, 2006). Las técnicas de reperfusión (fibrinólisis y angioplastia primaria) se realizaron en mayor medida y de forma más precoz en los pacientes incluidos en el segundo periodo. La terapia de reperfusión en los casos de IAMEST se realizó en mayor medida en el registro RESCATE II que en otros registros nacionales recientes como el MASCARA (Ferreira-Gonzalez, 2008) donde se reperfundió al 62% de los pacientes con IAMEST, comparado con el al 72.6% de nuestra serie. Esta mayor utilización de la reperfusión podría explicarse porque los seis centros hospitalarios incluidos en el RESCATE II eran centros terciarios de referencia en el tratamiento del síndrome coronario agudo, mientras que en el registro MASCARA se incluyeron también hospitales comarcales que no eran de referencia en el tratamiento de esta patología.

La mortalidad intrahospitalaria en el registro RESCATE II es menor a la observada en el PRIAMHO II (Heras, 2006) registro realizado en el año 2000, donde se observó una mortalidad del 11,3%, un 25% superior a la del RESCATE II. A pesar

de que el porcentaje de pacientes con IAMEST en ambas series son similares (69% en PRIAMHO II y 71,9% en RESCATE II), y tienen factores de riesgo coronario en similar proporción, la mayor edad de los pacientes del PRIAMHO II (65,4 vs 61,5 años), el hecho de que exista un 15% de pacientes con IAM previo, y la mencionada anteriormente diferencia en el tipo de hospitales incluidos en los registros pueden explicar esta mayor mortalidad. Por el contrario, la mortalidad en el registro MASCARA (Ferreira-Gonzalez, 2008) fue menor que en el RESCATE II (5,7% vs 7,5%), aunque las características de los pacientes eran muy distintas, pues en el MASCARA la mayoría de los pacientes tenían un síndrome coronario sin elevación de ST (sólo se incluyeron un 38,3% de paciente con IAMEST), patología con una menor letalidad intrahospitalaria. Este hecho hace que ambos registros sean globalmente poco comparables.

Entre los pacientes que sobreviven a la fase aguda, en el segundo registro se observa una mejoría en el pronóstico a seis meses, con menor mortalidad y menos reingreso por angina, insuficiencia cardiaca y arritmias ventriculares. La mayor tasa de reperfusión es probablemente uno de los principales factores para prevenir la pérdida de masa miocárdica y este hecho podría explicar la disminución en los reingresos por insuficiencia cardiaca en los pacientes del RESCATE II. El uso generalizado de los IECAS y betabloqueantes en los pacientes que ingresaron en el segundo período también podría explicar este hecho, como apuntan algunos estudios (Frishman, 1999).

Esta mejoría en el pronóstico en la fase aguda y a corto plazo se traduce en un aumento de la prevalencia de pacientes con cardiopatía isquémica crónica y con antecedentes de infarto de miocardio previo. A nivel poblacional la carga sanitaria de esta enfermedad irá aumentando y será necesario optimizar las medidas de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica para prevenir la aparición de sus complicaciones.

2. Pronóstico en función del electrocardiograma al ingreso y las técnicas de revascularización

Los resultados del RESCATE II indican que la edad avanzada, la angina previa y la mayor prevalencia de factores de riesgo coronaria, especialmente la hipertensión, predisponen a la presentación de un primer infarto en forma de IAMSEST. Por otra parte, la letalidad a 28 días es mayor en los pacientes con IAMEST comparado con los que no presentan elevación del ST en el momento del ingreso, aunque estas diferencias desaparecen en el subgrupo de pacientes tratados mediante procedimientos de revascularización.

La mortalidad global a 7 años es mayor en los pacientes con IAMSEST que en los que tenían elevación del ST al ingreso. Los pacientes con un primer IAM no localizable por bloqueo de rama o la presencia de marcapasos son, de todos, los que presentan mayor letalidad a 28 días y mayor mortalidad a 7 años. Este último subgrupo de pacientes tiene características bien diferenciadas respecto a los IAMEST o IAMSEST, pues son los de mayor edad y tienen mayor prevalencia de factores de riesgo coronario previo y comorbilidades asociadas. En estos pacientes con IAM no localizable, el exceso de letalidad a 28 días desaparece en aquellos pacientes que se someten a procedimientos de revascularización.

Es importante reseñar que en el RESCATE II, existía una gran proporción de pacientes con IAMEST (casi dos terceras partes de los casos incluidos), mayor que la existente en otros registros como el GRACE (Golberg, 2004) o el MASCARA (Ferreira-Gonzalez, 2008). Este hecho puede venir condicionado sin duda porque sólo se incluyeron pacientes con un primer IAM y es conocido que el antecedente de infarto es una de las variables que predisponen a la presentación en forma de IAMSEST.

La edad avanzada y la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular se asocian, como sucede en otros registros, a la presentación en forma de IAMSEST (Furman, 2001). Estos pacientes con IAMSEST tienen angina previa en más de un

50% de los casos. Además, este grupo de pacientes presentó enfermedad coronaria más severa y difusa, con mayor proporción de enfermedad multivaso que los que ingresaron con IAMEST. Este dato puede sugerir que los pacientes con IAMSEST podrían tener un mecanismo etiopatogénico diferente, caracterizado por gran cantidad de ateromatosis crónica, difusa y con placas de ateroma que al complicarse y romperse pueden afectar a vasos más pequeños o causar trombos no oclusivos o que produzcan menor daño miocárdico, debido a un efecto de preconditionamiento isquémico (Noda, 1999). La aparición de trombos no oclusivos también podría estar en relación al tratamiento previo con fármacos antiagregantes.

Los pacientes que ingresan con IAMEST tienen el doble de mortalidad a 28 días que los que se presentan con IAMSEST y este mayor letalidad no se puede explicar por diferencias en las características clínicas, comorbilidades o severidad del IAM. Este exceso de letalidad se observó principalmente en aquellos pacientes en los que no se realizaron procedimientos de revascularización. En el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a algún procedimiento de revascularización (percutáneo o quirúrgico), la tendencia a mayor letalidad a 28 días de los pacientes con IAMEST respecto a los IAMSEST no resultó significativa, de forma análoga a lo observado en otras series previas (Abbot, 2007).

Cabe reseñar que los pacientes que ingresaron con IAM no localizable tenían también mayor mortalidad a 28 días que los IAMEST, debido a la mayor severidad de los IAM, con mayor grado de Killip o más arritmias ventriculares, aunque estas diferencias se observaron principalmente en aquellos pacientes que no fueron tratados mediante revascularización.

Estos datos refrendan las recomendaciones actuales de las guías clínicas, que recomiendan una estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos (Anderson, 2007; Hamm, 2011; Steg, 2012; O'Gara, 2013).

Existen datos que sugieren que el pronóstico a medio plazo (6-12 meses) de los pacientes con IAMSEST es peor que en los pacientes con IAMEST (Abbot, 2007;

Telkelsen, 2005), aunque pocas series disponen de un seguimiento a tan largo plazo. Entre los pacientes que sobreviven a la fase aguda, tenemos que el grupo de IAMSEST presenta a 7 años un 31% más de mortalidad que los IAMEST. Pero si analizamos el pronóstico global a 7 años (incluyendo la fase aguda hospitalaria), esta mayor mortalidad sólo fue del 21% y no alcanzó la significación estadística.

