

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

EVOLUCIÓ, PRONÒSTIC I FACTORS PREDICTORS DE FIBRIL·LACIÓ VENTRICULAR PRIMÀRIA A L'INFART AGUT DE MIOCARDI AMB ELEVACIÓ DEL SEGMENT ST



TERESA OLIVERAS VILÀ

Directors:
ANTONI BAYÉS GENÍS
COSME GARCÍA GARCÍA

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

Barcelona, 2022

TESI DOCTORAL

**EVOLUCIÓ, PRONÒSTIC I FACTORS PREDICTORS
DE FIBRIL·LACIÓ VENTRICULAR PRIMÀRIA A L'INFART
AGUT DE MIOCARDI AMB ELEVACIÓ DEL SEGMENT ST**

TERESA OLIVERAS VILÀ

Directors: ANTONI BAYÉS GENÍS i COSME GARCÍA GARCÍA

Tutor: ANTONI BAYÉS GENÍS



Programa de doctorat en Medicina
Departament de Medicina

Barcelona, 2022

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST



AGRAÏMENTS

Amb aquestes línies vull expressar la meva gratitud i reconeixement a totes les persones que han fet possible l'elaboració d'aquesta tesi, sense les quals no hauria assolit aquesta fita ni seria qui sóc.

En primer lloc vull transmetre el meu agraïment a tot l'equip de Cardiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol, el qual m'ha ajudat a formar-me com a cardióloga durant els anys de la residència, i posteriorment a formar-ne part com a adjunta. Una especial menció la mereix el Dr. Jordi Serra, gran referent per mi com a metge i com a persona, de qui va néixer la idea d'aprofundir en el coneixement de la fibril·lació ventricular, esdevenint la llavor d'aquesta tesi. Així mateix, també vull destacar tots els meus companys actuals del "Coro-Team" (Carlos, Marc, Ferran, Nabil i Santi), els quals m'han permès dedicar estones a avançar la tesi, però sobretot m'ajuden diàriament a endolcir la nostra feina amb alegria, amistat i comprensió. Remarcar la meticulosa tasca del Dr. Ferran Rueda per donar forma a la seroteca, de la que se n'han derivat nombrosos estudis inclosos dos d'aquesta tesi, així com per orientar-me a l'hora d'escriure-la.

També vull agrair la gran predisposició, ajuda i eficiència de la Dra. Elena Revuelta i la Dra. Carolina Gálvez, amb qui ha estat un plaer treballar en aquest projecte. Així mateix, la col·laboració del Dr. Aleix Sala, la Dra. Iolanda Lázaro i el Dr. German Cediel ha estat fonamental per assolir un dels objectius plantejats. D'altra banda, també vull recordar tots els pacients a qui he pogut atendre durant aquests anys, als quals agraeixo la seva confiança i comprensió així com tot el que m'han ensenyat.

No obstant, les persones sense les quals no hagués pogut arribar fins aquí són indiscutiblement els meus directors de tesi. Vull agrair profundament al Dr. Antoni Bayés la seva inesgotable font d'idees i coneixement, la seva perseverança i entusiasme en la recerca, i la seva gran ajuda en tots els revolts que ens hem anat trobant al llarg d'aquest projecte. Igualment al Dr. Cosme García, pel seu optimisme i energia, per animar-me i guiar-me en tot el procés del doctorat, per mantenir viu aquest projecte durant les meves baixes maternals, així com per fer-ho tot sempre fàcil i possible.

Acabo amb les persones més importants per mi, la meva família. Un agraïment immens als meus pares, que m'han recolzat i accompanyat sempre en tots els sentits, ensenyant-me el valor de l'esforç i la força d'estimar. Un record especial per la iaia Teresa i per l'avi Estanis, a qui els faria molt feliços poder compartir aquests moments. Però sobretot vull agrair a l'Adrià tot el seu suport, amor i empatia, convertint el nostre camí en un viatge apassionant, així com a la Clara i al Lluc per omplir-nos de màgia i d'il·lusió, i fer-nos entendre el sentit de la vida.

Moltes gràcies a tots.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST



ABREVIACIONS

AA	Àcid araquidònic	HR	Hazard ratio
AL	Àcid linoleic	IAM	Infart agut de miocardi
ALA	Àcid linolènic	IAMEST	Infart agut de miocardi amb elevació del segment ST
BAV	Bloqueig aurículo-ventricular	ICPP	Intervencionisme coronari percutani primari
CCL4	Lligand de quimiocina CC 4 o proteïna inflamatòria dels macròfags 1-b	IL-6	Interleucina 6
CCL11	Lligand de quimiocina CC 11 o eotaxina-1 o proteïna quimiotàctica dels eòsinòfils	IL-8	Interleucina 8
CDCP1	Proteïna 1 que conté domini CUB	IL-18R1	Receptor 1 de la interleucina 18
CIV	Comunicació interventricular	LDL	Lipoproteïna de baixa densitat (Low-Density Lipoprotein)
DAI	Desfibril·lador automàtic implantable	MCP-1	Proteïna quimiotàctica de monòcits 1
DEA	Desfibril·lador extern automàtic	NT-proBNP	Porció N-terminal del pro-pèptid natriurètic tipus B
DHA	Àcid docosahexaenoic	OD	Odds ratio
DNA	Àcid desoxirribonucleic	PCR	Reacció en cadena de la polimerasa
EBV	Virus Ebstein-Barr	RMP	Ruptura de múscul papil·lar
ELISA	Assaig immunoabsorbent lligat aenzims (Enzime-Linked ImmunoSorbent Assay)	RPLL	Ruptura de paret lliure
EPA	Àcid eicosapentaenoic	RNA	Àcid ribonucleic
FE	Fracció d'ejecció	SCA	Síndrome coronària aguda
FV	Fibril·lació ventricular	TTV	Torque teno virus
FVP	Fibril·lació ventricular primària	TV	Taquicàrdia ventricular
GDF-15	Factor de diferenciació de creixement 15 (Growth Differentiation Factor 15)		

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST



ÍNDEX

RESUM	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓ	5
1.1 Magnitud del problema	7
1.2 Fisiopatologia de la FV	13
1.3 Estratificació del risc i factors predictors de FVP	15
1.4 Recomanacions actuals per la prevenció de la FV	18
2. HIPÒTESI	21
3. OBJECTIU	25
4. COMPENDI DE PUBLICACIONS	29
4.1 Resum global metodològic	31
4.2 Article 1	35
4.3 Article 2	49
4.4 Article 3	59
4.5 Article 4	69
5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	85
6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS	91
6.1 Evolució de la FVP al llarg de les últimes 3 dècades	93
6.2 Pronòstic de la FVP a Catalunya a l'era del Codi IAM	95
6.3 Anàlisi de possibles factors predictors de FVP	97
7. CONCLUSIONS	107
8. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ	111
9. BIBLIOGRAFIA	115

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST



RESUM

Malgrat els nombrosos avenços terapèutics assolits en els últims anys, les malalties cardiovasculars segueixen sent la principal causa de mort al món. Així mateix, la majoria dels casos de mort sobtada tenen una causa cardíaca, essent la cardiopatia isquèmica la principal responsable, i fonamentalment l'infart agut de miocardi. En aquest sentit, gràcies a la implementació de les teràpies de reperfusió coronària i a l'ús dels nous fàrmacs basats en l'evidència, la letalitat de l'infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST) s'ha reduït notablement durant les últimes dècades, però la fibril·lació ventricular (FV) continua sent la principal causa de mort sobtada prehospitalària i un factor de mal pronòstic a curt termini. Múltiples estudis han proposat possibles factors associats a la FV així com diverses eines d'estratificació del risc mort sobtada arrítmica post-infart, però encara cap ha esdevingut prou rellevant com per canviar la pràctica clínica habitual, basada fonamentalment en la fracció d'ejecció, l'especificitat de la qual també resulta limitada.

Els objectius d'aquesta tesi doctoral són analitzar l'evolució de la prevalença de FV en el context de l'IAMEST durant els últims anys, així com avaluar el seu pronòstic actual a Catalunya. D'altra banda, també es pretén estudiar possibles factors predictors de fibril·lació ventricular primària (FVP), per tal d'identificar les persones més susceptibles de patir una mort sobtada arrítmica desencadenada per la isquèmia aguda, i en cas d'aconseguir-ho intentar fer-ne una millor prevenció.

En primer lloc es revisa l'evolució de les complicacions de l'infart al llarg de les últimes 3 dècades a partir d'una cohort prospectiva de 7589 pacients amb IAMEST, identificant una reducció del 40% de la mortalitat precoç i del 25% de la mortalitat a 1 any. També es detecta una disminució del 50% de la prevalença de les principals complicacions de l'IAMEST, exceptuant de forma més remarcable la de la FVP que segueix mantenint-se estable al voltant del 7%, cosa que suposa un repte terapèutic.

Pel que fa a l'anàlisi del pronòstic actual de la FVP, l'hem afrontat a partir de les dades del registre multicèntric del Codi IAM del Departament de Salut de Catalunya, esdevenint la major sèrie publicada de pacients amb IAMEST tractats amb angioplastia primària i que presenten FV. Els

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

resultats obtinguts aporten coneixement inèdit i rellevant, ja que per primera vegada s'objectiva que els pacients supervivents a un IAMEST complicat amb FVP tenen un 60% més de mortalitat a un any en comparació amb els que no presenten aquesta complicació arrítmica. A més, el pitjor pronòstic dels pacients amb FVP tant a curt com a mig plaç ha estat consistent a l'anàlisi de tots els subgrups, amb especial significació en els menors de 65 anys.

A la tercera part de la tesi es pretén aprofundir en el coneixement de possibles factors predictors de FVP, essent l'objectiu més complex i ambiciós. Així, des del punt de vista dietètic, i partint de la idea que l'enriquiment de les membranes dels cardiomòcits amb àcids grassos poliinsaturats pot reduir la vulnerabilitat a la FVP, s'ha realitzat un estudi de casos-controls aparellat en pacients ingressats per un IAMEST, analitzant els àcids grassos poliinsaturats circulants al sèrum dels pacients en el moment de l'ingrés. Els resultats obtinguts indiquen que nivells elevats d'àcid linoleic s'associen a una menor prevalença de FVP. Per tant, el consum regular d'aliments rics en aquest omega-6 essencial, com poden ser els fruits secs i els olis de llavors, podria protegir de les arrítmies malignes desencadenades per la isquèmia aguda.

D'altra banda, tenint en compte la possibilitat que alguna infecció vírica o bé la inflamació sistèmica puguin jugar un paper com a desencadenants de FV en el context d'un infart, s'ha plantejat un estudi pilot per avaluar si el viroma circulant i/o el proteoma inflamatori estan associats al desenvolupament de FV en els pacients amb IAMEST. Malauradament, no s'ha pogut objectivar cap virus específic ni cap biomarcador d'inflamació sistèmica que s'associï de forma clara amb un major risc de FVP. Així doncs, calen noves estratègies per dilucidar millor els possibles desencadenants de FV en el context de la isquèmia aguda, de cara a aconseguir identificar les persones amb alt risc de patir una mort sobtada cardíaca derivada d'un infart.

ABSTRACT

Despite numerous therapeutic advances in recent years, cardiovascular diseases remain the leading cause of death in the world. Besides, most cases of sudden death have a cardiac cause, being ischemic heart disease the most frequent one, mainly represented by acute myocardial infarction. In this sense, thanks to the implementation of coronary reperfusion therapies and the use of new evidence-based drugs, ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) lethality has been significantly reduced during last decades. However, ventricular fibrillation (VF) remains the principal cause of out-of-hospital sudden cardiac arrest and a short-term poor prognostic factor. Multiple studies have proposed different possible factors associated with VF as well as various tools for stratifying post-infarction sudden arrhythmic death risk, but none have yet become relevant enough to change routine clinical practice, mainly based on ejection fraction, the specificity of which is also limited.

The objectives of this doctoral thesis are to analyze the evolution of VF prevalence in STEMI context over the last years, as well as to evaluate its current prognosis in Catalonia. On the other hand, it also pretends to study possible VF predictors, in order to identify people most likely to suffer a sudden arrhythmic death triggered by acute ischemia, and if successful try to improve its prevention.

Firstly, the evolution of STEMI complications over the last 3 decades is reviewed from a prospective cohort of 7589 patients, identifying a 40% reduction in early mortality and a 25% reduction in 1-year mortality. Likewise, an approximately 50% decrease of the main STEMI complications prevalence is detected, except for primary VF which remains stable around 7%, representing a therapeutic challenge.

In order to analyse primary VF current prognosis, we have used data from the multicenter Codi IAM register of the Catalan Health Department, becoming the largest published series of patients with STEMI treated with primary angioplasty and presenting VF. The results obtained provide unpublished and relevant knowledge, because for the first time it is detected that primary VF in STEMI survivors have 60% higher 1-year mortality compared to those who do not develop this arrhythmic complication. In addition, this worse prognosis of primary VF patients has been consistent in all subgroups analysis, with special significance in those under 65 years-old.

In the third part of this thesis we aim to delve into the knowledge of possible VF predictors, which is the most complex and ambitious goal. Thus, from a dietary point of view, and based on the idea that cardiomyocyte membranes enrichment with polyunsaturated fatty acids can reduce VF vulnerability, a matched case-control study has been performed in patients admitted for STEMI, analyzing circulating polyunsaturated fatty acids in patients' serum at the time of admission. The results obtained indicate that high linoleic acid levels are associated with a lower primary VF prevalence. Therefore, regular consumption of foods rich in this essential omega-6, such as nuts and seed oils, could protect against malignant arrhythmias triggered by acute ischemia.

On the other hand, considering the possibility that viral infection or systemic inflammation may play a role as VF triggers in the context of an acute myocardial infarction, a pilot study has been performed to assess whether circulating virome and inflammatory proteome are associated with VF development in STEMI patients. Unfortunately, it has not been possible to find any specific virus nor systemic inflammation biomarker that is clearly associated with an increased risk of primary VF. Thus, new strategies are needed to better understand possible VF triggers in the context of acute ischemia, in order to identify people at high risk of suffering a sudden cardiac death in case of a heart attack.

1. INTRODUCCIÓ



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Magnitud del problema

Ben entrat ja el segle XXI, i malgrat els nombrosos avenços terapèutics assolits els últims anys, dades de l'Organització Mundial de la Salut apunten que les malalties cardiovasculars segueixen sent la principal causa de mort al món. La seva manifestació més freqüent és la cardiopatia isquèmica, la qual és responsable actualment del 17% del total de defuncions a Europa i al voltant del 40% de les morts d'origen cardiovascular¹.

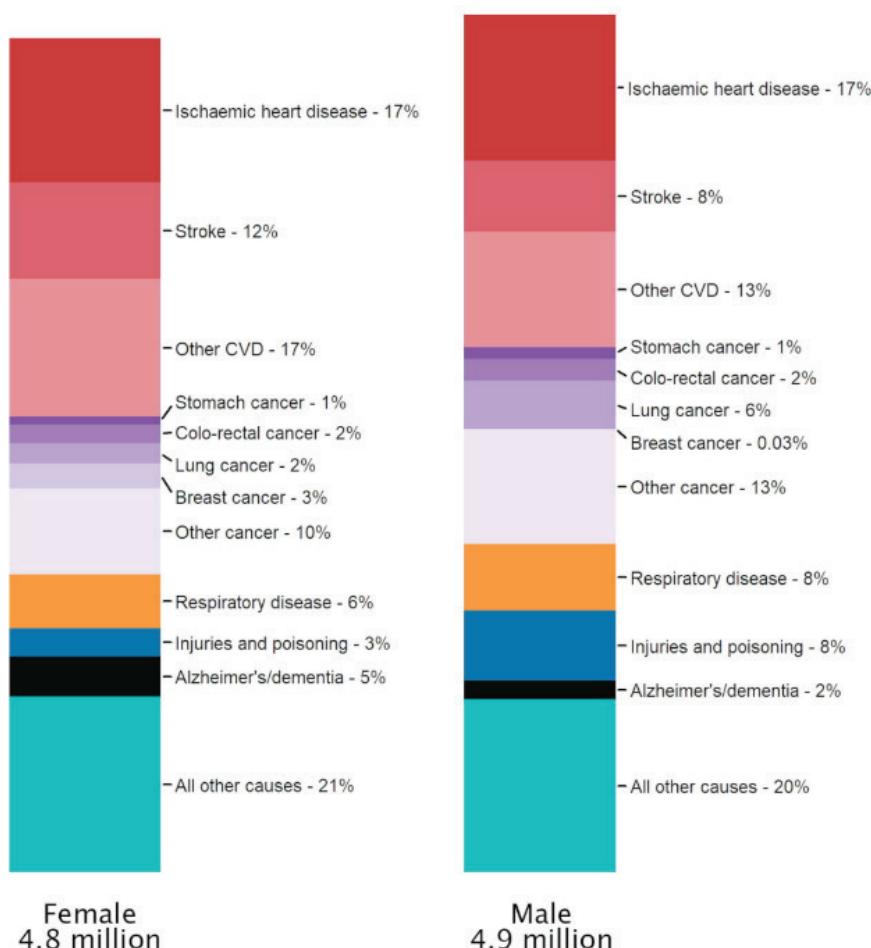


Figura 1. Causes de mort en dones i en homes als països membres de la Societat Europea de Cardiologia al 2021.
Adaptat de Timmis et al, Eur Heart J 2022¹, d'accés obert.

Durant les últimes 3 dècades, gràcies a una combinació de mesures preventives i noves estratègies terapèutiques, la incidència de la cardiopatia isquèmica als països europeus ha disminuït de forma clara, passant d'una mediana de 404 nous afectats a l'any per cada 100.000 habitants al 1990 a 293 al 2019¹. Tanmateix, la seva prevalença s'ha mantingut força estable durant aquest període, experimentant tan sols una discreta disminució de 3357 a 2896 de mediana d'afectats per cada 100.000 habitants¹. Aquest fet es pot explicar pel progressiu enveliment de la població que estan protagonitzant especialment els països més desenvolupats. D'altra banda, cada cop més països de rendes baixes i mitges estan adoptant estils de vida occidentals, la qual cosa juntament amb el preocupant increment d'obesitat i diabetis mellitus tipus 2 a Europa, fa que la cardiopatia isquèmica segueixi tenint un paper molt rellevant en la morbimortalitat global. En aquest sentit, concretament a Catalunya durant l'any 2020, 1.517 defuncions (22,9/100.000)² i 9.798 ingressos (128/100.000 habitants)³ van ser causats per un infart agut de miocardi (IAM).

Si mirem enrera, des de la primera definició d'infart de miocardi, atribuïda a James B. Herrick al 1912⁴, el maneig i el tractament de la cardiopatia isquèmica han viscut una important transformació. Podem dividir la història de l'infart en 3 grans etapes: una era inicial basada en l'observació clínica i la descripció fisiopatològica (1912-1950), una segona centrada en l'aparició de les unitats coronàries, el descobriment de nous fàrmacs i el desenvolupament d'alternatives quirúrgiques (1960-1980); i l'era més recent dominada per la cardiologia intervencionista (1980-present). En aquesta última, s'ha consolidat l'angioplastia coronària percutània primària com a tractament d'elecció de l'infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST), mitjançant xarxes organitzatives del sistema sanitari que prenenen atendre tots els pacients amb IAMEST amb la major precocitat possible, d'acord amb el concepte que "el temps és miocardi" i després d'haver-se demostrat la seva superioritat respecte a la fibrinòlisi, dins els intervals de temps establerts⁵⁻¹⁰.

Així doncs, en el cas de l'IAMEST, gràcies a la implementació de les teràpies de reperfusió coronària i a l'ús dels nous fàrmacs basats en l'evidència, la seva letalitat s'ha reduït més d'un 50% durant les últimes dècades¹¹⁻¹⁴, passant d'unes taxes de mortalitat a la fase aguda del 10-15% fins a les actuals que s'aproximen al 3-5%. Tanmateix, des de la plena consolidació de les xarxes regionals de reperfusió mitjançant l'intervencionisme coronari percutani primari (ICPP), aquesta reducció s'ha estabilitzat¹⁵.

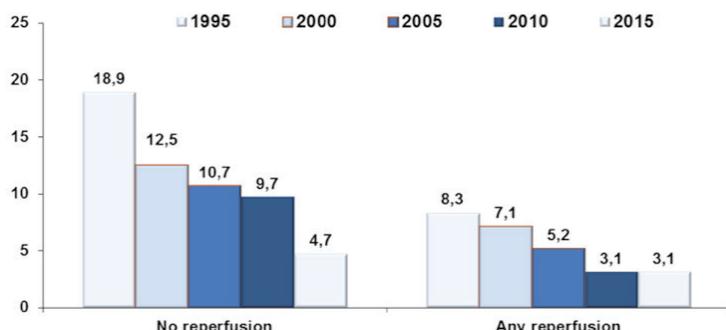


Figura 2. Mortalitat a 30 dies de l'IAMEST entre 1995 i 2015 en funció de l'ús de teràpies de reperfusió. Adaptat de Puymirat et al, Am Heart J 2019¹¹, d'accés obert.

L'esmentat pronòstic actual de l'IAMEST està condicionat per múltiples factors, d'entre els quals l'edat i la comorbiditat associada tenen un impacte destacable, però els mecanismes fonamentals d'influència sobre el seu pronòstic són el tamany de l'infart, la funció ventricular prèvia i les complicacions agudes que puguin modificar-ne el curs clínic. En aquest sentit, la principal causa de mortalitat intrahospitalària precoç a l'infart és clarament el xoc cardiogènic, seguit de les arrítmies ventriculars malignes (en forma de mort sobtada arrítmica) i les complicacions mecàniques¹⁶⁻¹⁸.

El **xoc cardiogènic**, entès com un estat d'hipoperfusió tissular secundària a un baix cabal cardíac per disfunció miocàrdica, complica actualment el 6-10% dels IAMEST, havent-se'n constatat un molt discret descens de la prevalença durant les últimes dècades¹⁹⁻²¹. No obstant, la generalització de les teràpies de reperfusió precoç i les cures crítiques modernes han contribuït a reduir de forma substancial la letalitat del xoc cardiogènic en el context de l'IAMEST, si bé encara afecta el 40-50% dels casos²²⁻²⁴.