Una posible hipótesis para explicar el peor pronóstico de los IAMSEST en relación a los IAMEST podría ser que la presencia de más factores de riesgo coronario y mayor edad se asocian a una enfermedad coronaria más difusa y severa, con mayor número de lesiones coronarias susceptibles de complicarse en un futuro y producir nuevos síndromes coronarios agudos que podría incrementar la mortalidad en estos pacientes. En los pacientes con IAMEST, el demostrado beneficio de la prevención secundaria con antiagregantes, estatinas, betabloqueantes e IECAS podría frenar la progresión de una enfermedad coronaria inicialmente menos evolucionada que en los pacientes con IAMSEST o IAM no localizable.

3. Influencia del sexo en la mortalidad del infarto agudo de miocardio

En nuestra serie, las mujeres que ingresan por un primer IAM son mayores y presentan más comorbilidades en el momento del ingreso que los hombres. A pesar de estas diferencias, la letalidad a 28 días es similar en hombres y mujeres, quizás debido a que en ambos sexos se realiza un manejo hospitalario similar. Los hombres presentan un peor pronóstico a largo plazo, con mayor mortalidad global a 7 años que las mujeres. Estas diferencias se observan tanto en los pacientes que ingresan con un IAMEST como en los que lo hacen con IAMSEST.

Uno de los motivos que podrían explicar la peor evolución de las mujeres cuando ingresaban por un IAM era el retraso en la consulta, que podría retrasar el diagnóstico de infarto y con ello demorar el inicio de los tratamientos del mismo. En nuestra serie,

aunque las mujeres consultan de forma más tardía que los hombres, este retraso ha disminuido respecto a registros previos como el RESCATE I (Marrugat, 1998) donde la demora respecto a los hombres era de 60 minutos frente a los 35 de este segundo estudio. A pesar del menor retraso en el diagnóstico, el tratamiento de reperfusión en el IAMEST sigue realizándose en menor medida entre las mujeres, quizás en relación a esta consulta más tardía. La reperfusión mediante trombolisis o angioplastia primaria se ha incrementado del globalmente del 50% realizada en el RESCATE I (23,9% en mujeres) hasta casi el 66% (58,5% en las mujeres) en este segundo. Por tanto, en esta serie actual se observa una menor diferencia entre sexos en la terapia de reperfusión en el IAMEST que la que existía en el RESCATE I.

En nuestro estudio, a pesar de las diferencias observadas en el tratamiento de reperfusión, no existen diferencias relevantes en el manejo hospitalario entre ambos sexos, como se ha observado en otros estudios (Fang, 2006; Johnston, 2011). La proporción de pacientes que reciben la que podríamos calificar como “terapia farmacológica óptima” (combinación de antiagregantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y estatinas) es similar entre hombres y mujeres. Existe, eso sí, leves variaciones en este tratamiento, como una mayor administración de inhibidores de conversión de angiotensina y menor uso de betabloqueantes en mujeres, que podrían explicarse por la mayor proporción de edema de pulmón o shock cardiogénico que se ha observado en el sexo femenino. En relación a las técnicas invasivas (coronariografía, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de revascularización), también se realizaron de una forma similar entre hombres y mujeres.

La aplicación por igual en ambos sexos de las terapias basadas en la evidencia, incluidos los procedimientos invasivos, puede explicar la desaparición de las diferencias en el pronóstico a 28 días entre hombres y mujeres que observamos en nuestra serie, de forma análoga a la que se describe en trabajos actuales (Woo, 2010; Schmidt, 2012; Grau, 2012).

En nuestra serie, la mortalidad global a largo plazo (uno y siete años) ha sido casi el doble en hombres que en mujeres. Aunque algunos estudios no han observado diferencias en la mortalidad a un año (Woo, 2010; Lawesson, 2010) o a 3-5 años (D'Ascenso, 2011; Sjauw, 2010), sí que se ha observado una mayor mortalidad a largo plazo en algunos estudios con un seguimiento prolongado (5 años) (Koek, 2006). A pesar de la discordancia que existe en la literatura, existen diversos factores que podrían estar relacionados con la mayor mortalidad a largo plazo en los hombres. En primer lugar, existen diferencias en la progresión de la aterosclerosis, especialmente en las arterias coronarias epicárdicas (Kardys, 2007). Las mujeres presentan una menor carga de ateroma en el árbol coronario que los hombres (Nichols, 2007), que habitualmente presentan mayor extensión de la enfermedad (Lawesson, 2010). En segundo lugar, el diferente patrón de afectación coronaria aterosclerosa entre hombres y mujeres podría explicar el mayor riesgo de los hombres en caso de reinfarto. Finalmente, al analizar la mortalidad global, no hemos de olvidar que los hombres tienen menor expectativa de vida que las mujeres y otras causas de mortalidad diferente a la cardiovascular también pueden tener importancia, como las enfermedades relacionadas con el tabaquismo, especialmente los problemas pulmonares o ciertas neoplasias.

F. LIMITACIONES

La principal limitación en la comparación de la letalidad intrahospitalaria y el pronóstico a 6 meses entre ambos registros (RESCATE I y RESCATE II) radica en que no se dispone del tratamiento médico de todos los pacientes en ambos periodos para analizar si las reducciones en la mortalidad y la mejoría global en el pronóstico del IAM pueden estar relacionadas con la diferente utilización de fármacos de demostrada eficacia entre ambos registros, además de las diferencias en las técnicas de revascularización y reperfusión que sí se analizan.

Por otro lado, en los años que van de la realización del RESCATE I y el RESCATE II se modificó la definición del IAM, por lo que para obviar esta limitación en el análisis comparativo entre ambos registros únicamente se han incluido aquellos pacientes del RESCATE II con los mismos criterios diagnósticos que el RESCATE I para garantizar la adecuada comparación de los resultados.

En el seguimiento de los pacientes a largo plazo del registro RESCATE II sólo se dispone del tratamiento de los pacientes en el momento del alta hospitalaria, pero se desconoce el grado de adherencia y cumplimiento de este tratamiento durante el seguimiento, hecho que podría influir en la mortalidad de los pacientes y sin duda habría sido de interés evaluar.

En el análisis de la mortalidad global a largo plazo que se realiza en los pacientes del RESCATE II y se analiza en los capítulos 2 y 3, se dispone de la mortalidad global de los pacientes, pero se desconoce la causa exacta de muerte. Por este motivo no se pudo realizar un análisis específico de la mortalidad cardiovascular.

G. CONCLUSIONES

Siguiendo los objetivos planteados en esta tesis doctoral y los resultados obtenidos y presentados en los diferentes capítulos podemos concluir que:

1.- El pronóstico intrahospitalario y a los seis meses de los pacientes con un primer IAM en España ha mejorado en la primera década de este siglo comparado con la última década del siglo pasado:

a.- la probabilidad de morir en el hospital en el periodo 2001-2003 fue un 48% inferior a la observada en el periodo 1992-94;

b.- la probabilidad de presentar complicaciones (muerte o reingreso) en los primeros seis meses tras presentar el acontecimiento de interés en el periodo 2001-2003 fue un 58% inferior a la observada en el primer periodo del estudio;

b.- el incremento en la utilización de las terapias de reperfusión, el manejo más invasivo en los pacientes (mayores tasas de revascularización percutánea y quirúrgica) y probablemente las mejoras en el tratamiento médico realizado pueden explicar el descenso en la letalidad intrahospitalaria y el mejor pronóstico a medio plazo de los pacientes que ingresan con un primer IAM.

2.- Existen una serie de variables demográficas y clínicas que se asocian con la forma de presentación electrocardiográfica del infarto agudo de miocardio. Además el patrón del ECG al ingreso aporta información pronóstica independiente a corto y largo plazo:

a.- la edad avanzada, la angina previa y el antecedente de hipertensión, son variables que aumentan la probabilidad de presentar un primer IAM en forma de IAMSEST;

b.- la letalidad a 28 días es dos veces superior en los pacientes con IAMEST que en los pacientes con IAMSEST. Este exceso de mortalidad se observa especialmente en el subgrupo de pacientes que no son sometidos a revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica);

c.- por el contrario, la mortalidad global a 7 años es un 31% superior en los pacientes con IAMSEST que en los que presentaban al ingreso elevación del ST en el ECG;

d.- el peor pronóstico a 28 días y 7 años de los pacientes con un primer IAM corresponde a aquellos que se presentan con un patrón electrocardiográfico no clasificable (por bloqueo de rama izquierda o ser portador de marcapasos). Este exceso de mortalidad a 28 días desaparece en el subgrupo de pacientes que son sometidos a procedimientos de revascularización. La mortalidad a 7 años en este subgrupo de pacientes es un 85% superior a la observada en el grupo de pacientes con IAMEST.

3.- Al analizar las diferencias en el pronóstico a corto y largo plazo entre hombres y mujeres que presentan un IAM:

a.- las mujeres que ingresan con un primer IAM son mayores y tienen mayor prevalencia de factores de riesgo coronario que los hombres. El tratamiento médico y el manejo intrahospitalario no difiere en función del sexo;

b.- al tener en cuenta las diferencias sociodemográficas y de comorbilidad no existen diferencias en el pronóstico intrahospitalario entre hombres y mujeres;

c.- los hombres presentan una mortalidad global a 7 años mayor que las mujeres. Estos datos se observan tanto en caso de IAMEST como en aquellos pacientes que ingresan por IAMSEST.

H. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

1.- Analizar si se mantiene la mejora en el pronóstico del infarto agudo de miocardio en la segunda y tercera década del siglo actual. Teniendo en cuenta que en los últimos años se han instaurado nuevos programas para la optimización de la reperfusión en el IAMEST, como por ejemplo el Codi IAM en Catalunya, y que se han introducido nuevos fármacos de probada eficacia sería de esperar que el pronóstico de estos pacientes haya mejorado aún más.

2.- Analizar la efectividad de los fármacos y de los procedimientos invasivos de revascularización utilizados en la fase aguda del IAM con datos obtenidos en la práctica clínica habitual.

3.- Realizar un seguimiento a largo plazo teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento de prevención secundaria y su efectividad sobre el pronóstico.

4.- Evaluar el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos en prevención secundaria y su relación con el pronóstico en pacientes que han presentado un IAM.

5.- Analizar las causas de las diferencias existentes en la anatomía coronaria, su implicación pronóstica y su evolución en función del manejo terapéutico.

6.- Analizar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes teniendo en cuenta las causas específicas de mortalidad.

I. BIBLIOGRAFÍA

- Abbot JD, Ahmed HN, Vlachos HA, Selzer F, Williams DO. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the national heart, lung and blood institute dynamic registry). *Am J Cardiol* 2007;100:190-195.
- Allen L, O'Donnell CJ, Camargo C, Giuliano R, Lloyd-Jones D. Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;151:1065-1071.
- Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1845-51.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges C, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-157.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2004;110:588-636.

- Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. en representación de los investigadores de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses de los pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:972-80.
- Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:3G-12G.
- BaireyMerz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S21-S29.
- Bayes de Luna A, Elosua R. Muerte súbita. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(11):1039-1052.
- Benamer H, Tafflet M, Matalle S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al. CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *Eurointervention.* 2011 Apr;6(9):1073-9.
- Bosch X, Fernández F, Bermejo J, Curós A, Valentín V. Tratamiento del infarto agudo de miocardio no complicado. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (suppl): 9-26.
- Braunwald E, Antman E, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2002; 106:1893-900.
- Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfrini O, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators. *Eur Heart J.* 2011;32:1337-44.

- Canto JG, Rogers W, Goldberg R, Peterson E, Wenger N, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*.2012;307:813-822.
- Casado Marín D. Los efectos del envejecimiento demográfico sobre el gasto sanitario: mitos y realidades. *Gac Sanit*. 2001;15:154-63.
- Chan MY, Sun JL, Newby LK, Lin M, Peterson ED; Califf RM, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:3110-3117.
- Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:940-949.
- Coma-Canella I. Relación entre la mortalidad por infarto agudo de miocardio y la adherencia a las guías clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:189-92.
- D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, Longo G, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107:651-4.
- Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. A description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26(10):1011-22.
- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol* 2013 (En prensa).

- Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Plaque stability and the southern European paradox. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:56-62.
- Every NR, Larson EB, Litwin PE, Maynard C, Fihn S, Eisenberg M, et al. for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project Investigators. The association between on-site cardiac catheterization facilities and the use of coronary angiography after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:546–51.
- Fang J, Alderman MH. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;97:1722-26.
- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA. (Manejo del síndrome coronario agudo registro actualizado) Resultados Globales. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:803-816.
- Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-96.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000 *N Eng J Med* 2007; 356 (23):2388-98
- Ford ES, Capewell S. Proportion of the Decline in Cardiovascular Mortality Disease due to Prevention Versus Treatment: Public Health Versus Clinical Care. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:5-22.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
- Fox K, Carruthers K, Dumbar D, Graham C, Manning J, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary

syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010
doi:10.1093/eurheartj/ehq326.

- Frishman WH, Cheng A. Secondary prevention of myocardial infarction: role of beta-adrenergic blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1999;137:S25-34.

-Froufe J, López-Sendón J, Figueras J, Dominguez JM, Quintana JF, Vazquez C. Infarto agudo de miocardio complicado. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (suppl): 27-48.

- Furman MI, Dauerman HL, Golberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1571-80.

- Gènova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Fernández de Larrea-Baz N, Catalá-López F. Measuring the burden of disease and injury in Spain using disability-adjusted life years: an updated and policy-oriented overview. *Public Health*. 2012;126:1024-31.

- Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masià R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(4): 349-56.