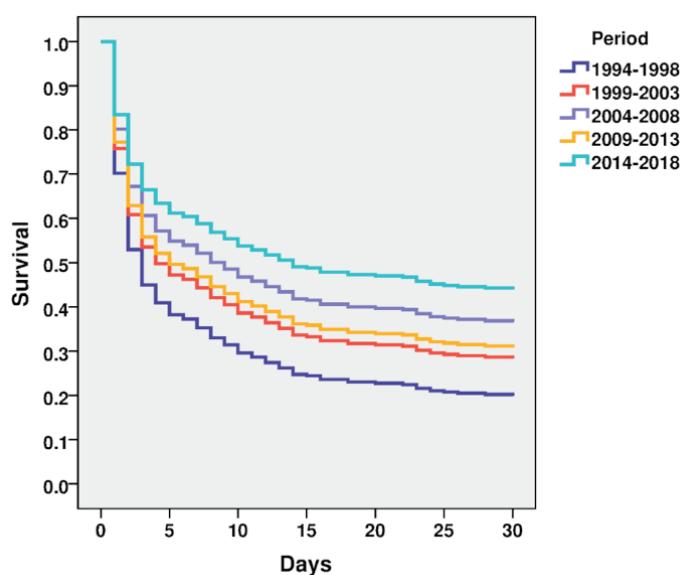


Figura 3. Supervivència a 30 dies de l'IAMEST complicat amb xoc cardiogènic entre 1994 i 2018. Adaptat de García-García et al, J Clin Med 2020²¹, d'accés obert.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

En aquest escenari, durant els darrers anys han anat adquirint protagonisme els dispositius d'assistència circulatòria mecànica, els quals permeten restablir l'hemodinàmica en espera de la recuperació del miocardi²⁵⁻²⁷. L'evidència científica en termes de pronòstic encara és relativament escassa per aquests dispositius, i de fet s'associen a potencials efectes adversos greus així com a un ús molt important de recursos, però s'espera que en un futur proper podrien ajudar a reduir la letalitat de l'IAMEST complicat amb xoc cardiogènic. Per aquest motiu, hi ha un interès creixent en trobar eines per identificar els pacients que es poden beneficiar més d'aquestes teràpies avançades²⁸.

Pel que fa a les **complicacions mecàniques** de l'IAMEST, les més habituals són la insuficiència mitral aguda secundària a la ruptura del múscul papil·lar (RMP), la comunicació interventricular (CIV) i la ruptura de la paret lliure (RPLL). La prevalença actual d'aquestes complicacions és baixa (<1%), i ha canviat poc durant els últims anys²⁹ a excepció de la RPLL que ha disminuït de forma significativa^{30,31}, afectant més als pacients d'edat avançada amb infarts grans o els que no reben reperfusió coronària o bé aquesta es realitza de forma tardana. Tanmateix, s'associen a un risc elevat de mortalitat intrahospitalària, de l'ordre del 40% en global (RMP 10-40%, CIV 30-40%, RPLL > 50%)³², pel que esdevé de gran importància fer-ne el diagnòstic ràpid i l'estabilització hemodinàmica de cara a decidir la indicació de la teràpia més adequada en cada cas. En aquest sentit, els equips multidisciplinars juguen un paper fonamental, ja que tant els tractaments quirúrgics com els percutanis són sovint complexes, i el maneig varia molt en funció de l'experiència de cada centre així com dels recursos dels que disposa.

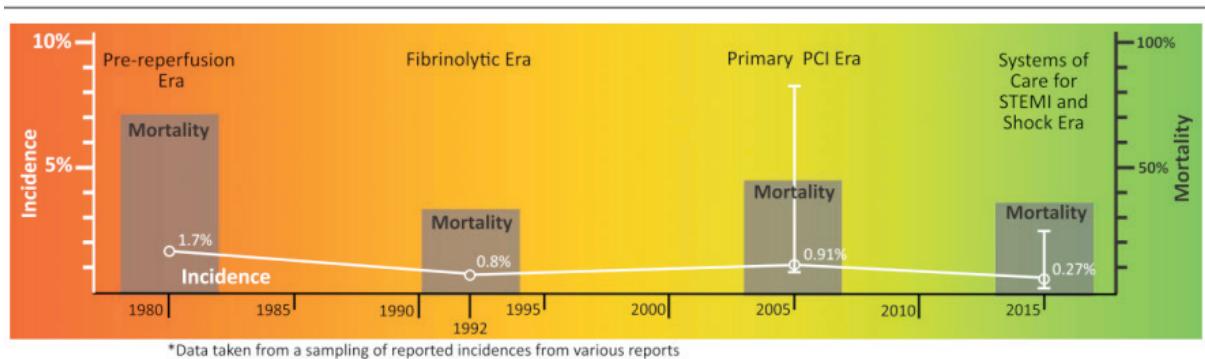


Figura 4. Evolució de la incidència i la mortalitat de les complicacions mecàniques de l'IAM tenint en compte les diferents estratègies de reperfusió. Adaptat de Damluji et al, Circulation 2021³², d'accés obert.

D'altra banda, dins les possibles **complicacions arrítmiques** greus a la fase aguda d'un IAMEST, cal destacar fonamentalment el bloqueig aurículo-ventricular (BAV) d'alt grau i les arrítmies ventriculars malignes. El BAV avançat implica un pitjor pronòstic intrahospitalari, però la seva prevalència ha disminuït des de la implementació de l'intervencionisme coronari percutani primari, essent actualment d'un 2-4%³³⁻³⁵. El BAV associat a l'infart inferior, que és el més freqüent, sol ser suprahisià i resoldre's després de la reperfusió, mentre que l'associat a l'infart anterior sovint és infrahisià i implica una major mortalitat en relació a l'extensa necrosi miocàrdica. Tanmateix, la causa principal d'aturada cardíaca en el context d'un infart és la **fibril·lació ventricular** (FV), una arrítmia potencialment mortal si no es reverteix en pocs minuts, que és la responsable de la major part de les morts sobtades cardíques que es produeixen durant la fase aguda de la isquèmia³⁶.

La forma de presentació més típica en aquest context sol ser una taquicàrdia ventricular (TV) sovint polimòrfica que degenera ràpidament a FV, a diferència de les TV monomòrfiques sostingudes que soLEN aparèixer més habitualment en els casos de miocardiopatia isquèmica crònica amb disfunció ventricular secundària a teixit cicatricial.

La incidència real de la FV es desconeix, ja que els pacients que pateixen una mort sobtada extrahospitalària no recuperada no estan inclosos a la majoria dels estudis, però d'entre els que arriben a ingressar a un hospital per un IAMEST, s'ha descrit que un 5-10% desenvolupen FV³⁷⁻⁴³. Aquesta complicació sol presentar-se generalment dins les primeres 48 hores d'evolució d'un infart, anomenant-se així FV primària (FVP), i el seu pronòstic és controvertit, ja que segons la major part d'evidència actual no sembla empitjorar la supervivència a llarg termini^{37-39,41,42,44-46}, però sí que s'associa a un clar augment de la mortalitat hospitalària de fins a 5 vegades superior⁴⁷, arribant a ser de més del 50% en els casos de coma persistent per encefalopatia postanoxèmica³⁷ després de ser recuperats de l'aturada cardíaca.

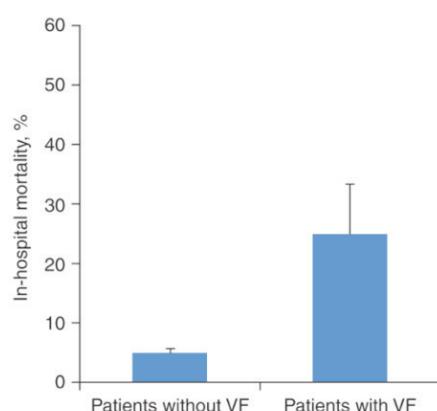


Figura 5. Mortalitat hospitalària de l'IAM complicat o no amb FV. *Adaptat de Bougouin et al, Eur Heart J 2014⁴⁷, d'accés obert.*

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

Durant els últims anys, les millores en el coneixement i l'aplicació dels protocols de reanimació cardio-pulmonar^{48,49}, així com la distribució i l'ús dels desfibril·ladors externs automàtics (DEA)^{50,51}, han ajudat a augmentar la proporció de pacients que aconsegueixen recuperar la circulació espontània després d'una aturada cardíaca extrahospitalària, però encara és molt baixa. A més, el seu pronòstic segueix sent molt desfavorable degut majoritàriament a les seqüèl·les neurològiques greus, les quals són una causa important de morbiditat i mortalitat⁵². En aquest sentit, la hipotèrmia es va postular com una teràpia útil per minimitzar el dany neurològic⁵³, si bé arrel d'alguns estudis més recents se n'ha qüestionat la seva eficàcia⁵⁴, de manera que les guies de pràctica clínica actuals recomanen el control de la temperatura per tal de prevenir o minimitzar el dany cerebral hipòxico-isquèmic en pacients en coma post-aturada cardíaca recuperada⁵⁵.

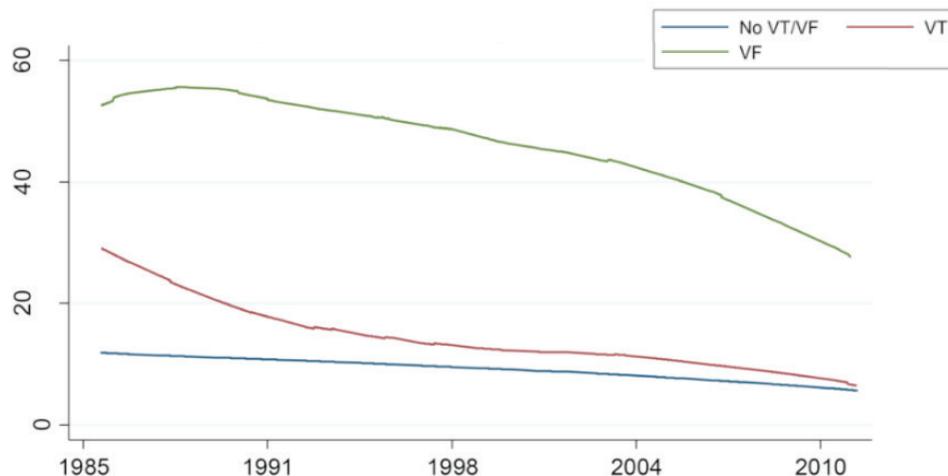


Figura 6. Evolució de la mortalitat hospitalària dels pacients amb IAM complicat amb fibril·lació ventricular (VF) i amb taquicàrdia ventricular (VT). *Adaptat de Tran et al, Am Heart J 2019*⁵², d'accés obert.

Indiscutiblement doncs, en el context d'un infart agut de miocardi, l'escenari més desitjable seria aquell que ens permetés reduir o de forma ideal evitar l'aparició de FV, pel que ens caldrà aprofundir més en el coneixement tant de la seva fisiopatologia com dels possibles factors predictors, de cara a buscar noves estratègies per millorar-ne el tractament precoç i minimitzar-ne així les conseqüències.

1.2 Fisiopatologia de la FV

La FV es tracta d'un trastorn del ritme cardíac caracteritzat per una activitat elèctrica ventricular extremadament ràpida, irregular i de morfologia caòtica, sense complexes QRS detectables a l'ECG de superfície. Comporta inevitablement la pèrdua total de la contracció cardíaca efectiva amb la conseqüent manca de circulació sanguínia eficaç, i per tant la mort del pacient en pocs minuts; o en cas que es recuperi, l'aparició de potencials seqüeles neurològiques greus secundàries a la hipoxèmia cerebral, com pot ser el coma persistent.

S'anomena **FV primària** a la que es produeix de forma brusca i inesperada durant la fase aguda d'un infart (dins les primeres 48 hores d'evolució), en absència d'insuficiència cardíaca o xoc cardiogènic; mentre que la **FV secundària** és sovint l'episodi final en un curs d'empitjorament progressiu, amb insuficiència ventricular esquerra i xoc cardiogènic. Ens referim a **FV tardana** quan apareix més enllà de les primeres 48 hores d'evolució de l'IAMEST, i és més freqüent en infarts extensos amb disfunció ventricular.

El mecanisme d'inici d'una FV sol ser fruit de la combinació d'alteracions estructurals i funcionals que afecten al miocardi, o el que és el mateix, de la interacció entre un miocardi susceptible i un episodi desencadenant, el qual pot ser electrofisiològic, isquèmic, metabòlic o hemodinàmic.



Figura 7. Traçat electrocardiogràfic durant un IAM en un model porcí, on s'objectiva l'ascens del ST seguit d'alternança morfològica de les ones T, i finalment una FV desencadenada per dos extrasístoles d'acoplament curt. Adaptat de Sattler et al, *Front Cardiovasc* 2019⁵⁶, d'accés obert.

L'inici de la isquèmia s'associa a una reducció brusca del potencial de repòs transmembranós i de l'amplitud i la durada dels potencials d'acció de la zona afectada, fruit d'un desequilibri electrolític i autonòmic, la qual cosa comporta una conducció lenta i una heterogeneïtat electrofisiològica. Si en aquest context es generen impulsos prematurs s'altera encara més la dispersió de la recuperació entre el teixit isquèmic i el normal, cosa que pot desencadenar una desorganització completa i així una fibril·lació ventricular. No obstant, els mecanismes exactes d'inici i manteniment de la FV segueixen sent font d'estudi i de debat, havent-se descrit com a possibles hipòtesis causals tant l'activitat desencadenada com l'automatisme i diferents formes de reentrada⁵⁶, sí bé és probable que la FV sigui el resultat final comú d'un grup heterogeni d'alteracions elèctriques, no excloents entre elles.

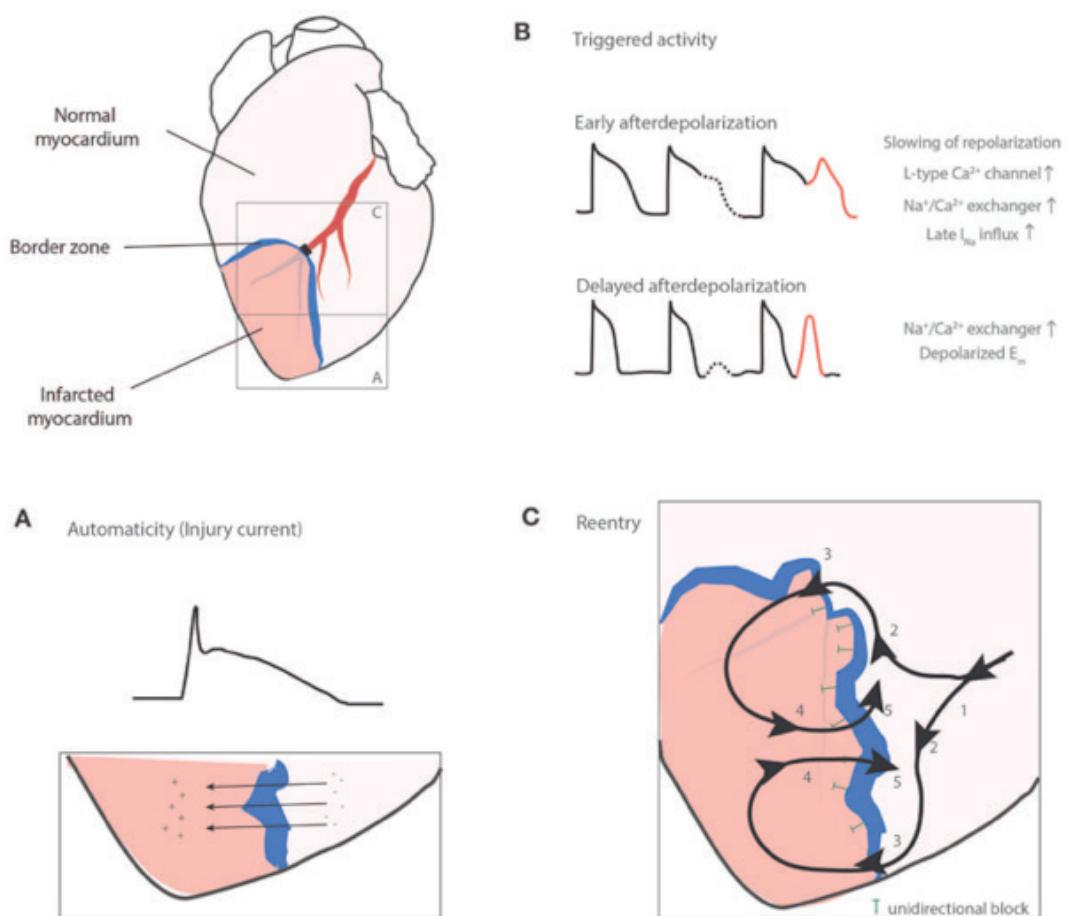


Figura 8. Mecanismes responsables de l'arritmogenicitat durant la isquèmia: automatisme (A), activitat desencadenada (B) i reentrada (C). Adaptat de Sattler et al, *Front Cardiovasc* 2019⁵⁶, d'accés obert.

1.3 Estratificació del risc i factors predictors de FVP

La gran majoria dels infarts de miocardi es presenten en forma de dolor toràcic, però alguns debuten directament amb una aturada cardíaca per FV com a símptoma inicial, la qual cosa suposa tot un repte pel sistema sanitari⁵⁷. Es considera que vora el 80% dels casos de mort sobtada tenen una causa cardíaca⁵⁸, i d'entre elles la cardiopatia isquèmica n'és la principal responsable⁵⁹, representada fonamentalment per l'IAM. La incidència real de mort sobtada cardíaca es difícil de precisar, tenint en compte les variacions en la definició utilitzada en els diferents estudis així com la manca freqüent de dades clíniques o anatomo-patològiques suficients per tal de poder confirmar-ne la causa real. En global, es calcula una incidència anual de mort sobtada cardíaca al voltant de 50-100/100.000 persones⁶⁰⁻⁶², i s'estimen uns 5 mil·lions d'afectats per any al món⁵⁹. Aquesta incidència augmenta de forma notable amb la identificació de subgrups de risc creixent, si bé la majoria d'episodis de mort sobtada succeeixen a individus sense cap cardiopatia coneguda o bé als subgrups més grans i de menor risc⁶³. Aquesta paradoxa cal tenir-la en compte a l'hora de plantear possibles intervencions preventives per tal que siguin eficients, ja que des del punt de vista epidemiològic resulta complex determinar el risc de patir una mort sobtada arrítmica causada per un IAM a la població general⁶⁴.

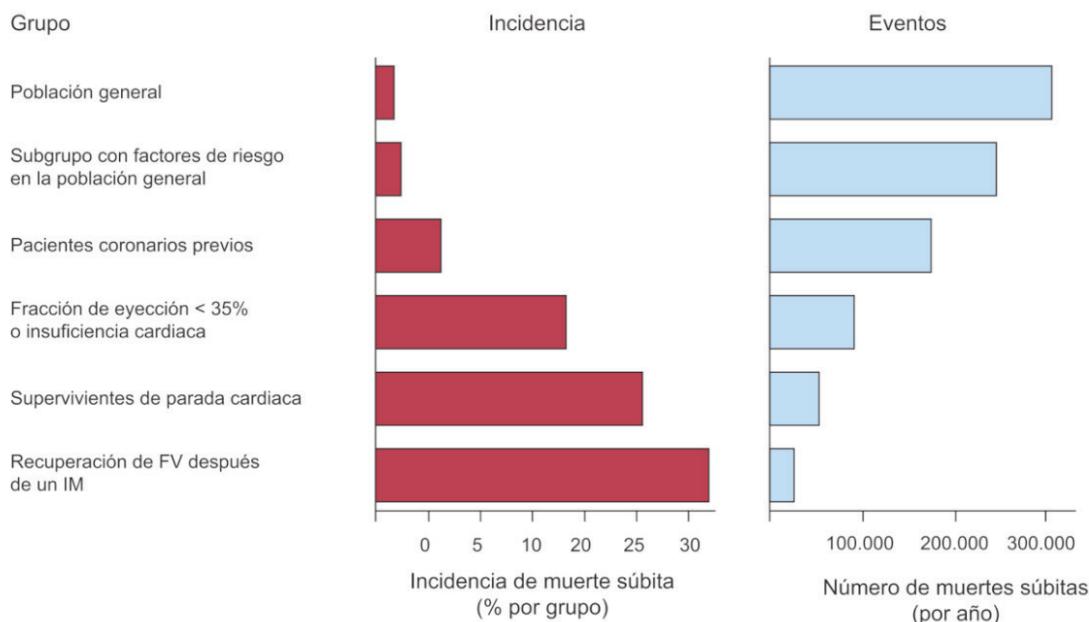


Figura 9. Distribució de les morts sobtades cardíques a la població d'EEUU segons el nivell de risc, en percentatge i en nombre absolut. *Adaptat de Bayés de Luna et al, Rev Esp Cardiol 2012³⁶, d'accés obert.*

Així doncs, aconseguir una estratègia d'estratificació del risc efectiva per identificar els pacients amb un alt risc de mort sobtada arrítmica és essencial per afrontar aquest gran repte del sistema sanitari. No obstant, no es tracta d'una tasca gens fàcil, ja que el risc des del punt de vista cardíac no és quasi bé mai dicotòmic, sinó un *continuum*, alhora que cal tenir també en compte la probabilitat de mort no sobtada pròpia de cada pacient, tant cardiovascular com no. En aquest sentit, l'estratificació òptima del risc de mort sobtada arrítmica seria aquella que identifiqués els pacients amb alt risc de FV o TV però amb baix risc de mort no sobtada, per tal d'assolir el màxim benefici de la intervenció dirigida. A més, aquest risc de mort sobtada arrítmica no tan sols és multifactorial sinó que també pot variar significativament en el temps, de manera que l'estratificació hauria de ser un procés dinàmic que requerirà una revaloració periòdica.

S'han proposat diverses eines per a l'estratificació de la mort sobtada arrítmica post-IAM, basades fonamentalment en les alteracions de la **funció ventricular** i la caracterització de la **cicatriu miocàrdica** o la **fibrosi**^{65,66}. També s'han suggerit alguns signes d'instabilitat elèctrica detectables amb l'**electrocardiograma** (allargament i/o fraccionament del QRS, alternança d'ones T, dispersió del QT...) o amb estudis de **funció autonòmica** (variabilitat o turbulència de la freqüència cardíaca), així com els testos d'**inducció d'arrítmies** mitjançant un estudi electrofisiològic^{67,68}. Totes aquestes variables poden aportar informació remarcable en la predicció de la mort sobtada arrítmica, però la majoria són encara poc específiques de forma individual⁵⁷. Calen doncs més assajos randomitzats per determinar la seva utilitat clínica real, probablement mitjançant models multivariables, així com avaluar-ne el potencial impacte pronòstic i la relació cost-efectivitat.

En aquest mateix sentit, múltiples estudis han intentat determinar possibles factors predictors o associats a la FV en el context de l'IAMEST, però amb resultats majoritàriament també poc rellevants a la pràctica clínica, i no tots concordants.

Els factors de risc cardiovascular clàssics s'han relacionat àmpliament amb la malaltia coronària, la qual cosa fa pensar que podrien estar-ho també amb la mort sobtada cardíaca, almenys de forma indirecta⁶⁹. No obstant, entre les **característiques clíniques** que més habitualment s'han descrit com associades concretament a la FVP trobem l'edat jove^{37,39,40,47}, el sexe masculí⁷⁰, el tabaquisme^{39,42,47}, els antecedents familiars de mort sobtada^{40,71-74}, i l'absència d'angina prèvia^{40,70}. Pel que fa als **marcadors electrocardiogràfics**, la fibril·lació auricular^{40,47}, la repolarització precoç⁷⁵, i l'ascens del ST >10mm⁷¹ són els que s'han associat més amb la FVP. A nivell **angiogràfic**, l'oclusió aguda de l'artèria culpable^{39,40,76} és el factor més clarament relacionat amb la FVP, ja que la localització

de l'infart resulta un aspecte més controvertit. Si bé a la majoria d'estudis l'infart anterior o bé l'occlusió de la coronària esquerra s'associen a un major risc de presentar FVP^{37,40,42,47,74,76}, en alguns altres aquesta associació s'ha detectat amb la coronària dreta o l'infart inferior^{38,39}. En qualsevol cas, el factor predictor de risc de mort sobtada arrítmica més potent i utilitzat a la pràctica clínica és la **fracció d'ejecció** (FE) del ventricle esquerre⁷⁷. De fet, actualment, la indicació de desfibril·lador automàtic implantable (DAI) es basa fonamentalment en la FE severament deprimida^{57,78,79}. Tanmateix, aquest paràmetre s'ha vist que és poc específic, i per tant té una eficàcia limitada⁸⁰, ja que la major part dels afectats per una mort sobtada cardíaca no tenen disfunció ventricular severa⁸¹, i en una proporció significativa la FV és la primera manifestació clínica.

Així doncs, per intentar identificar els individus d'alt risc a la població general i optimitzar l'efectivitat en la prevenció de la mort sobtada cardíaca, s'han estudiat diferents **biomarcadors**^{69,82,83}, si bé amb una evidència encara escassa i sense un clar efecte a nivell individual. Per exemple, tant la hipopotassèmia^{74,84} a l'ingrés com l'hemoglobina glucosilada⁸⁵ en població no diabètica s'han relacionat amb el risc de FVP, mentre que la hipomagnessèmia⁸⁶ també s'ha relacionat amb un major risc de mort sobtada cardíaca. Des del punt de vista de la inflamació, la interleucina-6 (IL-6) s'ha reportat com un predictor de mort sobtada cardíaca en homes sans⁸⁷, mentre que el factor de diferenciació de creixement 15 (GDF-15, growth differentiation factor 15) s'ha descrit com un factor de risc de mort sobtada durant la fase aguda d'un IAM⁸⁸ així com un predictor de mortalitat a curt termini en pacients amb FVP⁸⁹. No obstant, l'associació entre la inflamació sistèmica en el context d'un IAMEST i la FVP encara no està ben definida.

D'altra banda, si bé diversos estudis suggereixen l'existència d'una predisposició genètica per a desenvolupar una mort sobtada arrítmica⁷¹⁻⁷³, a dia d'avui es coneix poc sobre els **factors genètics** específics relacionats amb la FVP. En aquest sentit, s'han realitzat alguns estudis d'associació de genoma complet per identificar possibles variants genètiques relacionades amb la FVP. El més destacable es va fer a la cohort de l'estudi AGNES⁹⁰ i va mostrar una associació entre la FVP i el polimorfisme de nucleòtid simple rs2824292 del cromosoma 21q21, proper al gen CXADR que codifica el receptor del *Coxsackie* i l'*Adenovirus*, el qual s'ha implicat amb la miocarditis, la miocardiopatia dilatada, la conducció cardíaca i la vulnerabilitat arrítmica⁹¹. No obstant, aquesta associació no s'ha pogut replicar en almenys dos estudis posteriors^{92,93}. També s'han reportat altres variants genètiques associades amb la FVP o amb la mort sobtada cardíaca⁶⁹, com per exemple mutacions del gen SCN5A^{92,94}, però la majoria amb una replicabilitat molt limitada i en qualsevol cas sense encara una utilitat clínica real^{95,96}.

Així mateix, a l'haver-se detectat variacions estacionals en la mort sobtada cardíaca⁹⁷, i tenint en compte l'associació descrita entre algunes infeccions víriques i l'IAM^{98,99}, s'ha proposat que **l'exposició viral** podria ser un desencadenant de la FVP¹⁰⁰. No obstant, només el virus de la grip i alguns *Enterovirus* s'han investigat en relació a la mort sobtada cardíaca, obtenint resultats contradictoris^{101,102}.

Per altra banda, des del punt de vista nutricional, és ben conegut que la dieta mediterrània es relaciona amb un menor risc de malaltia cardiovascular^{103,104}. Altrament, s'ha suggerit en múltiples estudis que el consum d'**àcids grassos poliinsaturats**, sobretot els omega-3 d'origen marí, s'associa a un menor risc de mort sobtada cardíaca¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ gràcies a un possible efecte antiarrítmic¹⁰⁹⁻¹¹³, si bé en alguns d'altres no s'ha pogut confirmar aquest benefici^{114,115}. Tanmateix, la possibilitat que una intervenció dietètica pugui reduir la vulnerabilitat del miocardi a la FVP desperta un gran interès, especialment de cara a la prevenció primària.

En qualsevol cas, davant de tots aquests possibles factors predictors o associats a la FVP, diversos autors han proposat algunes escales de risc per tal d'intentar identificar precoçment els individus més susceptibles de desenvolupar aquesta greu complicació arrítmica^{38,116-119}, però cap d'elles ha aconseguit influenciar la pràctica clínica de forma rellevant. Per tant, aquest repte segueix generant més preguntes que respostes, i queda encara un llarg camí per recórrer.

1.4 Recomanacions actuals per la prevenció de la FV

Les guies de pràctica clínica de prevenció de mort sobtada a la població general recomanen, com a mesura més efectiva, la quantificació individual del risc de desenvolupar cardiopatia isquèmica (ja que n'és la principal causa), així com el control dels principals factors de risc cardiovascular (hipertensió, dislipèmia, diabetis, obesitat i tabaquisme)^{57,120}.

D'altra banda, en els pacients amb un IAM, els pilars fonamentals per la **prevenció primària** de la mort sobtada es consideren la revascularització òptima i la teràpia mèdica d'eficàcia demostrada (betabloquejants, doble antiagregació i estatines), així com el tractament farmacològic complet de la insuficiència cardíaca segons les indicacions vigents. Concretament els betabloquejants han demostrat prevenir les arrítmies ventriculars, mentre que la teràpia profilàctica amb altres fàrmacs antiarrítmics no ha demostrat aportar cap benefici. Les guies actuals de pràctica clínica

recomanen, davant de tot pacient estable després d'un IAM que cursa amb disfunció ventricular, passades unes 6-12 setmanes i amb el tractament farmacològic optimitzat, revalorar la FE del ventricle esquerre. Aquesta valoració es realitza per considerar la indicació d'un desfibril·lador automàtic implantable (DAI) en cas que la FE sigui inferior al 30%, o bé inferior al 35% i tingui insuficiència cardíaca simptomàtica (classe funcional de la New York Heart Assotiation II o III)^{5,57,79}. També es pot considerar la implantació d'un DAI si la FE és inferior al 40% i s'associa a un síncope inexplicat o bé a taquicàrdies ventriculars no sostingudes, en cas que se n'indueixin de sostingudes mitjançant estimulació elèctrica programada⁵⁷. Altrament, s'ha suggerit que l'estimulació programada precoç en pacients amb un IAM amb FE reduïda pot ajudar a individualitzar-ne el risc de mort sobtada, ja que algunes dades apunten que l'absència d'inducció d'arrítmies ventriculars a l'estudi electrofisiològic s'associa amb un pronòstic favorable a llarg termini sense requerir la protecció d'un DAI¹²¹. Així mateix, l'estudi PRESERVE-EF ha proposat un algoritme per estratificar el risc arrítmic dels pacients post-IAM amb FE>40% basat en la combinació d'almenys un factor de risc no invasiu electrocardiogràfic i un estudi electrofisiològic posterior, identificant un subgrup d'alt risc el qual podria beneficiar-se de l'implant d'un DAI¹²². No obstant, calen assajos clínics randomitzats per confirmar aquestes dades.

En termes de **prevenció secundària**, actualment no s'aconsella l'implant precoç d'un DAI per als pacients amb un IAM complicat amb FVP, si es considera que la causa desencadenant de l'arritmia és reversible. Aquesta recomanació es basa en que, un cop corregida la isquèmia aguda amb la reperfusió miocàrdica i utilitzant les teràpies farmacològiques de demostrada eficàcia pronòstica, es redueix el risc de recurrència de FV. No obstant, les arrítmies ventriculars (FV o TV) que es presenten fora de la fase aguda (passades les primeres 48 hores de l'infart) sí que poden implicar un pitjor pronòstic, especialment quan no són atribuïbles a isquèmia recurrent, pel que en aquests casos cal considerar l'implant d'un DAI com a prevenció secundària de forma individualitzada.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

2. HIPÒTESI



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

2. HIPÒTESI

- La prevalença de la FVP podria haver disminuït als llarg dels últims anys gràcies als nous tractaments i a les teràpies de reperfusió de l'infart agut de miocardi, així com també podria haver millorat el seu pronòstic.

Alguns factors podrien associar-se a una major susceptibilitat per presentar FV en el context d'un IAMEST, com el tipus de dieta, una infecció vírica prèvia, o un procés inflamatori concomitant.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

3. OBJECTIUS



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

3. OBJECTIUS

Objectiu principal

- Analitzar l'evolució, el pronòstic i els factors predictors de la FV en el context de l'IAMEST, per tal d'intentar millorar la seva prevenció i evolució.

Objectius secundaris

- Avaluar l'evolució de la prevalença de la FVP durant les últimes 3 dècades, mitjançant l'anàlisi de les complicacions i la mortalitat dels pacients ingressats per un IAMEST.
- Determinar el pronòstic de la FVP en el context de l'IAMEST a Catalunya a l'era del Codi IAM i la reperfusió amb angioplàstia primària.
- Estudiar possibles factors predictors de FVP, de cara a intentar millorar la prevenció d'aquesta complicació, com poden ser:
 - Factors dietètics
 - Factors infecciosos
 - Factors inflamatoris

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

4- PUBLICACIONES



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

4. PUBLICACIONES

4.1 Resum global metodològic

Els treballs que es presenten a continuació són fruit de l'anàlisi de diferents fonts de dades, per tal de poder respondre els objectius plantejats.

Per avaluar l'evolució de la prevalença de la FVP durant les últimes 3 dècades, ens hem basat en l'anàlisi observacional de les dades d'un registre prospectiu unicèntric dut a terme a la Unitat de Cures Cardíques Agudes de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona (HUGTiP) de Badalona, que inclou tots els pacients consecutius de més de 18 anys ingressats en les primeres 24 hores d'evolució d'un IAMEST, des del febrer de 1989 fins al desembre del 2017 (n=7589). El centre és l'hospital de referència per una àrea d'uns 850.000 habitants i forma part de la xarxa d'ICPP del Codi IAM de Catalunya¹²³ des del 2009. Les dades demogràfiques i clíniques dels pacients han estat recollides de forma prospectiva i sistemàtica durant l'ingrés hospitalari, mentre que el seguiment a un any s'ha realitzat a través de contacte telefònic i/o consulta a la Història Clínica Compartida de Catalunya, amb doble verificació mitjançant la base de dades del Sistema de Salut Català i Espanyol.

Per determinar el pronòstic actual de la FVP a Catalunya, ens hem fonamentat en l'anàlisi de les dades del registre prospectiu del Codi IAM, cedides pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya després de ser acceptat el nostre projecte pel Comitè Científic del Registre del Codi IAM a la convocatòria de gener del 2016. El Codi IAM es tracta d'un protocol d'atenció urgent als pacients amb IAMEST, implantat a Catalunya el juny de 2009. Comprèn l'activació d'un seguit de dispositius assistencials de forma emergent quan un pacient és sospitos de tenir un infart i es considera candidat a un tractament de reperfusió coronària, priorititzant l'angioplastia primària com a teràpia d'elecció¹²³. S'analitzen doncs les dades demogràfiques i clíniques així com el tractament de reperfusió de tots els pacients atesos pel Codi IAM a Catalunya des de l'inici del 2010 fins al final del 2014, amb diagnòstic de IAMEST de menys de 12 hores d'evolució i tractats amb angioplastia primària (n=10.965). El seguiment a un any es basa en les dades dels registres oficials de mortalitat del Sistema de Salut Català i Espanyol.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

A l' hora d'afrontar el tercer objectiu, el qual pretén estudiar possibles factors predictors de FV primària, ens hem recolzat en l'estudi de biomarcadors "RUTI-STEMI", que es tracta d'una cohort que inclou prospectivament pacients ingressats per IAMEST a la Unitat de Cures Cardíques Agudes de l'HUGTiP de Badalona des de febrer de 2011 fins al gener de 2016, als quals se'ls van extreure mostres sanguínies al moment de l'ingrés (immediatament després de l'ICPP) i durant les primeres 24 hores d'evolució de l'infart. En concret, es van obtenir 5 mostres de 3ml de sang (basal, 1h, 12h, 16h i 24h) per venopunció, les quals van ser centrifugades i criopreservades a -80° a un biobanc fins al moment de la seva anàlisi, per la qual cosa els pacients o bé els seus familiars van signar-ne un consentiment informat. Tant el procediment de l'ICPP com el tractament posterior es van realitzar segons el criteri del metge responsable, basant-se amb les recomanacions de les guies actuals de pràctica clínica⁵. A partir d'aquí hem plantejat un estudi de casos-controls considerant tots els pacients que disposen d'una mostra sanguínia adequada per a la determinació d'àcids grassos (n= 944), d'entre els quals hem seleccionat com a casos tots aquells que havien presentat FV primària durant les primeres 48 hores d'evolució de l'IAMEST (n=58). Per cada cas hem escollit 2 controls (pacients ingressats també per IAMEST però sense presentar FVP), emparellant-los en funció de l'edat, el sexe, el tabaquisme, la hipertensió, la dislipèmia i la diabetis mellitus (n=116).

D'altra banda, per tal d'ampliar l'anàlisi del tercer objectiu, hem decidit plantejar un estudi pilot sobre el viroma circulant en 9 casos (pacients amb IAMEST complicat amb FVP) i 11 controls (pacients amb IAMEST sense FVP) procedents de la cohort esmentada, seleccionant pacients amb un primer infart i emparellant-los per edat, sexe, diabetis i localització anterior de l'infart. Paral·lelament, dins la mateixa idea d'estudi pilot, també hem decidit analitzar el proteoma inflamatori en 7 casos (IAMEST amb FVP), 7 controls (IAMEST sense FVP) i 5 individus sans, seleccionant els casos amb FV intrahospitalària per tal de poder analitzar la mostra sanguínia basal i així assegurar que sigui prèvia a la FV, ja que la inflamació podria variar al llarg de les primeres hores de l'esdeveniment arrítmic, especialment en els casos d'aturada cardíaca extrahospitalària perllongada.

Per fer l'anàlisi lipidòmic del tercer treball presentat, s'han determinat els àcids grassos poliinsaturats en els fosfolípids del sèrum mitjançant cromatografia de gasos, a través de la col·laboració del laboratori extern Cardiovascular Risk and Nutrition - IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute).

Pel que fa a l'anàlisi del viroma circulant del quart treball presentat, un cop purificat l'àcid desoxirribonucleic (ADN) de les mostres sanguínies, s'ha utilitzat una plataforma de seqüenciació de captura (VirCapSeq-VERT) que permet la identificació i caracterització genètica de tots els virus

que afecten els vertebrats (a partir de una base de dades amb 342.438 seqüències representatives del genoma dels 207 tàxons vírics coneguts que infecten als vertebrats, incloent els humans).

En relació a l'anàlisi del proteoma inflamatori, s'ha utilitzat el panell d'inflamació Olink, el qual permet determinar 92 proteïnes relacionades amb la resposta inflamatòria mitjançant un immunoassaig múltiple.

Els detalls tècnics dels diferents procediments d'assaig es troben descrits a la secció de mètodes dels articles corresponents, així com les particularitats de les respectives analisis estadístiques.

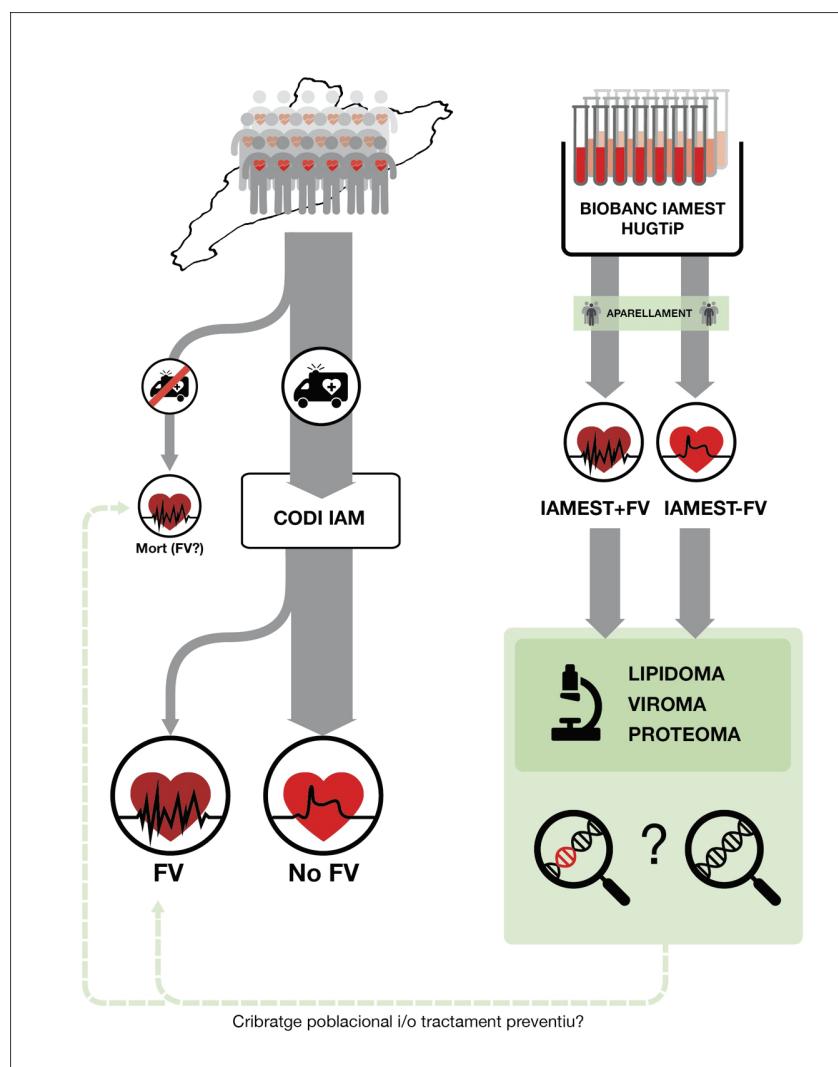


Figura 10. Infograma-resum del plantejament del projecte.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

4.2 Article 1

Trends in Short- and Long-Term ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Prognosis Over 3 Decades: A Mediterranean Population-Based ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Registry.

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Jordi Serra, Joan Vila, Ferran Rueda, German Cediel, Carlos Labata, Marc Ferrer, Xavier Carrillo, Irene R. Dégano, Oriol De Diego, Nabil El Ouaddi, Santiago Montero, Josepa Mauri, Roberto Elosua, Josep Lupón, Antoni Bayes-Genís, on behalf of the Ruti-STEMI Investigators.

J Am Heart Assoc. 2020;9(20):e017159.

DOI: 10.1161/JAHA.120.017159.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Trends in Short- and Long-Term ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Prognosis Over 3 Decades: A Mediterranean Population-Based ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Registry

Cosme García-García , MD, PhD; Teresa Oliveras, MD[†]; Jordi Serra, PhD; Joan Vila, ScM; Ferran Rueda , MD; German Cediel , PhD; Carlos Labata, MD; Marc Ferrer, MD; Xavier Carrillo, MD, PhD; Irene R. Dégano, MD, PhD; Oriol De Diego , MD; Nabil El Ouaddi, MD; Santiago Montero , MD; Josepa Mauri, MD, PhD; Roberto Elosua , MD, PhD; Josep Lupón , MD, PhD; Antoni Bayes-Genis , MD, PhD; on behalf of the Ruti-STEMI Investigators*

BACKGROUND: Coronary artery disease remains a major cause of death despite better outcomes of ST-segment–elevation myocardial infarction (STEMI). We aimed to analyze data from the Ruti-STEMI registry of in-hospital, 28-day, and 1-year events in patients with STEMI over the past 3 decades in Catalonia, Spain, to assess trends in STEMI prognosis.

METHODS AND RESULTS: Between February 1989 and December 2017, a total of 7589 patients with STEMI were admitted consecutively. Patients were grouped into 5 periods: 1989 to 1994 (period 1), 1995 to 1999 (period 2), 2000 to 2004 (period 3), 2005 to 2009 (period 4), and 2010 to 2017 (period 5). We used Cox regression to compare 28-day and 1-year STEMI mortality and in-hospital complication trends across these periods. Mean patient age was 61.6 ± 12.6 years, and 79.3% were men. The 28-day all-cause mortality declined from period 1 to period 5 (10.4% versus 6.0%; $P < 0.001$), with a 40% reduction after multivariable adjustment (hazard ratio [HR], 0.6; 95% CI, 0.46–0.80; $P < 0.001$). One-year all-cause mortality declined from period 1 to period 5 (11.7% versus 9.0%; $P = 0.001$), with a 24% reduction after multivariable adjustment (HR, 0.76; 95% CI, 0.60–0.98; $P = 0.036$). A significant temporal reduction was observed for in-hospital complications including postinfarct angina (−78%), ventricular tachycardia (−57%), right ventricular dysfunction (−48%), atrioventricular block (−45%), pericarditis (−63%), and free wall rupture (−53%). Primary ventricular fibrillation showed no significant downslope trend.

CONCLUSIONS: In-hospital STEMI complications and 28-day and 1-year mortality rates have dropped markedly in the past 30 years. Reducing ischemia-driven primary ventricular fibrillation remains a major challenge.

Key Words: prognosis ■ ST-segment–elevation myocardial infarction ■ STEMI complications ■ STEMI mortality

Correspondence to: Cosme García-García, MD, PhD, Heart Institute. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n 08916. Badalona (Barcelona), Spain. E-mail: cosmecg7@gmail.com

*A complete list of the Ruti-STEMI Investigators can be found in the Appendix at the end of the article.

[†]Dr Teresa Oliveras is currently located at the Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 10.

© 2020 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHIA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

CLINICAL PERSPECTIVE

What Is New?