- Gil M, Marrugat J, Sala J, Masià R, Elosua R, Albert X et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. The Regicor Investigators. *Circulation*. 1999;99:1767-73.

- Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagañas X, Martí R, et al. Grosor íntima-media carotideo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(12):1086–1093.

- Golberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, et al. Six month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary

syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004;93:288-293.

- Gunnar RM, Bourdillon PD, Dixon DW, Fuster V, Karp RB, Kennedy JW, et al. ACC/AHA 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. *Circulation* 1990; 82:664-707.

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.

- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23:1190-2001.

- Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suarez MA, et al. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un periodo de cinco años. Estudio PRIAMHO *Rev Esp Cardiol* 2006 Mar; 59 (3):200-208.

- Hirsch D, Windhasen F, Tijssen JG, de Winter RJ, ICTUS Investigators. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858-864

- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 1999;341:226-32.

- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Suh J, Kim JH, Park DW, et al. Comparison of virtual histology to intravascular ultrasound of culprit coronary lesions in acute coronary syndrome and target coronary lesions in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;100:953-959.
- Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunda-Ruiz J, Valdesuso R, et al. In-hospital and long-term mortality in women with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2006 59: 1113-22.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2010 (consultado 20 junio 2012). Disponible en:
<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0>
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2010 (consultado 10 mayo 2012). Disponible en:
<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase>.
- Ishihara M, Inou I, Kawagoe T, Shimatani Y, Miura F, Nakana Y, et al. Comparison of gender-specific mortality in patients <70 years versus >70 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011. Sep 15: 108(6):772-5.
- Jneid H, Anderson JL, Wright S, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:645-81.
- Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J*. 2011;32:1331-36.
- Kardys I, Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Wittemam JC. The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol* 2007;166:403-12

- Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*. 2006;27:107-13.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit. *Am J Cardiology* 1967;20:457-64.
- Kirchberger I, Heier M, Kucj B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patients reported symptoms associated with myocardial infarction (from the population based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol*. 2011;107:1585-89.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K. Influence of gender on short-and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. *Am J Cardiol*. 1996 May 15; 77(12):1052-6.
- Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, et al. Short-and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 15; 98 (8):993-9.
- Ladwig KH, Meisinger C, Hymer H, Wolf K, Heire M, Von Scheidt W, et al. Sex and age specific time patterns and long term time trends of pre-hospital delay of patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;152(3):350-5.
- Lawesson SS, Stenestran U, Lagerqwis B, Wallentin L, Swanhn E. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2010; 96:453-9.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128
- Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011;32:3107-14.

- Mandelzweig L, Baxttler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos F, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndrome: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27:2285-2293.
- Marrugat J, Sala J. Registries of morbimortality in cardiology: methods. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:48-57.
- Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Valle V, Molina LL, Cardona M, et al. For the RESCATE investigators. Six-Month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and non-tertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1187-92.
- Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. for the RESCATE Investigators. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 1998;280:1405-1409.
- Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita. *Rev Esp Cardiol* 1999;52(9):715-25.
- Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimaciones del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
- Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al.; Investigación Búsqueda Específica y Registro de; Isquemia Coronaria Aguda Investigators. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:831-9.
- Marrugat J, Sala J, Manresa JM, Gil M, Elosua R, Pérez G, et. al. The REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:231-7.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary

syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006; 27:2285-93.

- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy S, de Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000;102:2031-2037.

- Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr and ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):503-14.

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2197-223

- Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia SR, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1546-51.

- Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hori M, Ito T, Kanmatsuse K, et al. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning: prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1966-74

- O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, Casey D, Chung M, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.

- Pell JP, Simpson E, Rodger JC, Finlayson A, Clark D, Anderson J, et al. Impact changing diagnostic criteria on incidence, management, and outcome of acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 326:134–135.

- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masià R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol.* 1998;27:599-604.
- Peterson D, Sloan M, Patrick L, Williams W, Williams D, Krumholz H, et al. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2009 focused updated). *Circulation* 2009;120:2271-2306
- Petrina M, Goodman SG, Eagle KA. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion. *Am Heart J* 2006;152:11-18.
- Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, et al. A comparison of ST elevation vs non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database. Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long term prognoses? *Int J Cardiol* (2010) doi:10.1016/j.ijcard.2010.07.008.
- Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation.* 2006;114:790-7. Epub 2006 Aug 14.
- Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Omato JP, Fibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008;156:1026-1034.
- Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt A, Behar S, Batler A, et al. Age, clinical presentation and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789-795.

- Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
- Sadowski M, Gasior M, Gierotka M, Janion M, Polonski L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *Eurointervention*. 2011. Apr; 6(9):1068-72.
- Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.
- Sala C, Grau M, Masia R, Vila J, Subirana I, Ramos R, et al. Trends in Q-wave acute myocardial infarction case fatality from 1978 to 2007 and analysis of the effectiveness of different treatments. *Am Heart J*. 2011;162:444-50.
- Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, Mustonen J, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J*. 2005;26:1719-25. Epub 2005 Apr 6.
- Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, Immonen-Raiha P, Jerkkola T, Karja-Koskenkari P, et al. Trends in coronay events in Finland during 1983-1997. The FINAMI study, *Eur Heart J*. 2003 Feb; 24 (4):311-9.
- Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 years trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequënt short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e356.
- Shaw LJ, Bugiardini R, BaireyMerz CN. Women and ischemic heart disease. *J AM Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75.
- Sjaauw KD, Stegenga NK, Engstrom AE, van der Schaaf RJ, Wis MM, Macleod A, et al. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and

delivered medical care for ST-segment elevation myocardial infarction. *Eurointervention* 2010;5:780-7

- Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blomstrom Lundqvist C, Borger M, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs215

- Telkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al.. Mortality rates in patients with ST-elevations vs non-ST-Elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR and White HD: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial infarction. *European Heart Journal* 2012; 33:2551–2567

- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.

- Tricoci P, Peterson Ed, Roe Mt; Crusade Quality Improvement Initiative. Patterns of Guideline adherence and care delivery for patients with unstable angina and non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (From The Crusade Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol.* 2006;98:30q-35q. Epub 2006 Oct 23.

- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999;353:1547-57.

- Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation.* 2004;109:1101-7.

- Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there any evidence for an increased risk for women? *Circulation*. 1995;91:1861-71.
- Vaccarino V, Parsons L, Peterson E, Rogers W, Kiefe C, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction. *Arch Inter Med* 2009.169:1767-1774.
- Vaccarino V. Ischaemic heart disease in women: many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:111-115.
- Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors. *Cardiovascular Research* 2011;90:9-17.
- Willum RF, Fortman ST, Prineas RJ, Kotke PE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; 108: 150-158.
- Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim SJ, Kang WY, Jeong MH. Impact of gender differences on long-term outcomes after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2010;145:516-8.

5B9LC:

Sex-based differences in clinical features, management, and 28-day and 7-year prognosis of first acute myocardial infarction. The RESCATE II Study.

Sex-based differences in clinical features, management, and 28-day and 7-year prognosis of first acute myocardial infarction.

The RESCATE II Study.