- The Ruti-STEMI is a population-based registry that included consecutive patients with ST-segment-elevation myocardial infarction in a Mediterranean cohort over the past 3 decades.
- Most in-hospital ST-segment-elevation myocardial infarction complications have decreased by 50%.
- Twenty-eight-day case fatality declined 40% mainly because of the reduction in early acute-phase mortality in both anterior- and inferior-wall ST-segment-elevation myocardial infarction; 1-year all-cause mortality also decreased 25% from 1989 to 2017, though in the past decade mortality rates have remained quite stable, mainly driven by cardiogenic shock.

What Are the Clinical Implications?

- Furthermore, there are still few targets to improve: Ischemia-driven primary ventricular fibrillation rates have not substantially changed over time.
- Some mechanical complications (ventricular septal rupture and papillary muscle rupture) also remain without changes in the past 3 decades.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

ICCU	intensive cardiac care unit
-------------	-----------------------------

The first description of myocardial infarction is attributed to James B. Herrick in 1912.¹ The century that followed has seen major changes in medicine, and myocardial infarction has been at the forefront. Galvez-Montón et al² divided the history of myocardial infarction into three eras: an initial era of mainly clinical observation and description of pathophysiology (1912–1950s); a second era centered on coronary care units, the discovery of new drugs, and the development of surgical alternatives (1960s–1980s); and the most recent era of interventional cardiology, focused on invasive cardiology and devices (1980s to present).

ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) management has undergone an impressive transformation in recent times because of the establishment of regional and national reperfusion networks and use of newer evidence-based drugs.^{3–12} Some studies used only in-hospital³ or short-term outcomes,^{5,7,11,12} while others tracked the evolution of acute coronary syndrome outcomes in the last quarter of the 20th

century, before percutaneous reperfusion was widely implemented.^{7,9,10} Some studies have used data for nonconsecutive patients enrolled in cross-sectional registries with defined inclusion and exclusion criteria.¹¹

Accordingly, the aim of this study using data from the Ruti-STEMI registry was to conduct a population-based analysis of trends in 28-day and 1-year mortality and in-hospital complications over the past 3 decades. Our goal was to provide a contemporary real-life perspective of STEMI prognosis in a Mediterranean region.

METHODS

Study Population

The Ruti-STEMI registry is a prospective population-based registry maintained from February 1989 to December 2017 and including all consecutive patients with STEMI serving a stable and well-defined geographic area of ≈850 000 inhabitants in the northern metro area of Barcelona in Catalonia, Spain (Figure 1). During the 30-year period, the healthcare physical structure has remained stable, with only 1 university hospital with an intensive cardiac care unit (ICCU) and 4 community hospitals that refer patients with STEMI to the ICCU (Figure 1). Several organizational changes have occurred during the registry period. Until the year 2000, reperfusion therapy was mainly performed with fibrinolysis; between 2000 and 2009, primary percutaneous coronary intervention (PCI) was performed only during working hours. A major change in June 2009 was the establishment of the Codi IAM STEMI network, intended as a reperfusion network that prioritizes primary PCI for all patients with STEMI 24 hours a day, 7 days a week. The setup of the Codi IAM network, including the territorial organization and available resources, has been described previously.^{13,14}

Definitions of myocardial infarction and standard of care were based on current guidelines available during the study life span.^{15–18} STEMI was defined as ST-segment elevation of ≥1 mm in at least 2 contiguous leads (in V2–V3 ≥2 mm was required) in any location in the index or qualifying ECG.

In our present analysis, patients were stratified by years of admission into 5 periods: 1989 to 1994 (period 1), 1995 to 1999 (period 2), 2000 to 2004 (period 3), 2005 to 2009 (period 4), and 2010 to 2017 (period 5).

All study procedures were in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. Patients provided written consent for use of their clinical data for research purposes. The data that support the findings of this study are available

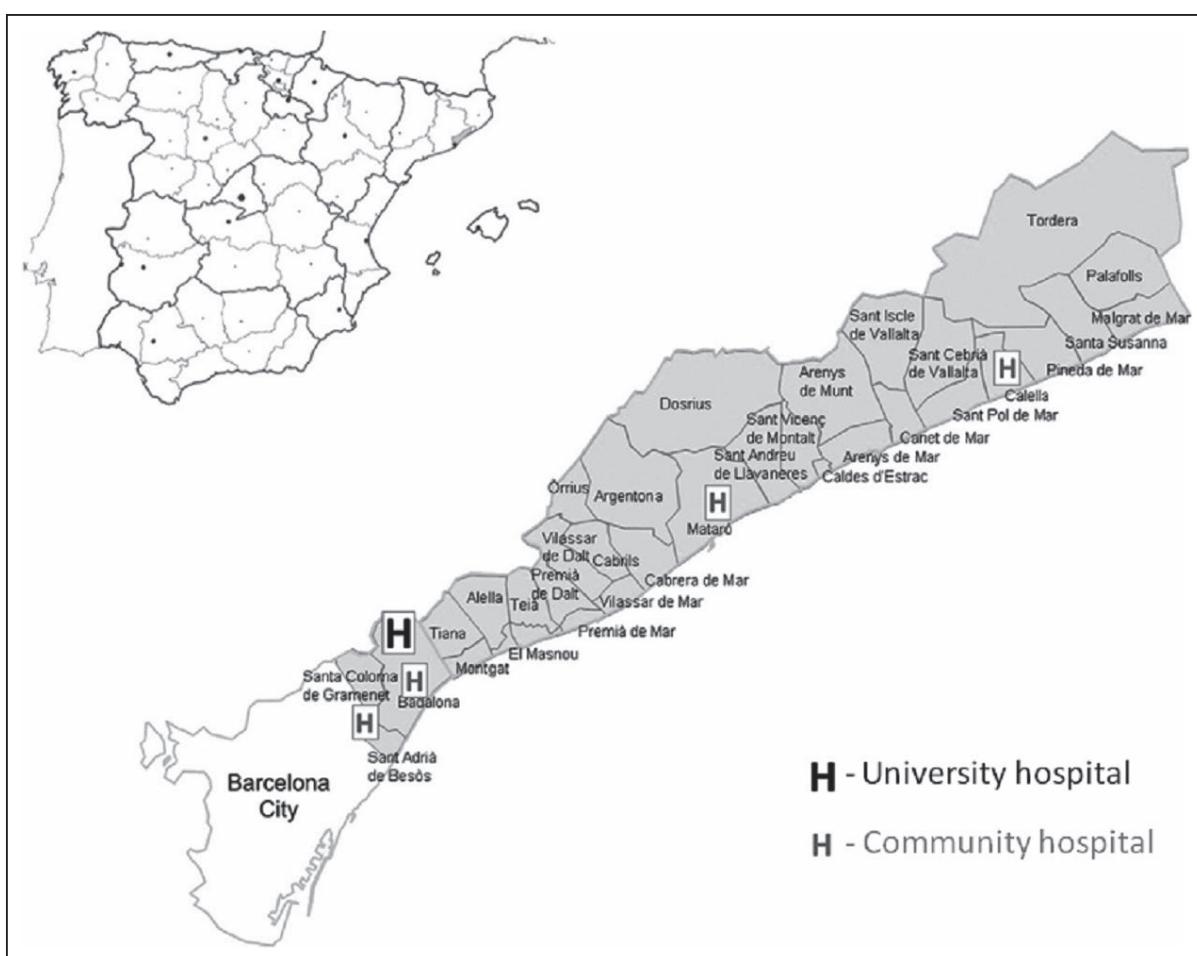


Figure 1. Map of the University and community hospitals.

Geographical distribution of the Ruti-STEMI population-based registry, in northern Barcelona metro area.

from the corresponding author upon reasonable request.

Outcomes

The aim of the study was to analyze in-hospital STEMI complications and trends in 28-day and 1-year case fatality over the past 3 decades. The primary end points were 28-day and 1-year all-cause mortality. Mortality was curated from patient health records or by direct phone contact with patients or relatives and double-verified by the Catalan and Spanish health system databases.

Secondary end points included changes in in-hospital STEMI complications during the 5 studied periods: angina, reinfarction, primary ventricular fibrillation (VF) and tachycardia, atrioventricular block, atrial fibrillation/flutter, ventricular septum or papillary muscle or free wall rupture, pericarditis, right ventricular dysfunction, and maximum Killip–Kimball

class. The definitions of these complications were standardized and remained stable during the study period.

Statistical Analysis

Categorical variables are expressed with frequency and percentages and continuous variables as mean \pm SD. Statistical differences between groups were compared using the chi-squared and Student *t* test or analysis of variance including linear trend analysis. Departures from normality were evaluated by normal QQ plots. Multivariate analysis was performed with logistic regression or proportional Cox regression models (backward conditional stepwise method), with the following covariates: age, sex, cardiovascular risk factors, previous acute myocardial infarction, peripheral artery disease, Killip–Kimball class, and reperfusion therapies. Assumption of linearity of continuous variables (logistic regression

and Cox) and proportionality (Cox) was tested. Trend curves were graphically fitted using polynomial regression, as they provide better fits to the nonlinear data. Period of admission was treated as a continuous measure for trend testing. Probability values <0.05 from 2-sided tests were considered to indicate statistical significance. All analyses were performed using the software Statistics SPSS 21 (IBM, Armonk, NY) and STATA version 13.0 (StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

A total of 7589 consecutive patients with STEMI were included in the Ruti-STEMI registry. The mean age was 61.6 ± 12.6 years, and 79.3% were men. Relative to the year of admission, patients were grouped into the 5 periods defined above: 1989 to 1994, n=1337; 1995 to 1999, n=960; 2000 to 2004, n=1059; 2005 to 2009, n=1535; and 2010 to 2017, n=2698. Baseline demographic and clinical characteristics of each group are shown in Table 1. Prevalence in dyslipidemia and hypertension increased over the 3 decades, but peripheral disease and previous acute coronary syndrome showed a significant declining trend. The use of reperfusion therapy increased over time, with a relative change of 114%, the use of primary PCI tripled between period 3 and period 5, while fibrinolysis evolved to negligible levels. Use of coronary angiography at any time during the index admission increased to 97% in 2017.

The use of evidence-based treatments during the first 48 hours from admission increased gradually over the 3-decade period. Early use of β -blockers increased 59%, use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers increased 167%, and statins use increased from 1.6% to 88.0%. Likewise, use of antithrombotic medications during the first 48 hours of admission changed markedly, with increasing early use of aspirin (6.6% relative increase) and clopidogrel, which use was 2.5-fold higher from period 3 to period 5; in period 5, ticagrelor and prasugrel were incorporated. Moreover, the use of low-molecular-weight heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors peaked in period 4.

In-hospital STEMI complications were prospectively registered during these 3 decades (Table 2), and most declined significantly. Postinfarct angina decreased 78%; sustained ventricular tachycardia 57%; atrioventricular block 45%, free wall rupture 153%, acute-phase atrial fibrillation/flutter 27%; pericarditis 63%, and right ventricular dysfunction 48%. Trends in most relevant in-hospital complications over the 5 periods are shown in Figure 2.

Acute heart failure complicating STEMI also showed a downslope trend over time. Patients with maximum Killip–Kimball class III–IV (pulmonary edema

or cardiogenic shock) showed a 45% reduction from period 1 to period 5 (15.3% versus 8.5%, respectively; $P<0.001$), with 81.2% of patients in Killip–Kimball I in the period 5 group. Ventricular septal rupture and papillary muscle rupture, both infrequent mechanical complications of STEMI, remained unchanged at <1% throughout the study period. Of note, primary VF was the only prevalent acute-phase complication that showed no significant downslope trend over the past 3 decades (7.6% in period 1 versus 6.8% in period 5, respectively; $P=0.114$).

The remarkable reductions in STEMI complications observed during the study period allowed for a significant reduction in ICCU length of stay, from 5.0 days in period 1 to 2.4 days in period 5 ($P<0.001$). Early mortality, defined as occurring in the ICCU, was cut by half during the study period, from 8.9% to 4.2% (percentage change, -4.7% [95% CI, -2.9% to -6.3%]), 11.2% versus 4.7% for anterior-wall acute myocardial infarction and 8.9% versus 3.8% for inferior-wall infarcts; all P for trend <0.001) (Figure 3).

Short-term 28-day STEMI mortality showed a progressive downslope trend over the past 3 decades, from 10.4% in period 1 to 6.0% in period 5 ($P<0.001$) (Table 2; Figure 4A). After multivariable adjustment by age, sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, peripheral disease, previous acute myocardial infarction, Killip–Kimball class, and reperfusion therapy, 28-day case-fatality rates declined by 40% over time (hazard ratio [HR], 0.60; 95% CI, 0.46–0.80; $P<0.001$; Table 3). Figure 5 illustrates 28-day mortality by study period stratified according to maximum Killip–Kimball class. Mortality benefits over time were significant across all Killip–Kimball strata, and especially so in patients with Killip–Kimball class IV, despite 59% and 50% of all 28-day deaths were attributable to patients with Killip–Kimball class IV in periods 4 and 5, respectively. This benefit was mainly observed in the early acute phase, during ICCU admission (Figure 6).

Long-term 1-year all-cause STEMI mortality also showed a downslope trend over the past 3 decades, from 11.7% in 1989–1994 to 9.0% in 2010–2017 ($P<0.001$) (Table 2; Figure 4B). After multivariable adjustment by age, sex, Killip–Kimball class, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, peripheral disease, previous acute myocardial infarction, and reperfusion therapy, 1-year all-cause mortality decreased by 24% over time (HR, 0.76; 95% CI, 0.60–0.98; $P=0.036$; Table 3).

DISCUSSION

In this report, we provide outcomes data from a large population-based registry of patients with STEMI

Table 1. Demographic Characteristics, Medical Therapies, and Management of Patients With STEMI Among the 5 Periods

Characteristics*	Period 1 1989–1994 (N=1337)	Period 2 1995–1999 (N=960)	Period 3 2000–2004 (N=1059)	Period 4 2005–2009 (N=1535)	Period 5 2010–2017 (N=2698)	P for Trend
Age, y, mean (SD)	61.9 (13.8)	61.8 (12.4)	62.2 (11.8)	62.5 (13.1)	62.1 (12.9)	0.481
Men, %	77.0	77.9	80.4	78.1	76.9	<0.001
Smoker, %	46.2	43.2	38.1	39.8	45.0	<0.001
Hypertension, %	45.8	46.9	49.5	52.3	54.2	<0.001
Dyslipidemia, %	39.5	39.8	50.2	56.6	58.4	<0.001
Diabetes mellitus, %	25.1	27.5	31.1	27.3	24.5	<0.001
Peripheral disease, %	9.9	10.0	11.6	12.7	7.1	0.005
Stroke, %	2.3	...
Kidney disease, %	4.8	...
Previous AMI	19.7	17.6	17.5	15.8	12.0	<0.001
Killip–Kimball class*						<0.001
I	73.4	74.7	77.1	79.4	81.2	
II	10.8	10.1	9.8	8.8	10.4	
III	8.0	8.5	7.6	5.6	2.5	
IV	7.3	6.4	5.5	5.8	6.0	
AMI location						<0.001
Anterior wall	42.6	41.7	46.5	49.3	45.2	
Inferior wall	57.4	58.3	53.5	50.3	54.8	
Medications						
Aspirin, %	91.7	92.9	93.2	96.6	97.8	<0.001
Clopidogrel, %	25.4	78.6	89.3	<0.001
Ticagrelor, %	2.5	...
Prasugrel, %	12.4	...
GPIIb/IIIa inh, %	...	0.1	12.2	38.1	25.1	<0.001
Heparin, %	59.3	64.9	71.9	64.5	71.2	<0.001
Low-molecular-weight heparin, %	3.8	4.4	30.7	44.0	30.7	<0.001
β-Blockers, %	51.0	74.2	82.7	83.7	81.3	<0.001
Statins, %	1.6	0.1	26.3	75.6	88.0	<0.001
ACE inhibitor/ARB, %	20.5	26.0	41.0	54.2	54.8	<0.001
Lidocaine, %	22.9	15.8	7.6	6.0	2.4	<0.001
Amiodarone, %	7.9	8.6	7.5	6.9	4.9	<0.001
Reperfusion, %	42.8	54.7	57.7	78.9	91.9	<0.001
Fibrinolysis, %	100	100	66.7	22.1	0.9	
Primary PCI, %	0	0	33.3	77.9	99.1	
Rescue PCI, %	0	0	0.7	4.6	0.9	
Time onset-reperfusion min, median (IQR)	170 (138)	240 (210)	185 (170)	<0.001
Coronary angiography	3.1	5.2	27.3	70.6	97	<0.001
CABG, %	1.2	0.2	3.0	2.9	1.1	<0.001
PAC, %	5.1	4.8	3.5	14.6	1.5	<0.001
IABP, %	...	0.2	1.7	3.0	2.8	<0.001
LVAD, %	0.9	...

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; AMI, acute myocardial infarction; ARB, angiotensin receptor blocker; CABG, coronary artery bypass grafting; GPIIb/IIIa inh, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; IABP, intra-aortic balloon pump; IQR, interquartile range; LVAD, left ventricular assist device (Impella CP); PAC, pulmonary artery catheter; PCI, percutaneous coronary intervention; and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

*Maximum Killip–Kimball class.

Table 2. In-Hospital Prognosis and Mortality

	Period 1 1989–1994 (N=1337)	Period 2 1995–1999 (N=960)	Period 3 2000–2004 (N=1059)	Period 4 2005–2009 (N=1535)	Period 5 2010–2017 (N=2698)	P for Trend
Angina, %	9.8	10.3	8.9	6.0	2.1	<0.001
Reinfarction, %	1.3	1.5	2.1	1.7	1.7	0.686
Primary VF, %	7.6	6.9	6.9	6.6	6.8	0.114
VT, %	8.7	7.7	4.4	7.8	3.7	<0.001
AV block, %	9.7	12.5	6.2	5.8	5.3	<0.001
AFib/flutter, %	8.4	11.9	8.5	7.6	6.1	<0.001
VS rupture, %	0.7	0.8	0.9	0.6	0.5	0.609
PM rupture, %	0.3	0.5	0.4	0.7	0.3	0.066
FW rupture, %	1.9	2.1	1.4	0.7	0.9	0.002
Pericarditis, %	7.6	3.6	2.8	2.1	2.8	<0.001
RV dysfunction, %	9.6	12.1	6.9	5.1	5.0	<0.001
ACCU LoS, d	5.0	5.5	4.7	3.3	2.4	<0.001
ACCU mortality, %	8.9	8.1	5.8	3.8	4.2	<0.001
Anterior wall AMI	11.2	11.0	6.1	4.3	4.7	<0.001
Inferior wall AMI	8.9	8.1	5.8	3.4	3.8	<0.001
28-d mortality, %	10.4	9.9	7.3	5.1	6.0	<0.001
1-y mortality, %	11.7	13.4	10.5	8.7	9.0	<0.001

ACCU indicates acute cardiovascular care unit; AFib, atrial fibrillation; AV, atrioventricular; FW, free-wall; LoS, length of stay; PM, papillary muscle; RV, right ventricle; VF, ventricular fibrillation; VS, ventricular septum; and VT, sustained ventricular tachycardia.

(N=7589) living in a Mediterranean region in Catalonia from 1989 to 2017. In the Ruti-STEMI registry, we identified a 40% reduction in 28-day and 25% reduction in 1-year STEMI mortality over the past 3 decades, together with a 60% decrease in early mortality (during ICCU hospitalization) with decreases in both anterior (−68%) and inferior (−57%) STEMI mortality. Detailed data during the hospitalization period allowed for a refined characterization of in-hospital complications. Most STEMI-driven in-hospital complications were reduced by 50% or more over the past 3 decades, except for primary VF and some low-prevalence mechanical complications (papillary muscle and septal rupture), whose incidence remained unaltered (Figure 7).

The past 3 decades have witnessed a surge of new treatments for STEMI and new organizational networks to prioritize percutaneous reperfusion based on the premise that “time is myocardium.” Several studies, mainly from Northern Europe and the United States, have already yielded data on the short- and long-term impacts of these novel strategies,^{5,7,11,19,20} although most included a mix of patients with and without STEMI, representing different clinical entities with different management and outcomes. In the Worcester registry,⁵ in-hospital mortality fell from 9.6% to 6.5% from 2001 to 2011, but >64% of their patients were non-STEMI. Yeh et al⁷ reported 30-day mortality reduction from 10.5% to 7.8% in the US state of California during 1999 to 2008; in that registry, benefit

was associated mostly with patients without STEMI, without significant changes among those with STEMI (odds ratio, 0.93; 95% CI, 0.71–1.20). The European Heart Survey, including only STEMI cases,¹⁰ revealed a 30-day 15% decline in case fatalities from 2000 to 2004, with 6.4% of the mortality decreased in the last period, similar to our data for periods 4 and 5 (covering 2005–2017). The FAST-MI (French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) registries, covering 1995 to 2010,¹¹ showed a 30-day 60% reduction in case fatalities after adjustment by patient profile and reperfusion. These authors point to the increase in evidence-based medical therapies (antithrombotic agents, statins, β-blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors) as one factor in the improved prognosis for patients with STEMI. We observed a similar increase in evidence-based medical therapies in our study. Nevertheless, the most relevant decline observed in our series also coincides with the implementation of primary PCI, initially during normal working hours (2000–2009) and available 24 hours a day, 7 days a week since 2009.

Data on long-term prognosis in real-life STEMI registries are scarce. In this study, we observed a 25% reduction in 1-year adjusted STEMI mortality over the 3 studied decades. In addition to the above-reported benefits of acute reperfusion and implementation of newer drugs and devices, we observed a remarkable decline in post-STEMI heart failure, a major driver of adverse outcomes in the long term. In the Ruti-STEMI

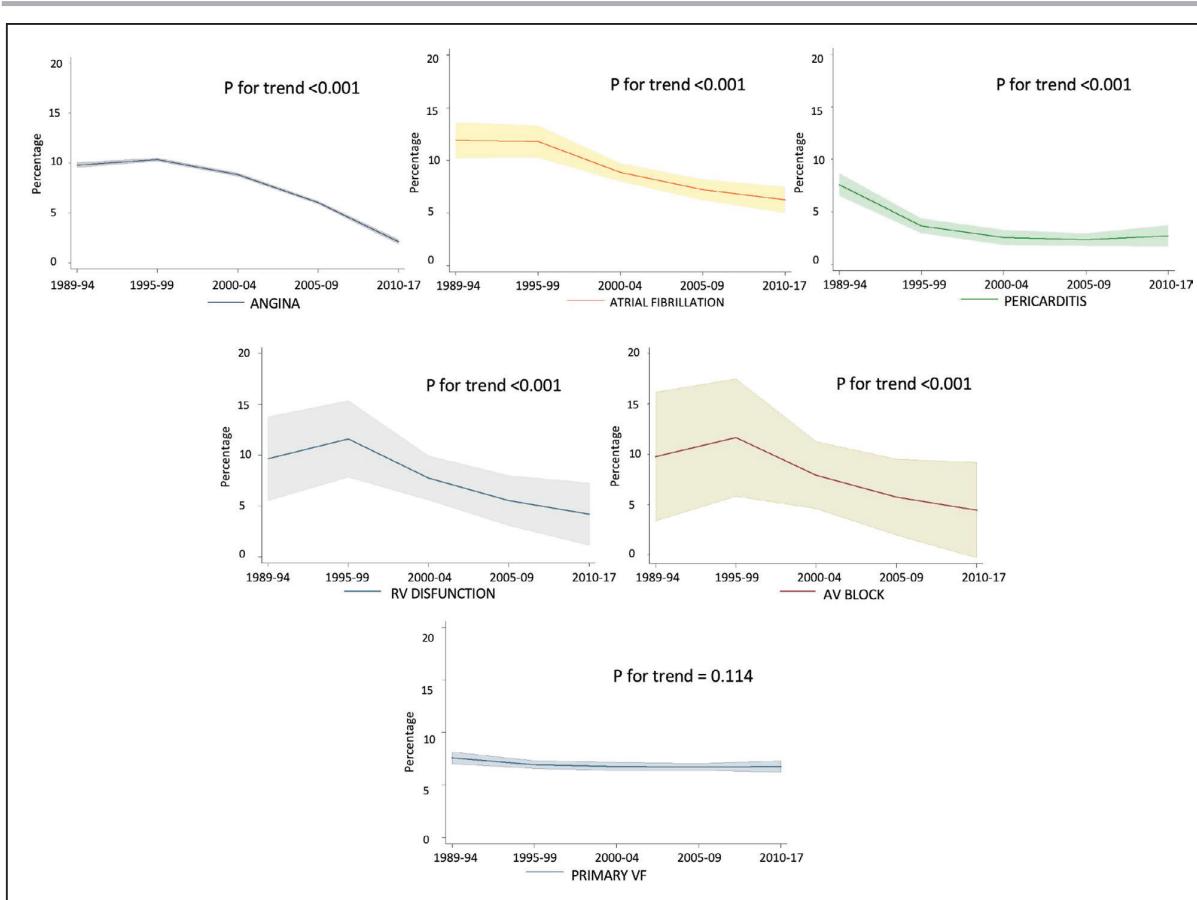


Figure 2. Trends in STEMI in-hospital complications among periods.

Angina (top left); atrial fibrillation (top middle); pericarditis (top right); right ventricular (RV) dysfunction (middle left); atrioventricular block (middle right); primary ventricular fibrillation (VF; bottom). Shaded regions represents 95% CI. AV indicates atrioventricular; and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

registry, we found a significant increase in Killip–Kimball I infarcts (without heart failure) and a 45% reduction in Killip–Kimball class III to IV STEMIs from

period 1 to period 5. Indeed, cardiogenic shock—defined as Killip–Kimball class IV—declined by 18% over 3 decades, similar to the results of the Worcester registry.²¹ In our population, cardiogenic shock developed in 6% of patients with STEMI in period 5, much like the findings reported in the Swedish STEMI registry.²² These data are in agreement with Bayes-Genis et al,²³ who previously reported having proportionally fewer patients with heart failure with reduced ejection fraction and more patients with heart failure and midrange ejection fraction since the implementation of the STEMI Codi IAM network in Catalonia. Current evidence supports much better outcomes for patients with reduced versus midrange ejection fraction.

Regarding in-hospital complications, our data are in line with previously reported studies.^{24,25} As an example, in our last period, high-grade atrioventricular block appeared in 5.3% of patients STEMI, similar to the 6% reported in the recent European Heart Survey.²⁴ The widespread use of primary PCI also underlies the reduction in some mechanical complications, mainly

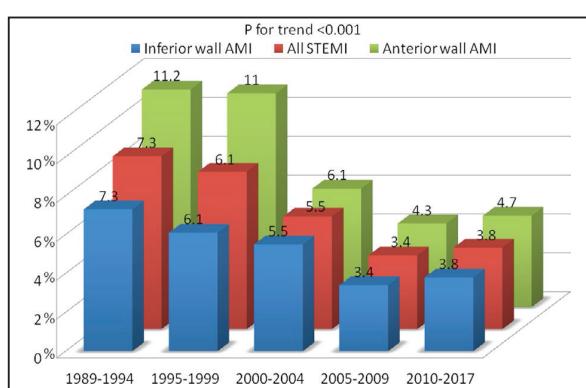


Figure 3. Trends in changes in 28-day case fatality related to infarct location between periods.

Inferior wall AMI (blue), anterior wall AMI (green), all STEMI (red). AMI indicates acute myocardial infarction; and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

García-García et al

Trends in STEMI Prognosis Over 3 Decades

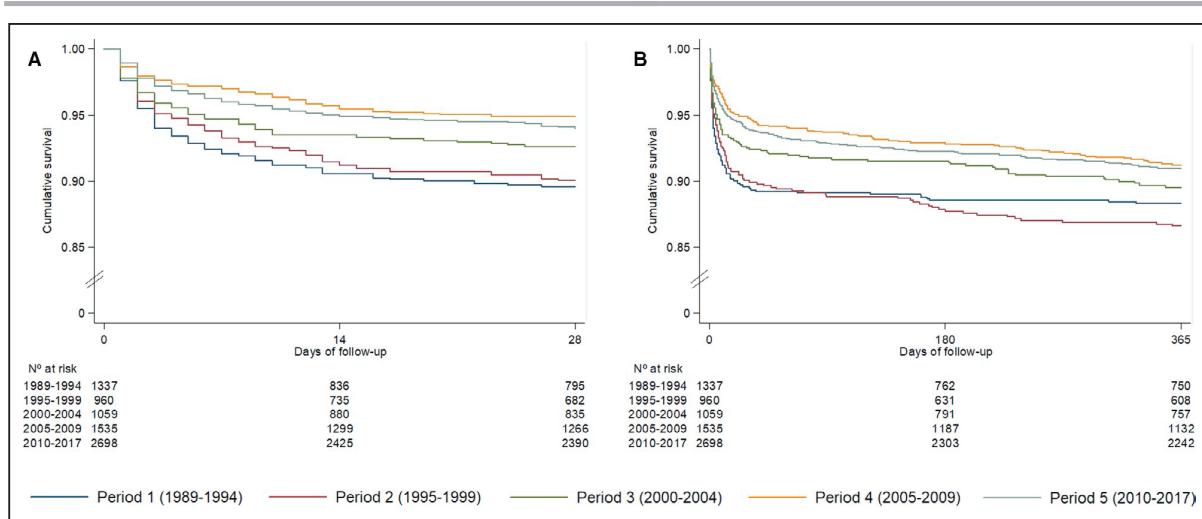


Figure 4. Kaplan-Meier curves among periods.

A, 28-day case fatalities and (B) 1-year all-cause mortality among patients with STEMI during the 5 periods: period 1 (dark blue), period 2 (brown), period 3 (green), period 4 (orange) and period 5 (light blue). STEMI indicates ST-segment-elevation myocardial infarction.

free-wall rupture.²⁶ Of note, in our series, we found no reduction in ventricular septal rupture or papillary muscle rupture, in contrast with findings in a recent study of elderly acute myocardial infarction patients.²⁶ Ventricular septal rupture still developed in 0.5% of patients, similar to the 0.6% reported in a recent Swiss registry.²⁷

There are reasons for optimism but not for complacency in the reported trends. There are (at least) 2 issues of concern. On one hand, no reduction in mortality was achieved in the past decade, very likely attributable to acute cardiogenic shock mortality. Indeed, cardiogenic shock is the challenge of the present decade if we wish to improve our performance in acute STEMI. On the other hand, a major finding of the Ruti-STEMI registry is the lack of reduction in ischemia-driven primary VF over the past 3 decades. In our registry, primary VF occurred in 7.6% of patients in period 1 and in 6.8% in period 5, without statistical differences over time. Similar trends in primary VF and malignant arrhythmias have been reported previously

in other population cohorts.²⁸ The widespread use of reperfusion therapies has probably reduced in-hospital primary VF, but a recent report indicated that 75% of all primary VFs occurred out of hospital.²⁹ The STEMI reperfusion network prioritizes emergent attention to cardiac patients with a prompt transfer, which allows more patients to arrive alive at the hospital. Patients have more probabilities to arrive alive at the hospital after an out-of-hospital cardiac arrest attributable to PVF after the onset of primary PCI reperfusion networks. In the clinical treatment of patients with STEMI, the current standard is based on the premise that primary VF is benign in terms of long-term prognosis if the patient survives to discharge. However, recent registry data challenge this impression, suggesting that primary VF is an independent predictor of short- and long-term mortality.²⁹ In sum, our data emphasize the need to seek novel out-of-the-box strategies for preventing and managing primary VF. Ischemia could be speculated to be a second hit for primary VF in a myocardium with existing susceptibility from genetic or

Table 3. Multivariable Cox Regression Analyses for 28-Day Case Fatality and 1-Year All-Cause Mortality

	28-d Case-Fatality				1-y All-Cause Mortality			
	Model 1 HR (95% CI)	P Value	Model 2 HR (95% CI)	P Value	Model 1 HR (95% CI)	P Value	Model 2 HR (95% CI)	P Value
1989–1994	1	...	1	...	1	...	1	...
1995–1999	0.92 (0.70–1.21)	0.56	1.08 (0.81–1.43)	0.602	1.07 (0.83–1.36)	0.612	1.21 (0.93–1.57)	0.150
2000–2004	0.68 (0.51–0.91)	0.009	0.81 (0.60–1.09)	0.168	0.82 (0.64–1.06)	0.132	0.89 (0.68–1.17)	0.419
2005–2009	0.46 (0.35–0.61)	<0.001	0.51 (0.37–0.69)	<0.001	0.66 (0.52–0.84)	0.001	0.70 (0.54–0.92)	0.010
2010–2017	0.55 (0.43–0.69)	<0.001	0.61 (0.46–0.80)	<0.001	0.69 (0.56–0.86)	0.001	0.76 (0.60–0.98)	0.036

Model 1: Crude 28-day case fatality or 1-year all-cause mortality by period; Model 2: Including as covariates age, sex (women), hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, peripheral disease, previous AMI, Killip–Kimball class, interaction between age–Killip and reperfusion therapy. AMI indicates acute myocardial infarction; and HR, hazard ratio.

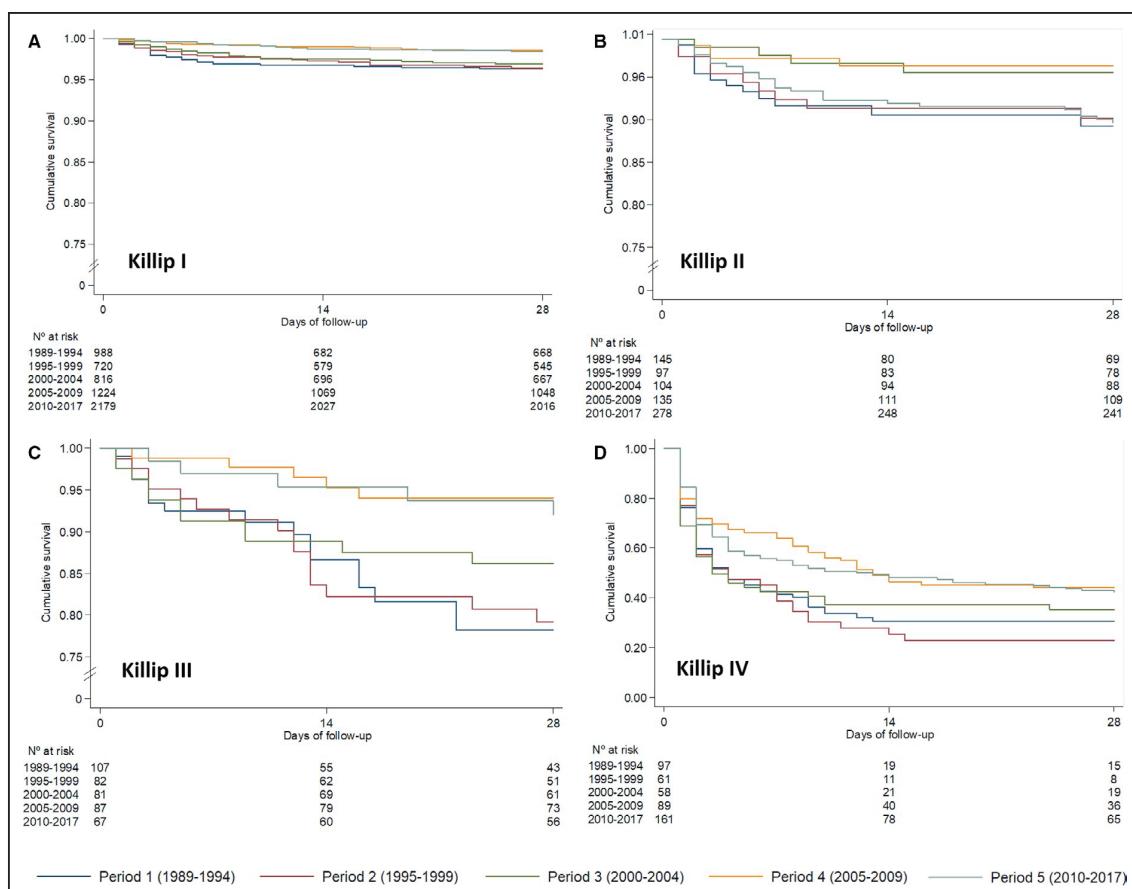


Figure 5. Twenty-eight-day case fatality among periods depending on maximum Killip class during hospital admission. **A**, Killip I; **B**, Killip II; **C**, Killip III; **D**, Killip IV. Period 1 (dark blue), period 2 (brown), period 3 (green), period 4 (orange) and period 5 (light blue).

inflammatory determinants of arrhythmia, offering potential targets for risk stratification.

Study Limitations

We acknowledge the lack of valid prospective all-comers echocardiography data from the start of the registry, precluding us from providing individual patient ejection fraction. This lack is a major limitation of most, if not all, real-life registries. Second, a historical cohort study covering 3 decades implies changes in some definitions of cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, and hypercholesterolemia), which may have affected their prevalence across periods. Moreover, a better knowledge of coronary risk factors may have also affected treatment, that is, different management of hypertension or dyslipidemia over time. The definition of myocardial infarction has also changed over time, as have the biomarkers used for myocyte injury. Nevertheless, the essential diagnostic criteria for STEMI remained the presence of symptoms and compatible ECG findings. Injury biomarkers are not needed to initiate treatment in STEMI. In patients undergoing primary PCI for STEMI, the type of stent (bare metal or drug-eluting stent) is not available in this

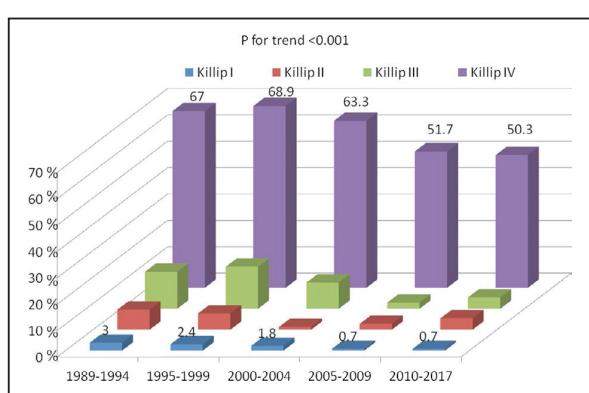


Figure 6. Early acute-phase mortality relative to maximum Killip-Kimball class during intensive cardiac care unit admission. Period 1 (dark blue), period 2 (red), period 3 (green), period 4 (violet) and period 5 (light blue).

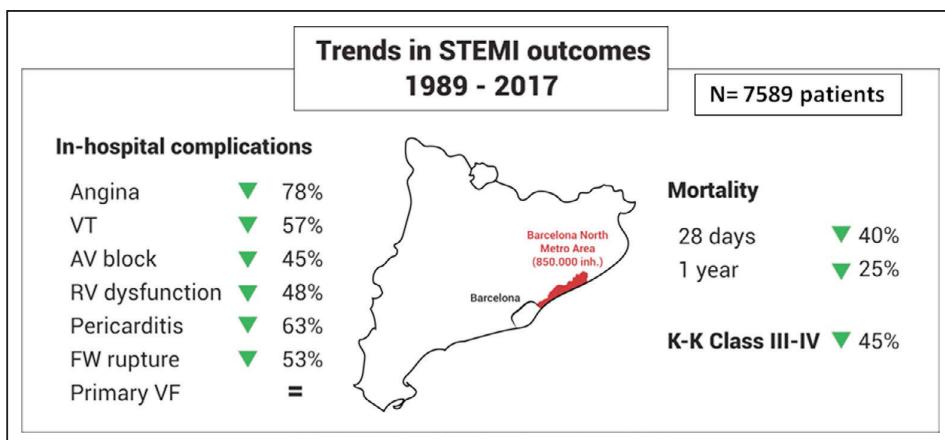


Figure 7. Trends in STEMI outcomes among 3 decades in a Mediterranean population-based registry.

Most in-hospital STEMI (ST-segment-elevation myocardial infarction) complications have been reduced above 50%: angina, right ventricular dysfunction, pericarditis, atrioventricular block, ventricular tachycardia (VT), heart failure, and free-wall (FW) rupture, although primary ventricular fibrillation (VF) remains without changes. Twenty-eight-day case fatality declined 40% and 1-year mortality has been reduced 25% among the past 3 decades. K-K indicates Killip–Kimball.

registry. Finally, although follow-up data were double-verified through the Catalan and Spanish health system databases, we cannot exclude potential sources of error in the early stages. If this were the case, the number of events in early stages would be even greater and the reduction over time still higher.

CONCLUSIONS

The results of the prospective all-comers Ruti-STEMI registry over 3 decades in a well-defined Mediterranean area indicate that 28-day STEMI case fatality declined by 40%, and 1-year all-cause mortality declined by 24% from 1989 to 2017. In-hospital complications also decreased by ≥50%, although primary VF and some mechanical complications showed stable rates over time. Generalization of reperfusion therapy, with the widespread use of primary PCI more recently, and the use of evidence-based medical therapies have been the main drivers underlying the progressive decline in most STEMI complications. Tackling ischemia-driven primary VF requires imagination and divergent thinking because everything that has been done so far has been essentially futile.

APPENDIX

The RUTI-STEMI Investigators: María José Martínez-Membrive, Elisabeth Zamora, Angel Caballero, Cinta Llibre, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernandez-Nofrieras, Omar Abdul-Jawad, Victoria Vilalta.

ARTICLE INFORMATION

Received April 22, 2020; accepted August 31, 2020.

Affiliations

From the Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (C.G.-G., T.O., J.S., F.R., G.C., C.L., M.F., X.C., O.D.D., N.E.O., S.M., J.M., J.L., A.B.-G.); CIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Badalona, Spain (C.G.-G., X.C., I.R.D., R.E., J.L., A.B.-G.); Grup d'Epidemiologia i Genètica Cardiovasculars (EGEC), REGICOR Study Group, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, Spain (J.V., I.R.D., R.E.); Catalan Health Service, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain (J.M.); and Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain (J.L., A.B.-G.).

Acknowledgments

The authors thank Drs Antoni Curós and Jordi Serra for their vision and perseverance in data collection and their invaluable clinical work during these 3 decades. The authors also thank Susanna Tello, Marta Cabañero, and Leny Franco (from Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) and Sandra Rios and Pilar Gomariz (from Germans Trias Hospital) for their roles in data management and performing database maintenance. We also express special gratitude to all doctors, residents, and nurses who participated in the Ruti-STEMI registry over the past 3 decades.

Sources of Funding

None.

Disclosures

None.

REFERENCES

- Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912;250:1757–1765.
- Gálvez-Montón C, Ordoñez-Llanos J, de Luna AB, Bayes-Genis A. One hundred years of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2888–2891.
- Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J, McManus DD, Lessard D, Gore JM. Decade long trends (2001–2011) in the incidence and hospital death rates associated with the in-hospital development of cardiogenic shock

- after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:117–125.
4. Velagapudi P, Kolte D, Ather K, Khera S, Gupta T, Gordon PC, Aronow HD, Kirtane AJ, Abbott JD. Temporal trends and factors associated with prolonged length of stay in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2018;122:185–191.
 5. Goldberg RJ, Tismanetsky M, Tran HV, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Decade long trends (2001–2011) in the incidence rates of initial acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2019;123:206–211.
 6. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388–2398.
 7. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155–2165.
 8. Goldberg R, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. A two-decade (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1533–1539.
 9. Gil M, Marrugat J, Sala J, Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X, Pena A, 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. *Circulation.* 1999;99:1767–1773.
 10. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, 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;27:2285–2293.
 11. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, et al; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2012;308:998–1006.
 12. Chung SC, Gedeborg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet.* 2014;383:1305–1312.
 13. Bosch X, Curós A, Argimon JM, Faixedas M, Figueras J, Jiménez-Fàbrega FX, Masià R, Mauri J, Tresserras R. Model of primary percutaneous intervention in Catalonia. *Rev Esp Cardiol.* 2011;11(suppl C):51–60.
 14. Carrillo X, Fernandez-Noferias E, Rodriguez-Leor O, Oliveras T, Serra J, Mauri J, Curos A, Rueda F, García-García C, Tresserras R, et al; Codi IAM Investigators. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J.* 2016;37:1034–1040.
 15. Gunnar RM, Bourdillon PD, Dixon DW, Fuster V, Karp RB, Kennedy JW, Klocke FK, Passamani ER, Pitt B, Rapaport E, 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.
 16. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28–66.
 17. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2012;33:2569–2619.
 18. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
 19. Sala C, Grau M, Masià R, Vila J, Subirana I, Ramos R, Aboal J, Sureda A, Brugada R, Marrugat J, 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;162:444–450.
 20. Rosamond WD, Chambliss LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom AR. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation.* 2012;125:1848–1857.
 21. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation.* 2009;119:1211–1219.
 22. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Dworeck C, Haraldsson I, Ioanes D, Petursson P, Libungan B, Odenskjöld J, Stewart J, et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int J Cardiol.* 2015;185:256–262.
 23. Bayes-Genis A, García-García C, de Antonio M, Fernandez-Noferias E, Domingo M, Zamora E, Moliner P, Lupón J. Impact of a “stent for life” initiative on post-ST elevation myocardial infarction heart failure: a 15 year heart failure clinic experience. *ESC Heart Fail.* 2018;5:101–105.
 24. Singh SM, Fitzgerald G, Yan AT, Brieger D, Fox KA, López-Sendón J, Yan RT, Eagle KA, Steg PG, Budaj A, et al. High grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2015;36:976–983.
 25. Kundu A, O’Day K, Shaikh AY, Lessard D, Saczynski JS, Yarzebski J, Darling C, Thabet R, Akhter M, Floyd KC, et al. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am J Cardiol.* 2016;117:1213–1218.
 26. Puerto E, Viana-Tejedor A, Martínez-Sellés M, Domínguez-Pérez L, Moreno G, Martín-Asenjo R, Bueno H. Temporal trends in mechanical complications of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:959–966.
 27. Lanz J, Wyss D, Räber L, Stortecky S, Hunziker L, Blöchliger S, Reineke D, Englberger L, Zanchin T, Valgimigli M, et al. Mechanical complications in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a single centre experience. *PLoS One.* 2019;14:e0209502.
 28. Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, Lessard D, Gore JM, Dalen JE. Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: perspectives from the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J.* 2000;139:1014–1022.
 29. García-García C, Oliveras T, Rueda F, Pérez-Fernández S, Ferrer M, Serra J, Labata C, Vila J, Carrillo X, Rodríguez-Leor O, et al. Primary ventricular fibrillation in the primary percutaneous coronary intervention ST-segment elevation myocardial infarction era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry). *Am J Cardiol.* 2018;122:529–536.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

4.3 Article 2

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrarias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofreiras, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrarias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrerias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrerias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrerias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrerias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrerias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry).