ABSTRACT

Objective: To analyze the sex-based differences in clinical characteristics, management, and 28-day and 7-year prognosis after a first myocardial infarction.

Methods: Between 2001 and 2003, 2042 first myocardial infarction patients were consecutively registered in six Spanish hospitals. Clinical characteristics, management, and 28-day case-fatality were prospectively recorded. Seven-year vital status was also ascertained by data linkage with the National Index of Mortality.

Results: The registry included 449 women and 1593 men with a first myocardial infarction. Compared to men, women were older, had higher prevalence of hypertension and diabetes, and more likely to receive angiotensin converting enzyme-inhibitors, but less likely to receive beta-blockers or thrombolysis. No differences were observed in use of invasive procedures. More women had non-ST elevation and non-classified myocardial infarction than men (37.9% vs 31.3% and 9.8% vs 6.1%, respectively, both $P < 0.001$). Case-fatality at 28 days was similar in women and men (5.57% vs 4.46%, $P = 0.39$). After multivariate adjustment the odds ratio of 28-day mortality for men was 1.06 (CI 95%: 0.49-2.27, $P = 0.883$) compared to women. After multivariate adjustment, men had higher 7-year mortality than women, hazard ratio 1.93 (CI 95%: 1.46-2.56, $P < 0.001$).

Conclusion: There are demographic and clinical differences between men and women presenting a first myocardial infarction. The short-term prognosis of a first myocardial infarction in this century is similar in both sexes. However, the long-term vital prognosis after a first MI is worse in men than in women. These results are observed in both STEMI and NSTEMI events.

Keywords: acute myocardial infarction, gender prognosis, sex.

RESUMEN:

Objetivo: Analizar las diferencias en función del sexo en las características clínicas, tratamiento y mortalidad a 28 días y 7 años de un primer infarto de miocardio.

Métodos: Entre 2001 y 2003, ingresan consecutivamente 2042 pacientes con un primer infarto en seis hospitales españoles. Se recogen prospectivamente las características clínicas, tratamiento y la letalidad a 28 días. Se dispone del estado vital a 7 años mediante consulta del Índice Nacional de Defunciones.

Resultados: Se incluyen 449 mujeres y 1593 hombres con un primer infarto. En comparación con los hombres, las mujeres eran mayores y tenían mayor prevalencia de hipertensión y diabetes. Ellas recibieron más tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, pero menos betabloqueantes y trombolisis. No hubo diferencias en la utilización de procedimientos invasivos. Las mujeres tuvieron más infartos sin elevación de ST o no clasificable (37,9% vs 31,3% y 9,8% vs 6,1%, respectivamente, $P<0,001$). La letalidad a 28 días fue similar en mujeres y hombres (5,57% vs 4,46%, $P=0,39$). Tras ajuste multivariado, la odds ratio de mortalidad a 28 días en hombres fue 1,06 (IC 95%:0,49-2,27, $P=0,883$). Los hombres tuvieron mayor mortalidad a 7 años que las mujeres, hazard ratio 1,93 (IC 95%:1,46-2,56, $P<0,001$).

Conclusiones: Existen diferencias clínicas y demográficas entre hombres y mujeres que ingresan por un primer infarto. El pronóstico a corto plazo es similar en ambos sexos. La mortalidad a 7 años de un primer infarto es peor en hombres que en mujeres. Estos resultados se observan tanto en IAMEST como IAMSEST.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio, pronóstico y sexo, género

INTRODUCTION

During the last three decades a great number of studies have focused on the differences between men and women in ischemic heart disease characteristics^{1,2}. One of the main areas of research has been the differences between the sexes in ischemic heart disease prognosis. In most of these studies women present a worse short-term prognosis after an acute myocardial infarction (MI)³⁻¹² but not other types¹³. This poorer short-term prognosis has been mainly observed in ST elevation MI cases, particularly in younger women, and seems to be attenuated with age¹⁴. In other studies, the worse prognosis of MI in women was mainly related to higher age and comorbidity and to differences between the sexes in the pathophysiology¹⁵⁻¹⁷ and clinical presentation of the disease^{15,18-20}, as well as to a lower use of effective drugs and procedures during the acute phase of the disease in women^{15, 21-26}. However, this mortality gap has been decreasing²⁷.

A few studies have analyzed differences between sexes in long-term prognosis after MI, with conflicting results. Compared to men, women have been reported to have better^{28,29}, worse^{30,31}, and similar long-term prognosis^{13,32-35}.

We reported that in the 1990s women had more lethal first acute MI than men regardless of age and comorbidity¹². This study had three aims: to determine if this difference persisted in the first decade of the 21st century, whether there are differences between men and women in 7-year mortality after a first MI, and if so, whether these differences are present in both ST elevation MI (STEMI) and non-ST elevation MI (NSTEMI).

METHODS

Study design

This is a prospective register of patients with a first MI undertaken in six public hospitals in Spain, with a long-term follow-up of vital status. All patients over 18 years of

age who were admitted with a first MI within 72 hours of symptom onset from September 2001 to June 2003 were prospectively and consecutively included.

The study was approved by the local Ethics Committee and all participants were informed and provided signed consent.

Study population

The diagnosis followed the European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) definition³⁶ that MI is a myocardial necrosis secondary to ischemia. Myocardial necrosis is defined as elevated levels (according to the normal levels as defined in each center) of Troponin T or I, or of the creatine phosphokinase-MB fraction, in the presence of symptoms related to myocardial ischemia. Exclusion criteria were a history of previous MI, residence outside the center's catchment area, and serious illness unrelated to the admission episode that limited the patient's life expectancy.

Variables of interest

A standardized questionnaire administered by trained personnel was used to prospectively gather demographic variables and comorbidities such as history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, and previous angina. Clinical characteristics of the event were recorded, including MI location, presence of ST elevation on the admission electrocardiogram, appearance of Q waves, and complications such as the development of pulmonary edema or cardiogenic shock or the presence of malignant ventricular arrhythmias within the first 48 hours (defined as the appearance of ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia requiring immediate medical attention). Finally, management of the acute event was recorded, including medical treatments during hospital stay and at discharge, reperfusion (thrombolysis or primary percutaneous coronary intervention) and other procedures such as pharmacological or stress-testing techniques to assess the presence of ischemia, echocardiography, coronary angiography

to determine the number of vessels with severe lesions, and elective surgical or percutaneous coronary revascularization.

Each participating hospital followed its own protocols for clinical management of the patients. All of the hospital protocols followed national and international clinical practice guidelines in force at the time of the study³⁶⁻⁴⁰.

Events of interest

Events of interest were defined as 28-day and long-term mortality, with a follow-up of vital status until December 31, 2009. Fatal cases were identified through access to the Spanish National Death Registry, an exhaustive and mandatory official database collecting individual data of all deaths in Spain since 1987. This database, made available by the Spanish Health Ministry to public institutions (healthcare administrations, research centers), provides information regarding vital status and date of death and can be manually linked with individual patient data in our hospital registries. Patients who did not appear in the official death registry were assumed to be alive at the end of the follow-up.