Cosme García-García, Teresa Oliveras, Ferran Rueda, Sílvia Pérez-Fernández, Marc Ferrer, Jordi Serra, Carlos Labata, Joan Vila, Xavier Carrillo, Oriol Rodríguez-Leor, Eduard Fernández-Nofrerias, Maria Teresa Faixedas, Javier Jiménez, Josepa Mauri, Josep Lupón and Antoni Bayes-Genis, on behalf of the Codi IAM Investigators.

Am J Cardiol. 2018; 122(4):529-536.

DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.04.054.

4.4 Article 3

Circulating linoleic acid at the time of myocardial infarction and risk of primary ventricular fibrillation.

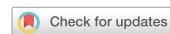
Teresa Oliveras, Iolanda Lázaro, Ferran Rueda, Germán Cediel, Deepak L. Bhatt, Montserrat Fitó, Francisco Madrid-Gambin, Oscar J. Pozo, William S. Harris, Cosme García-García, Aleix Sala-Vila, Antoni Bayés-Genís.

Sci Rep. 2022;12(1):4377.

DOI: 10.1038/s41598-022-08453-0.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

scientific reports



OPEN

Circulating linoleic acid at the time of myocardial infarction and risk of primary ventricular fibrillation

Teresa Oliveras^{1,2,3,10✉}, Iolanda Lázaro^{4,10}, Ferran Rueda^{1,2,3}, Germán Cediel^{1,2,3}, Deepak L. Bhatt⁵, Montserrat Fitó^{4,6}, Francisco Madrid-Gambin^{4,7}, Oscar J. Pozo⁴, William S. Harris^{8,9}, Cosme García-García^{1,2,3}, Aleix Sala-Vila^{4,8✉} & Antoni Bayés-Genís^{1,2,3✉}

Primary ventricular fibrillation (PVF) is a major driver of cardiac arrest in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Enrichment of cardiomyocyte plasma membranes with dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA) reduces vulnerability to PVF experimentally, but clinical data are scarce. PUFA status in serum phospholipids is a valid surrogate biomarker of PUFA status in cardiomyocytes within a wide range of dietary PUFA. In this nested case-control study ($n=58$ cases of STEMI-driven PVF, $n=116$ control non-PVF STEMI patients matched for age, sex, smoking status, dyslipidemia, diabetes mellitus and hypertension) we determined fatty acids in serum phospholipids by gas-chromatography, and assessed differences between cases and controls, applying the Benjamini-Hochberg procedure on nominal P-values to control the false discovery rate (FDR). Significant differences between cases and controls were restricted to linoleic acid (LA), with PVF patients showing a lower level (nominal $P=0.002$; FDR-corrected $P=0.027$). In a conditional logistic regression model, each one standard deviation increase in the proportion of LA was related to a 42% lower prevalence of PVF (odds ratio = 0.58; 95% confidence interval, 0.37, 0.90; $P=0.02$). The association lasted after the inclusion of confounders. Thus, regular consumption of LA-rich foods (nuts, oils from seeds) may protect against ischemia-driven malignant arrhythmias.

Coronary artery disease (CAD) remains a major health challenge and a top cause of global mortality¹. Though advances in drugs and device-based therapies have largely reduced complications and improved outcomes for those who experience a myocardial infarction (MI), the rate of primary ventricular fibrillation (PVF) has remained stable over time^{2,3}. PVF is a major trigger of out-of-hospital cardiac arrest leading to sudden cardiac death⁴, and patients developing ventricular fibrillation during acute MI are at higher risk of in-hospital mortality⁵. Therefore, novel strategies are needed to prevent and manage acute ischemic PVF.

Experimental research has been instrumental in understanding the arrhythmogenic mechanisms leading to PVF. In this regard, many metabolic and electrophysiological cardiac changes observed in the acute ischemic phase underlie disturbances in voltage-gated channels⁶. A large body of evidence indicates that polyunsaturated fatty acids (PUFA) acylated in the phospholipids constituting the lipid bilayers of cell membranes modulate the activity of voltage-gated channels by either altering the biophysical membrane properties (indirect effect) or binding to the protein upon cleavage from cell membrane phospholipids (direct effect)^{7,8}. The finding that dietary fats are readily incorporated into the cell membranes of cardiomyocytes put for the hypothesis that sustained dietary PUFA intake and the ensuing enrichment in cardiac phospholipids might reduce myocardial vulnerability to early PVF in MI⁹.

¹Department of Cardiology, Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, c/Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. ²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁴Cardiovascular Risk and Nutrition–IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain. ⁵Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁷Signal and Information Processing for Sensing Systems, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain. ⁸Fatty Acid Research Institute, Sioux Falls, SD, USA. ⁹Sanford School of Medicine, University of South Dakota, Sioux Falls, SD, USA. ¹⁰These authors contributed equally: Teresa Oliveras and Iolanda Lázaro. ✉email: 3aoliveras@gmail.com; asv@faresinst.com; abayesgenis@gmail.com

Variable	PVF cases (n=58)	Non-PVF controls (n=116)	P-value
Demographics			
Age, years	59.9 ± 13.1	59.9 ± 12.6	0.99
Female	7 (12.1)	14 (12.1)	1.00
History			
Smoking	33 (56.9)	65 (56.0)	0.91
Hypertension	29 (50.0)	58 (50.0)	1.00
Diabetes mellitus	12 (20.7)	25 (21.6)	0.89
Dyslipidemia	35 (60.3)	64 (55.2)	0.52
Cerebrovascular disease	4 (6.9)	9 (7.8)	0.84
Myocardial infarction	8 (13.8)	8 (6.9)	0.14
PCI	8 (13.8)	10 (8.6)	0.29
CABG	0 (0)	0 (0)	—
Physical examination			
Killip-Kimball class III–IV	6 (10.3)	5 (4.3)	0.12
BMI, kg/m ²	27.7 ± 5.2	27.3 ± 4.1	0.53
Anterior infarct location	29 (48.3)	46 (38.7)	0.22
Angiography, ≥ 70% stenosis			
0	58 (100)	114 (98.3)	0.48
1	2 (3.4)	0 (0)	0.04
2	35 (60.3)	60 (51.7)	0.28
3	9 (15.5)	28 (24.1)	0.19
4	12 (20.7)	26 (22.4)	0.79
Successful primary PCI	55 (94.8)	106 (91.4)	0.42
LVEF, %	48.4 ± 10.6	51.8 ± 9.5	0.03
Laboratory results			
Hemoglobin, g/dL	13.4 ± 1.6	13.0 ± 1.6	0.14
eGFR, mL/min/1.73 m ²	76.7 ± 30.6	86.4 ± 31.0	0.05
Total cholesterol, mg/dL	164.8 ± 36.0	175.9 ± 37.3	0.07
Triglycerides, mg/dL	114 (91–158)	112 (57–144)	0.49

Table 1. Baseline characteristics of primary ventricular fibrillation (PVF) cases and matched controls. Data are presented as n (%), mean ± standard deviation, or median (interquartile range: Q1–Q3). BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention. P value obtained by χ^2 test, Student's t test or Wilcoxon rank sum test, as appropriate.

PUFA include mainly omega-3 (n-3) and omega-6 (n-6) fatty acids. n-3 PUFA, particularly those of marine origin (eicosapentaenoic acid [C20:5n-3, EPA] and docosahexaenoic acid [C22:6n-3, DHA]), have been shown to possess an array of cardioprotective effects¹⁰. Regarding n-6 PUFA, in particular linoleic acid (C18:2n-6, LA), although sustained intake of LA has been mechanistically linked to an increased low-density lipoprotein oxidation and to the transformation to arachidonic acid (C20:4n-6, AA—a precursor of proinflammatory lipid mediators), there is increasing evidence of the cardioprotective benefits of LA intake within the range advocated by the American Heart Association¹¹. Experimental research uncovered a long time ago that replacement of saturated animal fat in the diet with either LA-rich or n-3-rich oils reduced the incidence and severity of arrhythmias occurring in ischemia⁹. However, this notion barely translated into clinical research. We hypothesized that in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), cardiac enrichment in specific fatty acids resulting from the consumption of fat-rich foods during the weeks prior to the event would influence the vulnerability of the myocardium to develop PVF. To address this issue, at hospital admission for STEMI, we performed lipidomics in 58 patients who developed PVF and in 116 non-PVF controls matched for cardiovascular risk factors, searching for associations between fatty acid species and incident PVF. Given that routine myocardial biopsy is not safe in the acute phase of STEMI, we determined fatty acids in serum phospholipids, the status of which changes in parallel with heart phospholipids within a wide range of dietary fats¹².

Results

Table 1 provides the participants' characteristics by study group. Per the study design, we found no differences in age, sex, smoking status, or prevalence of treated dyslipidemia, diabetes mellitus or hypertension. We neither observed differences in plasma concentrations of total cholesterol, triglycerides or other known risk factors for PVF as advanced Killip-Kimball class or anterior infarct location. When comparing serum phospholipids status of main fatty acids at hospital admission by study group, significant differences were restricted to LA, with PVF patients showing a lower compared with matched controls (nominal P value = 0.002; false discovery rate [FDR]-corrected P value = 0.027; Table 2 and Fig. 1). When assessing the odds ratios (OR) for the prevalence

www.nature.com/scientificreports/

Fatty acid	PVF cases (n=58)	Non-PVF controls (n=116)	Nominal P-value	FDR-corrected P-value	Cohen's d
C14:0	3.26 ± 2.09	2.90 ± 2.20	0.151	0.802	-0.17
C16:0	29.06 ± 3.62	28.55 ± 4.00	0.379	0.802	-0.13
C16:1n-7cis	1.48 ± 1.21	1.33 ± 0.92	0.273	0.802	-0.15
C18:0	13.44 ± 3.62	12.96 ± 3.06	0.487	0.802	-0.14
C18:1n-9cis	18.87 ± 6.65	18.16 ± 7.07	0.418	0.802	-0.10
C18:2n-6	17.08 ± 3.27	19.20 ± 4.53	0.002	0.027	0.51
C18:3n-3	0.28 ± 0.18	0.31 ± 0.42	0.513	0.802	0.06
C20:0	0.14 ± 0.08	0.13 ± 0.07	0.605	0.802	-0.11
C20:2n-6	0.29 ± 0.08	0.31 ± 0.09	0.250	0.802	0.19
C20:3n-6	2.56 ± 0.99	2.67 ± 1.11	0.752	0.802	0.10
C20:4n-6	8.62 ± 3.00	8.61 ± 3.35	0.668	0.802	-0.01
C20:5n-3	0.60 ± 0.37	0.56 ± 0.37	0.366	0.802	-0.09
C22:0	0.10 ± 0.05	0.12 ± 0.13	0.618	0.802	0.14
C22:4n-6	0.31 ± 0.13	0.31 ± 0.12	0.804	0.802	-0.06
C22:5n-3	0.22 ± 0.09	0.22 ± 0.10	0.610	0.802	-0.06
C22:5n-6	0.55 ± 0.16	0.54 ± 0.17	0.587	0.802	-0.02
C22:6n-3	3.14 ± 1.10	3.14 ± 1.23	0.755	0.802	0.00

Table 2. Proportion of fatty acids in serum phospholipids in primary ventricular fibrillation (PVF) cases and matched controls at hospital admission for STEMI. Data are presented as mean ± standard deviation. Nominal P-values were assessed by Student's t test, and the Benjamini–Hochberg procedure was applied on nominal P-values to control the false discovery rate (FDR).

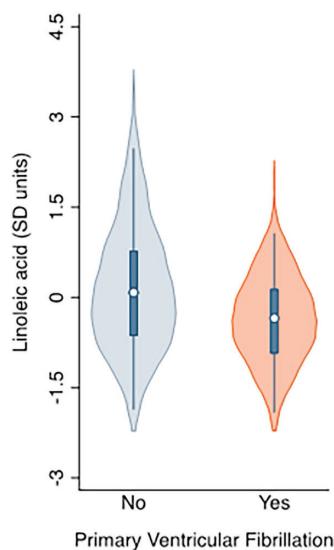


Figure 1. Serum phosphatidylcholine linoleic acid proportion by diagnosis of ventricular fibrillation.

of PVF associated with this PUFA, the unadjusted model (model 1) showed that each 1-standard deviation (SD) increase in the proportion of LA was related to a significant reduction (42%) in the prevalence of PVF (OR, 0.58; 95% confidence intervals [CI], 0.38 to 0.88; $P=0.01$). The observed association remained essentially unchanged after the inclusion of confounders (Model 2, OR, 0.58; 95% CI, 0.37 to 0.90; $P=0.02$). A non-linear pattern between LA and the odds of PVF was confirmed in an analysis using restricted cubic spline models that indicated a nadir of risk at 0 SD and decreasing odds of PVF at higher levels of LA (Fig. 2). Finally, the Spearman correlation coefficients for fatty acid species are shown in Fig. 3. We observed that n-6 PUFA were segregated in two groups. While ≥ 20-carbon species showed strong direct interrelationships (Spearman correlation coefficients ranging from 0.29 to 0.84), LA showed marginal and inverse associations with their longer-chain n-6 counterparts (Spearman correlation coefficient between LA and AA = -0.17).

www.nature.com/scientificreports/

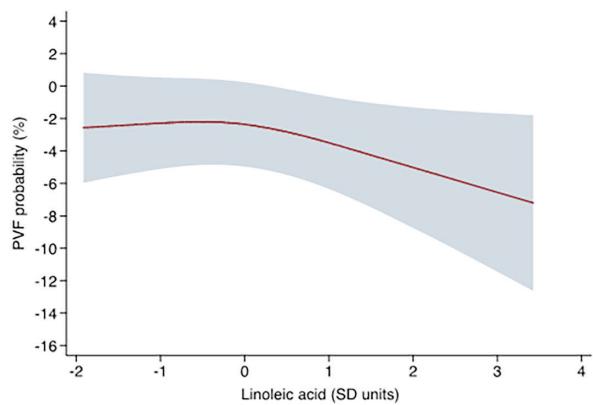


Figure 2. Adjusted predictions with the 95% confidence interval for the relationship between standardized linoleic acid (C18:2n-6) values and the occurrence of primary ventricular fibrillation (PVF). Standardized C18:2n-6 values were modeled by restricted cubic splines. All predictors were set to their mean values.

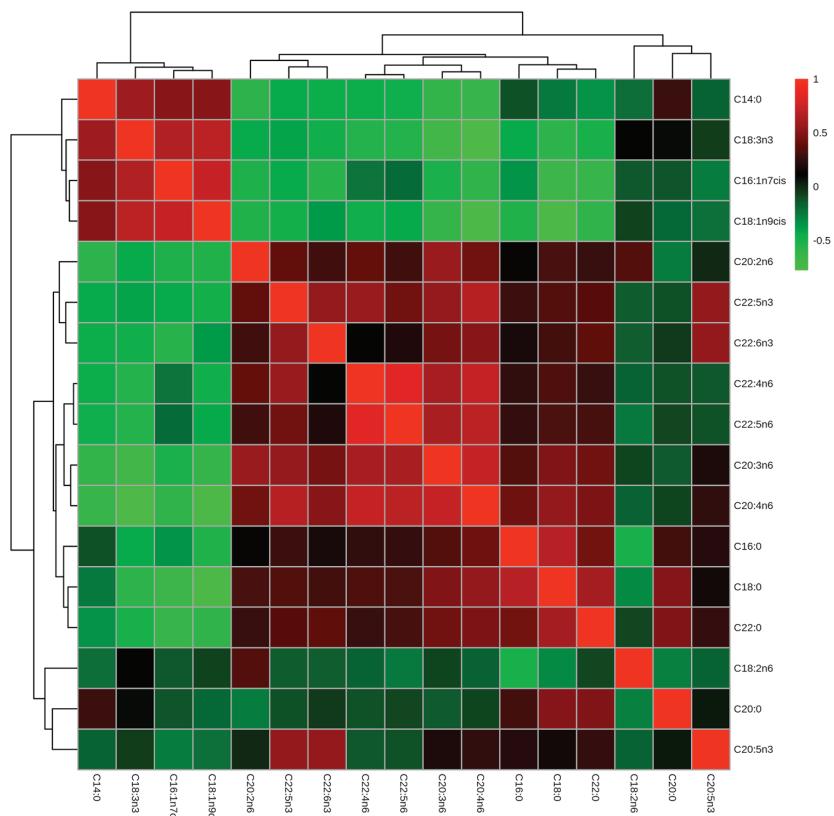


Figure 3. Spearman correlation coefficients in all available fatty acid species in serum phospholipids.

www.nature.com/scientificreports/

Discussion

In this case-control, prospective study enrolling a large cohort of STEMI-driven PVF patients and matched non-PVF STEMI controls, we determined the fatty acid status of serum phospholipids at hospital admission for STEMI. These objective lipidomic biomarkers mirror not only dietary intake during the previous weeks, but also the fatty acid status in inner membranes, including cardiomyocytes. We found that a lower prevalence of PVF was associated with increasing levels of LA, an essential n-6 fatty acid naturally found in nuts (such as walnuts, pine nuts, pistachios and almonds) and seed oils (such as canola, corn, safflower, soybean, and sunflower oils).

Our findings are clinically relevant in two ways. First, we provide novel clinical evidence of a modifiable life-style (dietary) factor that is related to a lower risk of PVF, an endpoint that is a major contributor to short-term mortality in STEMI survivors. PVF is difficult to predict, and occurs at persistently high rates despite advances in the era of PPCI. Therefore, identifying any easily accessible and safe strategy to reduce the risk for PVF in STEMI patients is needed. Second, because LA in serum phospholipids reflects dietary levels of this essential fatty acid^{12,13}, we suggest that intake of this n-6 PUFA may protect against PVF. This observation was repeatedly reported in animal models¹¹ and may be mechanistically explained by changes in membrane cells¹⁴ upon incorporation of dietary LA into the phospholipids, as occurs with other dietary PUFA¹². Notably, because LA can be transformed into AA, a substrate of many proinflammatory lipid mediators, dietary LA is widely perceived to promote inflammation, contributing to cardiovascular disease. Although LA can be converted to a few inflammatory and vasoconstrictory lipid mediators¹⁵, there is a growing body of evidence for the potential cardio-metabolic benefits of LA¹⁶, including a recent landmark study pooling data from 30 prospective cohorts, which reported that higher *in vivo* circulating and tissue levels of LA were associated with lower risk of major cardiovascular events¹⁷. Our data contribute to countering the demand to remove LA from the diet based on its proposed harmful effects. Indeed, seed oils that used to be rich sources of LA, such as safflower and sunflower oils, have now been hybridized to substantially remove LA. According to a recent modeling experiment, this shift may be placing the population (children in particular) at increased risk of a deficiency in essential fatty acids, including LA¹⁸. Studies such as ours may help build a firmer evidence base for the benefits of LA, which will hopefully slow (or even reverse) these well-intentioned but, in our view, misguided efforts to remove LA from the diet.

Interestingly, we failed to find significant associations for marine-derived n-3 fatty acids. Though a large body of observational evidence exists on the benefits of dietary EPA and DHA against sudden cardiac death, the issue of whether dietary EPA and DHA may protect against PVF in the setting of STEMI remains unsettled¹⁹, with randomized controlled trials conducted in patients with chronic myocardial scars wearing implantable cardioverter defibrillators who already have a history of ventricular arrhythmia²⁰⁻²². Further research is warranted to clarify effects of dietary n-3 PUFA on PVF.

This study had several limitations. First, its observational nature precludes establishing causality between circulating LA (or dietary LA intake) and prevention of PVF in the setting of STEMI. Such a link could only be confirmed by a randomized controlled trial of dietary supplementation with LA before the occurrence of STEMI—which practically speaking would be challenging to design. Second, we used the fatty acid profile of serum phospholipids. Although the use of this lipidomic-based objective biomarker of long-term dietary fatty acid intake circumvents the disadvantages of self-reported dietary data (i.e., food diaries and food frequency questionnaires), the fatty acid profile of serum phospholipids does not reflect long-term intake as accurately as the fatty acids in adipose tissue or red blood cells. Third, dietary LA in Mediterranean populations is largely supplied by nuts and seeds²³, which contain many cardioprotective bioactive agents in addition to PUFA²⁴. Therefore, we cannot rule out the parent foods themselves being the actual protective agent and LA just a marker of their consumption. Finally, because some potential health-related confounding variables (i.e., socioeconomic status, education, adherence to Mediterranean diet) were not available, we could not exclude the possibility that uncaptured environmental factors may have influenced or caused the observed association.

In conclusion, we identified an association of elevated LA in serum phospholipids at the time of STEMI with a lower risk of PVF. Thus, sustained consumption of sources rich in LA may reduce the risk of ischemia-driven cardiac arrest. Our results, which concur with experimental data and suggested membrane-based benefits ascribed to dietary LA, contribute to dispel the notion that the entire n-6 family of fatty acids promote cardiovascular disease.

Methods

Study design and population. The study was a post-hoc, nested case-control study of participants included in the Ruti-STEMI biomarkers study between February 23, 2011, and January 30, 2016. The study included prospectively consecutive patients with STEMI in a stable and well-defined geographic area of approximately 850,000 inhabitants in the northern metro area of Barcelona in Catalonia, Spain, within the Codi IAM primary percutaneous coronary intervention (PPCI) network. For the current analysis, only patients having a blood sample available for fatty acid measurement²⁵ were considered (n=944).

Cases (n=58) consisted of all individuals diagnosed with PVF during the acute phase of STEMI. Controls were STEMI patients who did not develop PVF during the first 48 h after symptom onset. They were selected by matching two controls with each case using the following criteria: age (± 3 years), sex, smoking status, dyslipidemia, diabetes mellitus, and hypertension. A total of 116 controls were matched to cases (Supplementary Fig. S1).

The STEMI diagnosis was established according to the current universal definition of MI at the time of the study³, which included chest pain and electrocardiogram showing ST-segment elevation in two or more contiguous leads (minimum 0.1 mV in the frontal leads and 0.2 mV in the precordial leads) or with new-onset left bundle branch block³. Baseline demographics and clinical data were recorded during hospital admission.

In our present analysis, patients were classified according to whether they developed PVF in the first 48 h and included in-hospital (if occurring within hospital facilities before, during, or after PPCI up to 48 h after MI

www.nature.com/scientificreports/

diagnosis) and out-of-hospital PVF (within the EMS system) when arriving alive to the hospital. Events beyond 48 h likely include secondary ventricular fibrillation in a dysfunctional myocardium and were not considered here.

The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee (The Ethics Committee of the Clinical Investigation of Germans Trias i Pujol Hospital, reference EO-11-061). Patients or their representatives provided written informed consent.

Laboratory measurements. Blood samples were obtained from veno-puncture soon after admission and within 12 h after symptom onset. Samples were processed in a central laboratory to measure biomarkers. Serum was stored at $\sim 80^{\circ}\text{C}$ until fatty acid analysis. Total serum lipids were extracted with 2 mL of chloroform/methanol (2:1 v/v). After shaking, the mixture was centrifuged (5 min at 3500 rpm at room temperature), and the organic phase was transferred to a borosilicate glass tube and evaporated to dryness under N_2 at 30°C . Phosphatidylcholine was isolated by solid-phase extraction as described in Burdge et al.²⁶. Briefly, dried serum lipid extract was redissolved in dry chloroform and applied to an aminopropyl silica column (Sep-Pak Vac NH_2 cartridges, 100 mg packed silica per 1 mL, Waters) under gravity. After eluting neutral lipid fractions (namely cholesterol esters and triglycerides), we collected phosphatidylcholine upon elution with a mixture of dry chloroform and methanol. The fraction was evaporated to dryness under N_2 at 30°C , and fatty acids were then hydrolyzed and methylated by acidified methanol²⁶. Briefly, 1 mL of dry methanol containing H_2SO_4 (2%) was added to the tube, which was capped and placed into a block heater (50°C) for 2 h. After cooling, 80 μL of a solution containing K_2CO_3 and 500 μL of n-hexane were added. The tubes were shaken for 1 min, and then centrifuged for 5 min at 3500 rpm at room temperature to separate the layers. The hexane layer was transferred into an automatic injector vial equipped with a glass insert of 300 μL . Fatty acid methyl esters were injected to an Agilent HP 7890 Gas Chromatograph equipped with a $30\text{ m} \times 0.25\text{ }\mu\text{m} \times 0.25\text{ mm SupraWAX-280 capillary column}$ (Teknokroma, Barcelona, Spain), an autosampler, and flame ionization detection. Gas-chromatography was run using an optimized temperature program, as follows: the program started at 50°C , held for 2 min and increased to 220°C at a rate of $4^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Helium was used as a carrier gas (30 psi, constant pressure mode). Temperature of injector and detector was 260°C . The amount of each fatty acid is expressed as a percentage of the total amount of fatty acids.

Statistical analysis. Summary statistics including counts and percentages are provided for categorical variables and both means with standard deviations and medians with interquartile ranges are provided for continuous variables. Categorical variables were compared using the χ^2 test. Continuous variables were compared using the Student's t test or Wilcoxon rank sum test. Differences between PVF cases and matched controls for log-transformed fatty acids of serum phospholipids (C14:0, C16:0, C16:1n-7cis, C18:0, C18:1n-9cis, C18:2n-6, C18:3n-3, C20:0, C20:2n-6, C20:3n-6, C20:4n-6, C20:5n-3, C22:0, C22:4n-6, C22:5n-3, C22:5n-6; C22:6n-3) were assessed by Student's t test with effect sizes calculated by Cohen's d-test, and the Benjamini–Hochberg procedure was applied on nominal P-values to control the FDR²⁷. An FDR-corrected P value of <0.05 was considered statistically significant. The ORs with confidence intervals CIs for PVF associated to PUFA surviving the adjustment by the FDR procedure were assessed by conditional logistic regression model. In addition to an unadjusted model (model 1), a model adjusted for left ventricular ejection fraction, Killip–Kimball class and anterior infarct location (y/n) was also constructed (Model 2). ORs reflecting a change of one SD in a given fatty acid and the CIs are reported. Finally, the interrelationship between selected serum phospholipids PUFA was assessed using the Spearman rank correlation and plotted in heatmap format.

Differences were considered significant if $P < 0.05$. All analyses were performed in STATA V.13.0 (StataCorp, College Station, TX) or R Software version 4.0.3²⁸.

Data availability

Data described in the article will be made available upon request pending application and approval.

Received: 17 September 2021; Accepted: 21 February 2022

Published online: 14 March 2022

References

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **396**, 1204–1222 (2020) (Erratum in: *Lancet* **2020**:396:1562).
2. Thompson, C. A. *et al.* Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: Perspectives from the Worcester Heart Attack Study. *Am. Heart. J.* **139**, 1014–1021 (2000).
3. Garcia-Garcia, C. *et al.* Trends in short- and long-term ST-segment-elevation myocardial infarction prognosis over 3 decades: A Mediterranean population-based ST-segment-elevation myocardial infarction registry. *J. Am. Heart. Assoc.* **9**, e017159. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017159> (2020).
4. Wong, C. X. *et al.* Epidemiology of sudden cardiac death: Global and regional perspectives. *Heart. Lung. Circ.* **28**, 6–14 (2019).
5. Bougouin, W. *et al.* Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur. Heart. J.* **35**, 116–122 (2014).
6. Sattler, S. M. *et al.* Ventricular arrhythmias in first acute myocardial infarction: Epidemiology, mechanisms, and interventions in large animal models. *Front. Cardiovasc. Med.* **6**, 158. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00158> (2019).
7. Bohannon, B. M. *et al.* Polyunsaturated fatty acid analogues differentially affect cardiac Na⁺, Ca²⁺, and KV channels through unique mechanisms. *Elife* **9**, e51453. <https://doi.org/10.7554/elife.51453> (2020) (Erratum in: *Elife*, **9**, e60141 (2020)).
8. Larsson, J. E., Frampton, D. J. A. & Liin, S. I. Polyunsaturated fatty acids as modulators of KV7 channels. *Front. Physiol.* **11**, 641. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00641> (2020).
9. Charnock, J. S. Lipids and cardiac arrhythmia. *Prog. Lipid. Res.* **33**, 355–385 (1994).

www.nature.com/scientificreports/

10. Bhatt, D. L., Budoff, M. J. & Mason, R. P. A revolution in omega-3 fatty acid research. *J. Am. Coll. Cardiol.* **76**, 2098–2101 (2020).
11. Sacks, E. M. *et al.* Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* **136**, e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510> (2017) (Erratum in: *Circulation*. **136**, e195).
12. Abbott, S. K., Else, P. L., Atkins, T. A. & Hulbert, A. J. Fatty acid composition of membrane bilayers: Importance of diet polyunsaturated fat balance. *Biochim. Biophys. Acta.* **1818**, 1309–1317 (2012).
13. Hodson, L., Skeaff, C. M. & Fielding, B. A. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog. Lipid. Res.* **47**, 348–380 (2008).
14. Wu, J. *et al.* Common lipid features of lethal ventricular tachyarrhythmias (LVTAs) induced by myocardial infarction and myocardial ion channel diseases. *Sci. Rep.* **7**, 4220. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04620-w> (2017).
15. Gabbs, M., Leng, S., Devassy, J. G., Moniruzzaman, M. & Aukema, H. M. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv. Nutr.* **6**, 513–540 (2015).
16. Marangoni, F. *et al.* Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects. *Atherosclerosis* **292**, 90–98 (2020).
17. Marklund, M. *et al.* Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation* **139**, 2422–2436 (2019).
18. Raatz, S. K., Conrad, Z., Jahns, L., Belury, M. A. & Picklo, M. J. Modeled replacement of traditional soybean and canola oil with high-oleic varieties increases monounsaturated fatty acid and reduces both saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid intake in the US adult population. *Am. J. Clin. Nutr.* **108**, 594–602 (2018).
19. Albert, C. M. Omega-3 fatty acids, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death: Antiarrhythmic, proarrhythmic, or neither. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **5**, 456–459 (2012).
20. Raitt, M. H. *et al.* Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: A randomized controlled trial. *JAMA* **293**, 2884–2891 (2005).
21. Leaf, A. *et al.* Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* **112**, 2762–2768 (2005).
22. Brouwer, I. A. *et al.* Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur. Heart. J.* **30**, 820–826 (2009).
23. Saadatian-Elahi, M. *et al.* Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: Results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **89**, 331–346 (2009).
24. Ros, E. & Hu, F. B. Consumption of plant seeds and cardiovascular health: Epidemiological and clinical trial evidence. *Circulation* **128**, 553–565 (2013).
25. Lázaro, I. *et al.* Circulating omega-3 fatty acids and incident adverse events in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **76**, 2089–2097 (2020).
26. Burdge, G. C., Wright, P., Jones, A. E. & Wootton, S. A. A method for separation of phosphatidylcholine, triacylglycerol, non-esterified fatty acids and cholesterol esters from plasma by solid-phase extraction. *Br. J. Nutr.* **84**, 781–787 (2000).
27. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B.* **57**, 289–300 (1995).
28. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. *R. Found. Stat. Comput.* (2015).

Acknowledgements

We wish to acknowledge the physicians and nurses of the Coronary Care Unit of the Hospital Germans Trias i Pujol for their continuous dedicated care of the patients with STEMI and their careful collection of clinical and biological data. CIBERONB and CIBERCV are initiatives of Instituto de Salud Carlos III, Spain.

Author contributions

I.L., A.S.-V. and A.B.-G. designed research; T.O., I.L., F.R., G.C., F.M.-G., O.J.P., C.G.-G., A.S.-V. and A.B.-G. conducted research; G.C. and F.M.-G. analyzed data or performed statistical analysis; T.O., I.L., D.L.B., M.F., W.S.H., A.S.-V. and A.B.-G. wrote the paper; A.B.-G. had primary responsibility for the final content. All the authors have read and approved the final manuscript.

Funding

Part of this work was supported by a grant from the California Walnut Commission (Folsom, CA, USA; to AS-V). AB-G is supported by ISCIII (PI17/01487, PI18/00256, and PIC18/00014) and CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) projects as a part of the National R&D&I Plan, and co-funded by ISCIII-Sub-Directorate General for Research Assessment and Promotion and the European Regional Development Fund (ERDF). The funding agencies had no input in the study design, data collection, analyses, or writing and submission of the manuscript.

Competing interests

DLB discloses the following relationships-Advisory Board: Cardax, CellProthera, Cereno Scientific, Elsevier Practice Update Cardiology, Level Ex, Medscape Cardiology, MyoKardia, PhaseBio, PLx Pharma, Regado Biosciences; Board of Directors: Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care, TobeSoft; Chair: American Heart Association Quality Oversight Committee; Data Monitoring Committees: Baim Institute for Clinical Research (formerly Harvard Clinical Research Institute, for the PORTICO trial, funded by St. Jude Medical, now Abbott), Cleveland Clinic (including for the ExCEED trial, funded by Edwards), Contego Medical (Chair, PERFORMANCE 2), Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (for the ENVISAGE trial, funded by Daiichi Sankyo), Population Health Research Institute; Honoraria: American College of Cardiology (Senior Associate Editor, Clinical Trials and News, ACC.org; Vice-Chair, ACC Accreditation Committee), Baim Institute for Clinical Research (formerly Harvard Clinical Research Institute; RE-DUAL PCI clinical trial steering committee funded by Boehringer Ingelheim; AEGIS-II executive committee funded by CSL Behring), Belvoir Publications (Editor in Chief, Harvard Heart Letter), Canadian Medical and Surgical Knowledge Translation Research Group (clinical trial steering committees), Duke Clinical Research Institute (clinical trial steering committees, including for the PRONOUNCE trial, funded by Ferring Pharmaceuticals), HMP Global (Editor in Chief, Journal of Invasive Cardiology), Journal of the American College of Cardiology (Guest Editor; Associate Editor), K2P (Co-Chair, interdisciplinary curriculum), Level Ex, Medelligence/

www.nature.com/scientificreports/

ReachMD (CME steering committees), MJH Life Sciences, Population Health Research Institute (for the COM-PASS operations committee, publications committee, steering committee, and USA national co-leader, funded by Bayer), Slack Publications (Chief Medical Editor, Cardiology Today's Intervention), Society of Cardiovascular Patient Care (Secretary/Treasurer), WebMD (CME steering committees); Other: Clinical Cardiology (Deputy Editor), NCDR-ACTION Registry Steering Committee (Chair), VA CART Research and Publications Committee (Chair); Research Funding: Abbott, Afimune, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cardax, Chiesi, CSL Behring, Eisai, Ethicon, Ferring Pharmaceuticals, Forest Laboratories, Fractyl, HLS Therapeutics, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lexicon, Lilly, Medtronic, MyoKardia, Owkin, Pfizer, PhaseBio, PLx Pharma, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic, The Medicines Company; Royalties: Elsevier (Editor, Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease); Site Co-Investigator: Biotronik, Boston Scientific, CSI, St. Jude Medical (now Abbott), Svelte; Trustee: American College of Cardiology; Unfunded Research: FlowCo, Merck, Novo Nordisk, Takeda. WSH holds an interest in OmegaQuant Analytics, a lab that offers blood fatty acid testing; and is a member of the RB Schiff Science and Innovation Advisory Board. AS-V reports grants and support from the California Walnut Commission to attend professional meetings. AB-G reports grants and personal fees from AstraZeneca, Abbott, Boehringer-Ingelheim, Vifor, Novartis, Roche Diagnostics, and Critical Diagnostics. TO, IL, FR, GC, MF, FM-G, OJP and CG-G have no conflicts of interest.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08453-0>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to T.O., A.S.-V. or A.B.-G.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

4.5 Article 4

Circulating virome and inflammatory proteome in patients with ST-elevation myocardial infarction and primary ventricular fibrillation.

Teresa Oliveras, Elena Revuelta-López, Cosme García-García, Adriana Cserkóová, Ferran Rueda, Carlos Labata, Marc Ferrer, Santiago Montero, Nabil El-Ouaddi, María José Martínez, Santiago Roura, Carolina Gálvez-Montón, Antoni Bayés-Genís.

Sci Rep. 2022;12(1):7910.

DOI: 10.1038/s41598-022-12075-x.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

scientific reports



OPEN

Circulating virome and inflammatory proteome in patients with ST-elevation myocardial infarction and primary ventricular fibrillation

Teresa Oliveras^{1,5,7}✉, Elena Revuelta-López^{2,3,7}, Cosme García-García^{1,3,4}, Adriana Cserkóvá^{2,3}, Ferran Rueda¹, Carlos Labata¹, Marc Ferrer¹, Santiago Montero¹, Nabil El-Ouaddi¹, María José Martínez¹, Santiago Roura^{2,3,4}, Carolina Gálvez-Montón^{2,3} & Antoni Bayes-Genis^{1,2,3,5,6}✉

Primary ventricular fibrillation (PVF) is a life-threatening complication of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). It is unclear what roles viral infection and/or systemic inflammation may play as underlying triggers of PVF, as a second hit in the context of acute ischaemia. Here we aimed to evaluate whether the circulating virome and inflammatory proteome were associated with PVF development in patients with STEMI. Blood samples were obtained from non-PVF and PVF STEMI patients at the time of primary PCI, and from non-STEMI healthy controls. The virome profile was analysed using VirCapSeq-VERT (Virome Capture Sequencing Platform for Vertebrate Viruses), a sequencing platform targeting viral taxa of 342,438 representative sequences, spanning all virus sequence records. The inflammatory proteome was explored with the Olink inflammation panel, using the Proximity Extension Assay technology. After analysing all viral taxa known to infect vertebrates, including humans, we found that non-PVF and PVF patients only significantly differed in the frequencies of viruses in the *Gamma-herpesvirinae* and *Anelloviridae* families. In particular, most showed a significantly higher relative frequency in non-PVF STEMI controls. Analysis of systemic inflammation revealed no significant differences between the inflammatory profiles of non-PVF and PVF STEMI patients. Inflammatory proteins associated with cell adhesion, chemotaxis, cellular response to cytokine stimulus, and cell activation proteins involved in immune response (IL6, IL8, CXCL-11, CCL-11, MCP3, MCP4, and ENRAGE) were significantly higher in STEMI patients than non-STEMI controls. CDCP1 and IL18-R1 were significantly higher in PVF patients compared to healthy subjects, but not compared to non-PVF patients. The circulating virome and systemic inflammation were not associated with increased risk of PVF development in acute STEMI. Accordingly, novel strategies are needed to elucidate putative triggers of PVF in the setting of acute ischaemia, in order to reduce STEMI-driven sudden death burden.

In cases of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI), morbidity and mortality have substantially decreased following the establishment of regional and national reperfusion networks, and the use of newer evidence-based drugs^{1,2}. However, ventricular fibrillation (VF) during the acute phase of myocardial

¹Heart Failure Unit and Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain. ²Heart Failure and Cardiac Regeneration (ICREC) Research Program, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona, Spain. ³CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁴Faculty of Medicine, University of Vic-Central University of Catalonia (UVic-UCC), Vic, Barcelona, Spain. ⁵Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁶Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain. ⁷These authors contributed equally: Teresa Oliveras and Elena Revuelta-López. ✉email: 3aoliveras@gmail.com; abayesgenis@gmail.com

www.nature.com/scientificreports/

infarction—also known as primary ventricular fibrillation (PVF)—is still the leading cause of sudden prehospital cardiac death, and is a factor that predicts poor short-term prognosis^{3,4}. In this context, numerous studies have attempted to identify predictors of PVF, without significant progresses. It is likely that susceptibility to VF during acute ischemia might be modulated by several factors, including hemodynamic dysfunction, electrolyte alterations, autonomic dysregulation, genetic factors, and certain environmental influences.

Particularly, an association between viral infections and acute myocardial infarction (AMI) has been proposed^{5,6}. Furthermore other authors have found seasonal variations in sudden cardiac death (SCD)⁷, typically with a peak in winter, suggesting that viral exposure is a trigger of VF in patients suffering from acute ischemia⁸. However, only influenza virus and some enteroviruses have been investigated for roles in SCD, with contradictory results^{9,10}. To date, evidence is also scarce and unclear regarding an association between inflammatory biomarkers and SCD in an asymptomatic population. For instance, interleukin 6 (IL-6) is reported as a predictor of sudden death in healthy men¹¹. Additionally, growth differentiation factor 15 (GDF-15) has been described as a risk factor for SCD during the acute phase of myocardial infarction¹², and as a predictor of short-term mortality in patients with PVF¹³. Nevertheless, the association between systemic inflammation at the time of STEMI and PVF remains unknown.

In the present study, we aimed to conduct a pilot study with two objectives: (1) to examine the circulating virome sequence, and (2) to explore the systemic inflammatory proteome in patients with STEMI, with and without PVF.

Methods

Patient population. The RUTI-STEMI-PVF cohort is a prospective single-centre registry of consecutive STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) and within the Codi IAM reperfusion network^{14,15}. STEMI was defined according to the Third Universal Definition of Myocardial Infarction¹⁶. Patient management was decided by the physicians, following recommended guidelines^{17,18}. Upon admission, blood samples were obtained by venipuncture and centrifuged, and then heparin-plasma was stored at -80 °C until assay.

Patients were divided into two groups: those who had suffered PVF, and those who had not (non-PVF). PVF was defined as ventricular fibrillation occurring ≤ 24 h after diagnosis of myocardial infarction, and not preceded by heart failure or shock.

Blood samples for virome analyses were obtained from non-PVF ($n=9$) and PVF ($n=11$) STEMI patients at the time of primary PCI. The patients had a mean age of 60 ± 10 years and were 85% men. Patients with a first STEMI were selected, matched by sex, age, diabetes, and anterior myocardial infarction. Table 1 shows clinical and demographic characteristics of the studied groups. The inflammatory proteome was analysed among the same patients with available samples, PVF and non-PVF, as well as in non-STEMI healthy controls (without history of cardiovascular disease or cancer; mean age, 58.6 ± 1.2 years, 60% men). Written informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the local ethics committee (The Ethics Committee of the Clinical Investigation of Germans Trias i Pujol Hospital) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Nucleic acid extraction. DNA was purified from total blood collected in BD Vacutainer EDTA tubes, using the FlexiGene DNA Kit (QIAGEN GmbH, Germany). DNA concentration was evaluated using the Qubit BR Assay Kit (Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA). Integrity was checked by gel electrophoresis.

Molecular assays. We analysed a total of 20 human blood samples, from 9 patients with STEMI and non-PVF, and from 11 patients with STEMI and PVF, using VirCapSeq-VERT (Virome Capture Sequencing Platform for Vertebrate Viruses). VirCapSeq-VERT is a virome capture sequencing platform targeting viral taxa that infect vertebrates, using a database of 342,438 representative sequences spanning all virus sequence records¹⁹. When compared with other enrichment procedures, the utilized procedure allows for reduction of background human DNA, as well as a 100- to 10,000-fold enrichment in viral reads. This system enables the identification and genetic characterization of all known vertebrate viruses and their genetic variants (the genomes of 207 viral taxa known to infect vertebrates, including humans). Samples were processed using Illumina HiSeq/NovaSeq.

Bioinformatics data analysis. Bioinformatic data analysis involved the following workflow: identify and remove host background reads, quality check and trimming, de novo assembly, homology search for putative viral genomes, mapping of filtered reads and generation of counts, and analysis of viral communities. Kraken tools were used to remove sequenced human and bacterial reads from among the total sequencing reads generated for each sample²⁰. A quality check and adapter trimming were performed using the quality control tool FASTQC²¹. Assembly of the host depleted trimmed reads was performed using SPAdes software²² version 3.15.2. Generation of the index and the mapping was done using BWA software²³ version 0.7.17. Amplification duplicates that might confound the count were removed using SAMtools software²⁴ version 1.12. Finally, mapping statistics were generated using the MultiQC tool²⁵.

Epstein–Barr real time PCR and immunoassay. Real time PCR was performed in non-PVF ($n=6$) and PVF ($n=9$) DNA samples by EBV Amplification Reagent Kit (Abbott Molecular, 08N54-085).