Statistical analysis

Student T-test or Mann-Whitney U test were used to compare continuous variables and the Chi-square test to compare categorical variables between two groups. Logistic regression and Cox regression were used to determine associations between sex and 28-day or long-term mortality, adjusting for the confounding variables identified. We also tested for the interaction between sex and the electrocardiographic patterns (STEMI and NSTEMI) on 28-day and 7-year prognosis.

In the multivariate analyses, multiple imputation methods^{41,42} were performed, using “mi” and “mitools” (R statistical package, version 2.11.1)⁴³, to replace missing

values in the adjustment variables and avoid potential selection bias and loss of statistical power. A P value <0.05 was considered significant.

RESULTS

The study included 2,042 consecutive first MI patients, 21.99% of them female ($n=449$).

Baseline characteristics and clinical management

The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. Women were older, less likely to smoke, and had a higher prevalence of hypertension and diabetes. STEMI was more common in men; the presence of non-Q wave MI and Killip III-IV at admission was more frequent in women. Women also showed a longer delay in arriving to the hospital after symptom onset.

The use of drug therapies and invasive diagnostics or therapeutic procedures by sex are shown in Table 2. The use of beta-blockers and reperfusion (related to a lower use of fibrinolysis) was lower, although the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors was higher, in women than in men. No differences between sexes were observed in the ejection fraction or the use of invasive procedures, antiplatelets, statins, or optimal pharmacological therapy (defined as a combination of antiplatelets + beta-blockers + ACE inhibitors + statins). Men showed a higher proportion of multivessel disease (Table 2).

In-hospital prognosis and 28-day case-fatality

Table 3 shows in-hospital evolution and 28-day case-fatality, stratified by sex. Women presented a higher proportion of pulmonary edema or cardiogenic shock and post-MI angina than men; 28-day case-fatality was similar in men and women.

Sex was not significantly associated with 28-day case fatality in the different multivariate models defined (Table 4), and there was no interaction ($P = 0.943$)

between sex and electrocardiographic patterns (STEMI, NSTEMI) relevant to 28-day case-fatality.

Intermediate and long-term mortality: 1-year and 7-year mortality in 28-day survivors

The study achieved 100% follow-up (median: 7.16 years) of patients who survived the acute phase. There were no sex-related differences in long-term mortality (Table 3). The Kaplan-Meier 7-year survival curves for men and women, with their corresponding confidence interval, are shown in Figure 1. However, in the multivariate Cox regression models for 7-year mortality, among 28-day survivors a clear association was observed between being male and higher 7-year mortality (Table 5, Panel A). Depending on the model considered, the probability of death during the 7-year follow-up ranged from 70% to more than 200% higher in men than in women.

The interaction between sex and the electrocardiographic patterns on 7-year mortality in 28-day survivors was not statistically significant (p-value for the interaction=0.522).

We also analyzed 1-year mortality and the results were similar (Table 5).

Overall mortality (acute and long-term)

The overall 7-year mortality, from symptoms onset until the end of follow-up, was similar in men and women (Table 3). However, in the multivariate Cox regression models for 7-year mortality there was a clear association between male sex and higher overall 7-year mortality (Table 5, Panel B). The probability of death during the 7-year follow-up was 57% to 93% higher in men than in women, depending on the model considered. The results for 1-year mortality were similar (Table 5).

The interaction between sex and the electrocardiographic patterns on overall 7-year mortality was not statistically significant (p-value for the interaction=0.719).

DISCUSSION

In this study, the short-term prognosis after a first MI in the present century was similar in men and women. The women in our registry are older, present higher comorbidity and arrive later to the hospital, although the management of MI in the acute phase is similar for men and women. Men have worse long-term prognosis after a first MI, with a higher 7-year mortality than women. These results are observed in both STEMI and NSTEMI events.

Although direct comparison is not possible because the definition of MI changed in 2000, a similar study undertaken in 1992-1994 in four of the six hospitals participating in this study reported that women had greater short-term risk of death, at 28 days and at 6 months, after a first MI than men¹². Most of the cases included in the earlier series of patients were STEMI events; however, the lack of differences in short-term prognosis observed now, after 20 years, applies to both STEMI and NSTEMI events. Several other differences existed between these two study periods. The average age of women in the current study was two years younger than in the earlier one. Although they still arrived later to the hospital than men, the gap has been reduced from 60 minutes to 35 minutes; a lower proportion of women receive reperfusion therapy, but the gap also has been reduced; and the proportion of patients treated with thrombolysis or primary PCI has significantly increased for both men and women, from less than 50% overall (23.9% in women) to almost 66% (58.5% in women). Perhaps the most important improvement for women is the one-third decline in pulmonary edema or cardiogenic shock, from 24.8 to 16.5%.

In our study we did not observe differences between the sexes in the management of MI during hospital stay, as have been reported in other studies^{22,23}. The proportion of patients receiving "optimal pharmacological therapy" (antiplatelets + beta-blockers + ACE inhibitors + statins) and invasive procedures was similar in men and women. However, there were some differences in pharmacological treatments: lower use of thrombolysis in women, which could be related to the longer delay in

arriving to the hospital, and more ACE inhibitors and fewer β -blockers in women, which could be explained by their higher rate of pulmonary edema and cardiogenic shock.

All these data suggest that the use of evidence-based therapies, including a more invasive approach, in the treatment of acute MI in both men and women is associated with a better 28-day prognosis and with the disappearance of the differences between sexes in the acute phase. This similarity in prognosis has been reported in some recent studies^{13,32} but not in others^{31,33}.

In our study, long-term (1-year and 7-year) mortality was approximately twice as high in men as in women. Although most studies have not reported mortality differences by sex at 1-year^{13,32,33} or at 3- to 5-year follow-up^{30,31,34}, higher long-term mortality in men has been reported in other studies with a 3-year²⁸ or a 5-year follow-up²⁹. Despite the contrasting results, there are several possible factors that could be involved in higher long-term mortality for males. First, there are differences in atherosclerosis progression, especially in the coronary arteries⁴⁴. When patients with clinical coronary artery disease are included, women present a lower atheroma burden at the coronary tree than men⁴⁵ and more often present single-vessel lesion disease; men usually present greater extension of the disease³³. Second, the different coronary atherosclerosis pattern could explain men's higher risk of reinfarction³³. And finally, we have to consider that we are analyzing total mortality. Men have a lower life expectancy than women and causes of mortality other than cardiovascular diseases could also be a factor, especially mortality causes related to smoking, such as pulmonary diseases and certain cancers.

Our study has several limitations. We have data on in-hospital management and discharge treatment but no information regarding changes in pharmacological therapy during the follow-up or prognosis outcomes other than death. Furthermore, although we know the global 7-year mortality the specific cause of death is not available. Among the strengths of the study we should mention that the results are

based on an exhaustive and consecutive register of hospitalized first MI patients, with a long follow-up and with detailed clinical information obtained during the hospital stay.