IgG-class antibodies to Epstein–Barr virus nuclear antigen (EBV-EBNA-1) were determined in plasma. Non-PVF ($n=94$) and PVF ($n=82$) plasma samples were by Epstein–Barr Virus (EBNA-1) IgG ELISA (Demeditec, DE4246, lot 109G/K041).

www.nature.com/scientificreports/

Variable	PVF STEMI (n=11)	non-PVF STEMI (n=9)	P value
Age, years, mean (standard deviation)	59.5 (11.7)	60.2 (9)	0.889
Male sex, n (%)	9 (81.8%)	8 (88.9%)	0.579
Medical history, n (%)			
Hypertension	5 (45.5%)	6 (66.7%)	0.311
Hyperlipidaemia	6 (54.5%)	7 (77.8%)	0.272
Diabetes mellitus	2 (18.2%)	2 (22.2%)	0.625
Current smoker	7 (63.6%)	6 (66.7%)	0.630
Persistent or permanent atrial fibrillation	1 (9.1%)	0	0.550
Previous treatment, n (%)			
Aspirin	0	1 (11.1%)	0.450
Beta-blocker	0	1 (11.1%)	0.450
Statin	2 (18.2%)	1 (11.1%)	0.579
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker	1 (9.1%)	2 (22.2%)	0.421
Clinical characteristics			
At least 2 angina episodes in the last 24 h, n (%)	3 (27.3%)	1 (11.2%)	0.375
Killip–Kimball class, n (%)			
I	6 (54.4%)	8 (88.9%)	
II	1 (9.1%)	1 (11.1%)	
III	0	0	
IV	4 (36.4%)	0	
Killip–Kimball > 1	5 (45.5%)	1 (11.1%)	0.119
ECG characteristics			
Anterior STEMI, n (%)	7 (63.6%)	4 (44.4%)	0.342
Atrial fibrillation on first ECG, n (%)	3 (27.3%)	0	0.145
Echocardiography			
LVEF after PCI, %, median (IQR)	42 (40–55)	56 (52–61)	0.003
Culprit lesion, n (%)			
Left anterior descending artery	5 (45.5%)	3 (33.3%)	0.465
Circumflex artery	0	2 (22.2%)	0.189
Right coronary artery	5 (45.5%)	4 (44.4%)	0.658
Left main coronary artery	1 (9.1%)	0	0.550
Multivessel disease, n (%)	7 (63.6%)	3 (33.3%)	0.185
Primary percutaneous coronary intervention, n (%)	10 (90.9%)	9 (100%)	0.550
Complete revascularization, n (%)	5 (45.5%)	5 (55.6%)	0.500
Timing of procedure			
Symptoms onset to first medical contact, minutes, median (IQR)	18 (10–25)	45 (27–170)	0.053
Symptoms onset to PPCI, minutes, median (IQR)	135 (107–208)	144 (113–261)	0.543
Symptoms onset to PPCI < 120 min, n (%)	7 (63.6%)	7 (77.8%)	0.426
Clinical events during hospitalization, n (%)			
Recurrent ischemic event	1 (9.1%)	0	0.550
Atrial fibrillation or flutter	2 (18.2%)	1 (11.1%)	0.579
Sustained ventricular tachycardia	1 (9.1%)	0	0.550
Post-anoxic encephalopathy	7 (63.6%)	0	0.004
Intrahospital mortality	5 (45.5%)	0	0.030

Table 1. Clinical characteristics of PVF and non-PVF STEMI patients.

Inflammation proteomic analysis. The inflammatory proteomic profiles of non-PVF and PVF patients were analysed using the Olink Inflammation panel, based on Proximity Extension Assay technology. This multiplex immunoassay enables analysis of 92 inflammation-related proteins^{26,27}. Non-PVF patients ($n=7$), PVF patients ($n=7$), and healthy subjects ($n=5$) were analysed using the Olink Inflammation panel.

Statistical analysis. Summary data were represented by mean and standard error of the mean (SEM), or by median and interquartile range (IQR) depending on the data normality. The D'Agostino and Pearson test was used to evaluate the normality of data. Two-groups comparisons were performed using the unpaired t-test or Mann Whitney test, and three-groups comparisons were performed using Kruskal–Wallis test or ANOVA, depending on the data normality. Fisher's exact test was used when required. Statistical significance was assumed

when P was <0.05 . Statistical analyses were performed using Prism 9 for macOS version 9.0.2 (134) and 9.3.1 (350).

Results

Circulating virome. The virome capture sequencing platform VirCapSeq-VERT was used to target viral taxa in human blood samples from non-PVF patients ($n=9$) and PVF patients ($n=11$). The capture results were sequenced using Illumina HiSeq/NovaSeq. Human and bacterial reads were removed from the sequencing files, and the remaining reads ranged from 148–543 k pairs of reads per sample (Supplementary Table 1). Along all reads and samples, we found good quality per base position. However, we detected a high amount of PCR duplicates, due to the amplification and enrichment protocol (Supplementary Table 2). We also identified and removed common sequencing adapters. Details in the statistics regarding the trimming process for each sample are shown in Supplementary Table 3. The host depleted trimmed reads were assembled using SPAdes software to generate longer sequences, and for an additional and improved homology search (Supplementary Table 4). All viral reference genomes available in GenBank NCBI database were used to create a BLAST database, which was used for the homology search, with the generated assembled host depleted trimmed reads as input. We observed a total of 51 different genome entries (Table 2).

The identified genome entries were then used to create an alignment index, to map the reads corresponding to their exact position in the reference genomes. Nearly half of the reads did not map to retrieved viral sequences, likely because the host depleted reads may have contained archaea, yeast, or unclassified taxon reads. These results correspond with the low number of reads identified as viral (Supplementary Table 1). Supplementary Tables 5 and 6 summarize the length of each reference sequence, and the percent of base pairs covered (%), in non-PVF and PVF patients. Six genome entries found in the homology search did not generate reads mapping, since the better sensitivity of the mapping enabled more confident placing of a read compared to with BLAST.

Alpha diversity. We further assessed alpha diversity to determine the diversity and to enable comparisons of the type and quantity of virus species between non-PVF and PVF patients. Alpha diversity is a statistic used in this kind of sample, in which reads reflect the abundance of each of the identified operational taxonomical units (OTUs). Richness and diversity are alpha diversity metrics.

As a result, species richness did not significantly differ between non-PVF patients and PVF patients (26.44 ± 2.69 vs. 20.45 ± 2.39 ; $P=0.112$) (Fig. 1A). PVF and non-PVF patients also did not significantly differ in other richness indexes, such as the Chao1 Richness Estimate (28.23 ± 2.63 vs. 21.93 ± 2.54 ; $P=0.105$) (Fig. 1B) and Abundance Coverage Estimator (ACE) index (29.02 ± 2.69 vs. 22.00 ± 2.44 ; $P=0.069$) (Fig. 1C). We also used a simple linear regression model to explore whether the species richness correlated with the number of raw read pairs sequenced. We identified a slight correlation between the number of raw read pairs sequenced and the observed richness ($R^2=0.14$; $P=0.099$) (Fig. 1D), Chao1 ($R^2=0.13$; $P=0.113$) (Fig. 1E), and ACE index ($R^2=0.20$; $P=0.049$) (Fig. 1F). Concerning the species diversity, we found no significant differences between non-PVF and PVF patients using Shannon's Diversity Index (0.614 ± 0.044 vs. 0.552 ± 0.018 ; $P=0.252$) (Fig. 2A), the Simpson Index (0.239 ± 0.019 vs. 0.212 ± 0.006 ; $P=0.456$) (Fig. 2B), or the Inverse Simpson Index (1.322 ± 0.036 vs. 1.271 ± 0.011 ; $P=0.423$) (Fig. 2C).

Frequent sequences. In addition, due to species richness of viruses did not significantly differ between non-PVF and PVF patients, we explored whether specific virus families were differentially expressed. Supplementary Table 7 summarizes the top 10 OTUs. The predominant OTU was *Human endogenous retrovirus K113* (NC_022518.1) (Fig. 3A), and its frequency did not significantly differ between non-PVF and PVF patients (0.869 ± 0.012 vs. 0.885 ± 0.004 ; $P=0.381$).

Among the most frequent OTUs, the genus most commonly found was *Lymphocryptovirus* (Fig. 3A), belonging to the *Herpesviridae* family. In particular, we detected the complete genomes of three viruses of this family—NC_007605.1, NC_009334.1, and NC006146.1—corresponding to *Human gammaherpesvirus 4* (Epstein–Barr virus), *Human herpesvirus 4 type 2* (Epstein–Barr virus type 2), and *Macacine gammaherpesvirus 4* (Rhesus lymphocryptovirus), respectively (Table 2).

Non-PVF and PVF patients only significantly differed in the frequencies of *Human herpesvirus 4 type 2* and *Macacine gammaherpesvirus 4*. As shown in Fig. 4A, *Human herpesvirus 4 type 2* (NC_009334.1) was significantly more common in non-PVF patients than in PVF patients (0.011 ± 0.000 vs. 0.0004 ± 0.000 ; $P=0.042$), while *Macacine gammaherpesvirus 4* (NC_006146.1) was significantly less frequent in non-PVF patients than in PVF patients (0.009 ± 0.000 vs. 0.011 ± 0.000 ; $P=0.024$) (Fig. 4B). Non-PVF and PVF patients did not significantly differ in the frequency of *Human gammaherpesvirus 4* (NC_007605.1) (0.0045 ± 0.000 vs. 0.0042 ± 0.000 ; $P=0.939$) (Fig. 4C). *Human gammaherpesvirus 4* (NC_007605.1) results were also validated by RT-PCR and ELISA.

Human gammaherpesvirus 4 (NC_007605.1) viral load of 15 patients was evaluated by RT-PCR. Viral load was detected in 13 patients and no significant differences were observed between non-PVF and PVF patients (2147 ± 887.2 vs. 1113 ± 683.6 UI/mL; $P=0.731$) (Fig. 5A).

IgG-class antibodies to Epstein–Barr nuclear antigen were detected in 94.8% of the analyzed population. Similar to the non-significant differences found in *Human gammaherpesvirus 4* (NC_007605.1) frequencies between non-PVF and PVF patients by sequencing, IgG-class antibody detection levels did not significantly differ between non-PVF and PVF patients (31.42 ± 1.121 vs. 33.40 ± 1.125 Units; $P=0.196$) (Fig. 5B).

Supplementary Table 8 details the relative frequencies of the rest of the identified OTUs. Among the less common OTUs, the *Alphatorquevirus* genus (Fig. 3B), belonging to the *Anelloviridae* family, was most prominently represented, as we identified the complete genome or specific genes of up to 27 *Torque teno virus*, also referred to as transfusion transmitted viruses or TTVs. PVF and non-PVF patients showed significantly different

www.nature.com/scientificreports/

NucGenbank	Name	RefSeq	taxID	Family	Genus	Species
NC_043061.1	Equid gammaherpesvirus 7	GCF_002814995.1	291612	Herpesviridae	Gammaherpesvirinae_unclassified	Equid gammaherpesvirus 7
NC_007605.1	Human gammaherpesvirus 4	GCF_002402265.1	10376	Herpesviridae	Lymphocryptovirus	Human gammaherpesvirus 4
NC_009334.1	Human gammaherpesvirus 4	GCF_000872045.1	12509	Herpesviridae	Lymphocryptovirus	Human gammaherpesvirus 4
NC_006146.1	Macacine gammaherpesvirus 4	GCF_000846585.1	45455	Herpesviridae	Lymphocryptovirus	Macacine gammaherpesvirus 4
NC_038859.1	Panine gammaherpesvirus 1	GCF_002985915.1	159602	Herpesviridae	Lymphocryptovirus	Panine gammaherpesvirus 1
NC_043058.1	Papiine gammaherpesvirus 1	GCF_002814855.1	106332	Herpesviridae	Lymphocryptovirus	Papiine gammaherpesvirus 1
NC_038860.1	Pongine gammaherpesvirus 2	GCF_002985945.1	159603	Herpesviridae	Lymphocryptovirus	Pongine gammaherpesvirus 2
NC_015049.1	Cricetid gammaherpesvirus 2	GCF_000892215.1	1605972	Herpesviridae	Rhinolophiviruses	Cricetid gammaherpesvirus 2
NC_009333.1	Human gammaherpesvirus 8	GCF_000838265.1	37296	Herpesviridae	Rhinolophiviruses	Human gammaherpesvirus 8
NC_001716.2	Human betaherpesvirus 7	GCF_000848125.1	10372	Herpesviridae	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 7
NC_007822.1	Escherichia virus WA45	GCF_002618845.1	338105	Microviridae	Alphatrevirus	Escherichia virus WA45
NC_007856.1	Escherichia virus G4	GCF_000867085.1	489829	Microviridae	Gequatrovirus	Escherichia virus G4
NC_007825.1	Escherichia virus ID52	GCF_002614425.1	338108	Microviridae	Gequatrovirus	Escherichia virus ID52 Escherichia phage ID52
NC_007817.1	Escherichia virus Talmos	GCF_000864545.1	511969	Microviridae	Gequatrovirus	Escherichia virus Talmos Escherichia phageID2 Moscow/ID/2001
NC_001420.2	Coliphage	GCF_000840785.1	10843	Microviridae	Gequatrovirus	Escherichia virus G4
NC_001422.1	Escherichia virus phiX174	GCF_000819615.1	10847	Microviridae	Sinsheimervirus	Escherichia virus phiX174
NC_022518.1	Human endogenous retrovirus K113	GCF_000913595.1	166122	Retroviridae	Human endogenous retroviruses	Human endogenous retrovirus K
NC_032111.1	BeAn 58058 virus	GCF_001907825.1	67082	Poxviridae	Chordopoxvirinae_unclassified	BeAn 58058 virus
NC_008168.1	Choristoneura fumiferana granulovirus	GCF_000869805.1	56947	Baculoviridae	Baculovirus	Choristoneura fumiferana granulovirus
NC_026663.1	Simian Torque teno virus 30	GCF_000959655.1	1619218	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Simian Torque teno virus 30
NC_026662.1	Simian Torque teno virus 31	GCF_000954935.1	1619219	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Simian Torque teno virus 31
NC_026664.1	Simian Torque teno virus 32	GCF_000959695.1	1619220	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Simian Torque teno virus 32
NC_026764.1	Simian Torque teno virus 33	GCF_000969135.1	1629656	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Simian Torque teno virus 33
NC_026765.1	Simian Torque teno virus 34	GCF_000969075.1	1629657	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Simian torque teno virus 34
NC_015783.1	Torque teno virus	GCF_000893775.1	68887	Anelloviridae	Alphatorquevirus_unclassified	Torque teno virus
NC_002076.2	Torque teno virus 1	GCF_000857545.1	687340	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 1
NC_014076.1	Torque teno virus 10	GCF_000887255.1	687349	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 10
NC_038338.1	Torque teno virus 11	GCF_002818275.1	687350	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 11
NC_014075.1	Torque teno virus 12	GCF_000889775.1	687351	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 12
NC_038339.1	Torque teno virus 13	GCF_002818305.1	687352	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 13
NC_014096.1	Torque teno virus 15	GCF_000889875.1	687354	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 15
NC_014091.1	Torque teno virus 16	GCF_000889855.1	687355	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 16
NC_043413.1	Torque teno virus 17	GCF_002986165.1	687356	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 17
NC_014078.1	Torque teno virus 19	GCF_000888235.1	687358	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 19
NC_038340.1	Torque teno virus 20	GCF_002818335.1	687359	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 20
NC_038341.1	Torque teno virus 21	GCF_002818355.1	687360	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 21
NC_043415.1	Torque teno virus 22	GCF_002986205.1	687361	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 22
NC_038342.1	Torque teno virus 23	GCF_002818385.1	687362	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 23
NC_038343.1	Torque teno virus 24	GCF_002818405.1	687363	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 24
NC_014079.1	Torque teno virus 26	GCF_000889795.1	687365	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 26
NC_014074.1	Torque teno virus 27	GCF_000888215.1	687366	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 27
NC_014073.1	Torque teno virus 28	GCF_000888895.1	687367	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 28
NC_038344.1	Torque teno virus 29	GCF_002818425.1	687368	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 29
NC_014081.1	Torque teno virus 3	GCF_000888935.1	687342	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 3
NC_014069.1	Torque teno virus 4	GCF_000886355.1	687343	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 4
NC_038336.1	Torque teno virus 5	GCF_002818195.1	687344	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 5
NC_014094.1	Torque teno virus 6	GCF_000888995.1	687345	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 6
NC_014080.1	Torque teno virus 7	GCF_000887275.1	687346	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 7
NC_014084.1	Torque teno virus 8	GCF_000887295.1	687347	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 8
NC_038337.1	Torque teno virus 9	GCF_002818245.1	687348	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 9
NC_043414.1	Torque teno virus 18	GCF_002986195.1	687357	Anelloviridae	Alphatorquevirus	Torque teno virus 18

Table 2. Taxonomic information of the sequence identified.

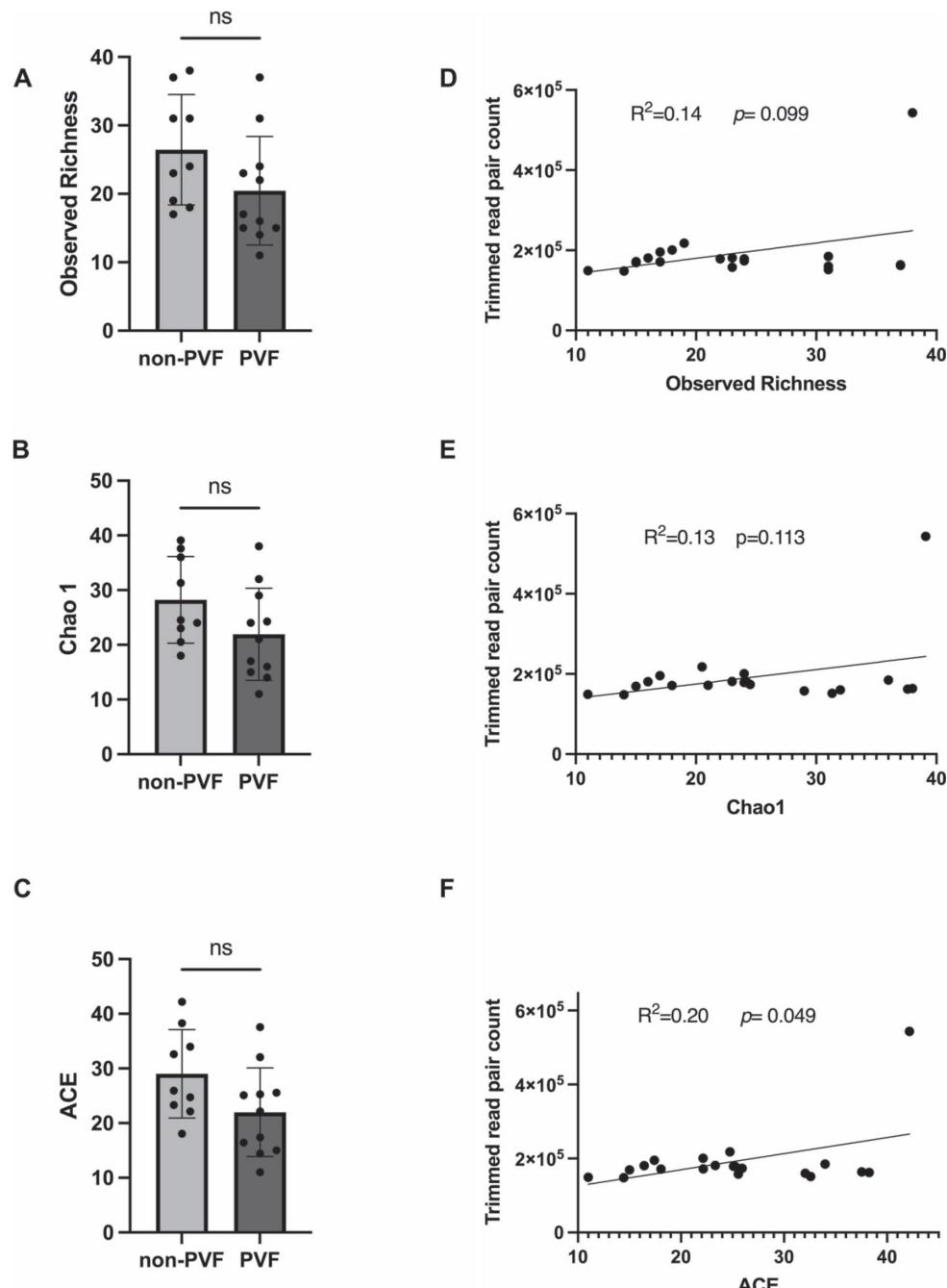


Figure 1. Species richness alpha diversity. (A–C) Species richness represented by the following metrics: (A) Observed richness values, (B) Chao1 Richness Estimate (Chao1), and (C) Abundance Coverage Estimator (ACE). (D–F) Simple linear regression model between the number of sequenced raw read pairs and (D) observed richness, (E) Chao 1, and (F) ACE.

www.nature.com/scientificreports/

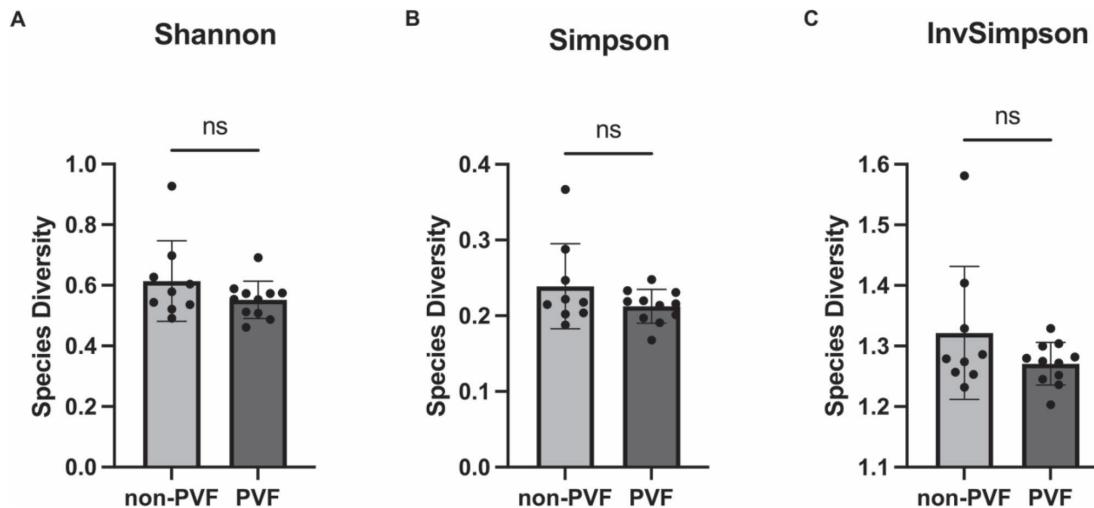


Figure 2. Species diversity alpha diversity. Species diversity represented by (A) Shannon's