CONCLUSIONS

There are demographic and clinical differences between men and women presenting a first myocardial infarction. The short-term prognosis of a first MI in this century is similar in both sexes. However, the long-term vital prognosis after a first MI is worse in men than in women. These results are observed in both STEMI and NSTEMI events.

Conflict of Interest: None declared

REFERENCES

1. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors. *Cardiovascular Research* 2011;90:9-17.
2. Vaccarino V. Ischaemic heart disease in women: many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:111-115.
3. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there any evidence for an increased risk for women? *Circulation*. 1995;91:1861-71.
4. Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K. Influence of gender on short-and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. *Am J Cardiol*. 1996 May 15; 77(12):1052-6.
5. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 1999;341:226-32.
6. Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, et al. Short-and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 15; 98 (8):993-9.
7. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AP, Palacios IF, Marea AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2803-10.
8. Halvorsen S, Eritsland J, Abdelnoor M, Holst Hansen C, Riscøe C, Mitdtbø K, et al. Gender differences in management and outcome of acute myocardial infarctions treated in 2006-2007. *Cardiology*. 2009;114(2):83-8.
9. Benamer H, Tafflet M, Metaille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al. CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of

in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *Eurointervention*. 2011 Apr;6(9):1073-9.

10 Sadowski M, Gasior M, Gierotka M, Janion M, Polonski L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *Eurointervention*. 2011. Apr; 6(9):1068-72.

11. Ishihara M, Inou I, Kawagoe T, Shimatani Y, Miura F, Nakana Y, et al. Comparison of gender-specific mortality in patients <70 years versus >70 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011. Sep 15: 108(6):772-5.

12. Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al; for the RESCATE Investigators. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 1998;280:1405-1409.

13. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 years trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e356.

14. Canto JG, Rogers W, Goldberg R, Peterson E, Wenger N, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*.2012;307:813-822.

15. Shaw LJ, Bugiardini R, BaireyMerz CN. Women and ischemic heart disease. *J AM Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75.

16. Arslasian-Engoren C, Engoren M. Physiological and anatomical bases for sex differences in pain and nausea as presenting symptoms of acute coronary syndromes. *Heart Lung*. 2010;39:386-393.

17. BaireyMerz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Sopko G. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard

to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S21-S29.

18. Kirchberger I, Heier M, Kucj B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patients reported symptoms associated with myocardial infarction (from the population based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2011;107:1585-89.

19. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011;32:3107-14.

20. Ladwig KH, Meisinger C, Hymer H, Wolf K, Heier M, Von Scheidt W, et al. Sex and age specific time patterns and long term time trends of pre-hospital delay of patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;152(3):350-5.

21. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1845-51.

22. Fang J, Alderman MH. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;97:1722-26.

23. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J.* 2011;32:1331-36.

24. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfrini O, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators. *Eur Heart J.* 2011;32:1337-44.

25. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Descotes-Genon V, Chopard R, Janin S, et al. Propensity score-matched analysis of effects of clinical characteristics and treatment on gender difference in outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;108(6):789-98.

26. Alfredsson J, Liindbäck J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:3128-36.
27. Grau M, Sala C, Sala J, Masia R, Vila J, Subirana I, et al. Sex-related differences in prognosis after myocardial infarction: changes from 1978 to 2007. *Eur J Epidemiol* 2012;27:847-55.
28. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunda-Ruiz J, Valdesuso R, et al. In-hospital and long-term mortality in women with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1113-22.
29. Koek HL, De Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, et al. Short-and long-term prognosis after acute myocardial in men versus women. *Am J Cardiol* 2006; 98:993-9.
30. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, Longo G, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107:651-4
31. Machon M, Basterretxea M, Martínez-Cambor P, Aldasoro E, Maria San Vicente J, Larrañaga N. Sex differences in relative survival and prognosis factors in patients with a first acute myocardial infarction in Guipuzcoa, Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:649-59.
32. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim SJ, Kang WY, Jeong MH. Impact of gender differences on long-term outcomes after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2010;145:516-8.
33. Lawesson SS, Stenestran U, Lagerqwist B, Wallentin L, Swahn E. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2010; 96:453-9.
34. Sjauw KD, Stegenga NK, Engstrom AE, van der Schaaf RJ, Wis MM, Macleod A, et al. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and

delivered medical care for ST-segment elevation myocardial infarction. *Eurointervention* 2010;5:780-7.

35. Norhammar A, Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, Register of information and knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart* 2008;94:1565-70.

36. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502–13.

37. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-1428.

38. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. Committee Members Task Force Members. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2002;106:1893-900.

39. Bosch X, Fernández F, Bermejo J, Curós A, Valentín V. The treatment of uncomplicated acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1994;47(supl):9-26.

40. Froufe J, López-Sendón J, Figueras J, Dominguez JM, Quintana JF, Vazquez C. Complicated acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1994;47(supl):27-48.

41. Yu-Sung S, Gelman A, Hill J, Yajima M. *Forthcoming*. "Multiple Imputation with Diagnostics (mi) in R: Opening Windows into the Black Box". *Journal of Statistical Software*.

42. Abayomi K, Gelman A, Levy M. Diagnostics for multivariate imputations. *Applied Statistics* 2008;57, Part 3: 273–291.

43. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.”
44. Kardys I, Vliementhart R, Oudkerk M, Hofman A, Wittemam JC. The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol* 2007;166:403-12
45. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia SR, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1546-51.

Table 1. Baseline characteristics of the patients included in this register, by sex.

	Men N=1593	Women N=449	P-value
Age, (years) *	60.2 (11.7)	66.8 (10.8)	<0.001
ECG at admission, n (%)			<0.001
STEMI	996 (62.5)	235 (52.3)	
Non-STEMI	499 (31.3)	170 (37.9)	
Non-classified AMI	98 (6.15)	44 (9.8)	
Hypertension, n (%)	750 (48.1)	314 (71.0)	<0.001
Diabetes, n (%)	399 (25.9)	165 (37.4)	<0.001
Hypercholesterolemia, n (%)	696 (45.5)	208 (48.0)	0.383
Current Smoker, n (%)	819 (53.4)	80 (18.5)	<0.001
Previous angina, n (%)	651 (42.1)	197 (45.7)	0.201
Admission Killip III-IV, n (%)	120 (7.7%)	54 (12.6)	0.002
Delay symptoms-monitoring, (min)†	120 (60-240)	155 (52-287)	0.002
ECG at discharge, n (%)			<0.001
Anterior Q wave	326 (21.9)	76 (18.5)	
Inferior Q wave	478 (32.1)	85 (20.7)	
Lateral Q wave	34 (2.3)	10 (2.4)	
Q wave several locations	101 (6.8)	29 (7.1)	
Non-Q wave	509 (34.1)	194 (47.2)	
Non-classified	43 (2.9%)	17 (4.1)	

*Mean (standard deviation); † median (first and third quartile)

Electrocardiogram; STEMI: ST elevation acute myocardial infarction; AMI: Acute myocardial infarction

Table 2. Medical therapies and procedures undertaken during hospital admission, by sex.

	Men N=1593	Women N=449	P value
Aspirin, n (%)	1439 (93.1%)	397 (91.3%)	0.238
Clopidogrel, n (%)	595 (38.5%)	152 (34.9%)	0.197
GPIIb-IIIa inhibitors, n (%)	386 (25.0%)	124 (28.5%)	0.153
Beta-blockers, n (%)	1208 (78.0%)	309 (71.0%)	0.003
ACE-inhibitors, n (%)	946 (61.1%)	289 (66.4%)	0.049
Statins, n (%)	1128 (72.8%)	321 (74.5%)	0.532
Optimal Medical Therapy* (OMT), n (%)	545 (35.3%)	141 (32.6%)	0.318
Primary PCI, n (%)	111 (11.5%)	27 (12.1%)	0.908
Rescue PCI, n (%)	83 (8.60%)	14 (6.3%)	0.314
Elective PCI, n (%)	208 (21.6%)	50 (22.4%)	0.847
Thrombolytic, n (%)	536 (55.5%)	104 (46.4%)	0.017
Reperfusion therapy (PCI or thrombolytic), n (%)	647 (67.0%)	131 (58.5%)	0.019
Delay symptoms-reperfusion, (min)*	180 (120-255)	195 (120-270)	0.108
Delay monitoring-reperfusion, (min)*	55 (33-102)	60 (30-120)	0.501
CABG, n (%)	160 (10.3%)	50 (11.5%)	0.546
Ejection Fraction , n (%)			0.673
<30%	117 (7.39%)	35 (7.83%)	
31-45%	343 (21.7%)	89 (19.9%)	
46-60%	665 (42.0%)	182 (40.7%)	
>60	458 (28.9%)	141 (31.5%)	
Number of affected vessels, n (%)			<0.001
-0	47 (4.43%)	32 (10.5%)	
-1	403 (38.0%)	123 (40.3%)	
- 2-3	611 (57.6%)	150 (49.2%)	

*median (first and third quartile)

GP IIb-IIIa: GlicoproteinIIb-IIIa inhibitors; ACE: angiotensin converting enzyme; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass graft; OMT: combination of aspirin, statins, beta-blockers and ACE inhibitors.

Table 3. Twenty-eight-day prognosis and 7-year mortality of the patients included in this register, by sex.

	Men N=1593	Women N=449	<i>P</i> -value
28-day prognosis			
Maximum Killip III-IV, n (%)	126 (8.45%)	69 (16.5%)	<0.001
AMI recurrence, n (%)	53 (3.43%)	21 (4.85%)	0.220
Angina post-AMI, n (%)	145 (9.45%)	58 (13.3%)	0.025
VT/VF< 48 h, n (%)	108 (6.91%)	21 (4.73%)	0.122
VT/VF 48 h- 28 days, n (%)	24 (1.58%)	6 (1.38%)	0.942
Mechanical complications, n (%)	16 (1.0%)	6 (1.4%)	0.514
Complete AV Block, n (%)	54 (3.45%)	18 (4.07%)	0.636
Stroke, n (%)	12 (0.8%)	3 (0.7%)	0.873
28-day case-fatality, n (%)	71 (4.46%)	25 (5.57%)	0.392
7-year prognosis			
In 28-day survivors (%)	18.2	18.4	0.819
In the whole period (%)	21.9	22.9	0.810

AMI: Acute Myocardial Infarction; AV: Atrioventricular; VT:Ventricular Tachicardia, VF: Ventricular Fibrillation

Table 4. Association between sex and 28-day case fatality rate, adjusted by various covariables in Logistic regression models.

	Women N=449	Men N=1593	
		OR (95% CI)	P-value
Model 1	1	1.23 (0.76; 2.01)	0.399
Model 2	1	1.43 (0.75; 2.32)	0.277
Model 3	1	1.50 (0.74; 3.05)	0.257
Model 4a	1	1.14 (0.53; 2.43)	0.736
Model 4b	1	1.36 (0.66; 2.80)	0.403
Model 5	1	1.06 (0.49-2.27)	0.883

Model 1: adjusted for age and electrocardiographic pattern

Model 2: model 1 plus diabetes, hypertension, smoking, and angina

Model 3: model 2 plus Killip 3-4, ejection fraction, and number of vessels

Model 4a: model 3 plus aspirin, clopidogrel, beta-blockers, statins, ACE inhibitors, and reperfusion

Model 4b: model 3 plus elective percutaneous coronary revascularization or coronary artery by-pass

Model 5: model 3 plus aspirin, clopidogrel, beta-blockers, statins, ACE inhibitors, elective percutaneous coronary revascularization or coronary artery by-pass, and reperfusion

Table 5. Association between sex and 1-year and 7-year mortality rate (5A, in 28-day survivors and 5B including 28-day case fatality), adjusted by various covariables in Cox regression models.

A)	Women N=424	Men N=1522		B)	Women N=449	Men N=1593	
		HR (95% CI)	P value			HR (95% CI)	P value
1-year mortality							
Model 1	1	1.66 (0.94; 2.91)	0.080	1	1.39 (0.97; 2.00)	0.069	
Model 2	1	1.97 (1.02;3.78)	0.042	1	1.68 (1.07; 2.64)	0.024	
Model 3	1	2.20 (1.12;4.33)	0.022	1	1.83 (1.14; 2.95)	0.013	
Model 4a	1	2.45 (1.19; 5.05)	0.015	1	2.11 (1.21; 3.66)	0.008	
Model 4b	1	2.39 (1.19; 4.82)	0.014	1	1.82 (1.12; 2.96)	0.016	
Model 5	1	2.53 (1.20; 5.32)	0.015	1	2.14 (1.21; 3.77)	0.008	
7-year mortality							
Model 1	1	1.68 (1.30;2.17)	<0.00 1	1	1.57 (1.25; 1.96)	<0.00 1	
Model 2	1	1.81 (1.36;2.41)	<0.00 1	1	1.74 (1.34; 2.26)	<0.00 1	
Model 3	1	1.90 (1.42;2.55)	<0.00 1	1	1.84 (1.41; 2.41)	<0.00 1	
Model 4a	1	2.11 (1.55;2.88)	<0.00 1	1	1.92 (1.45; 2.53)	<0.00 1	
Model 4b	1	2.01 (1.49;2.72)	<0.00 1	1	1.91 (1.45; 2.52)	<0.00 1	
Model 5	1	2.12 (1.55;2.90)	<0.00 1	1	1.93 (1.46;2.56)	<0.00 1	

Model 1: adjusted for age and electrocardiographic pattern

Model 2: model 1 plus diabetes, hypertension, smoking, and angina

Model 3: model 2 plus Killip 3-4, ejection fraction

Model 4a: model 3 plus aspirin, clopidogrel, beta-blockers, statins, ACE inhibitors, and reperfusion

Model 4b: model 3 plus elective percutaneous coronary revascularization or coronary artery by-pass

Model 5: model 3 plus aspirin, clopidogrel, beta-blockers, statins, ACE inhibitors, elective percutaneous coronary revascularization or coronary artery by-pass, and reperfusion.

Figure 1: Kaplan Meier Curves. Survival by gender

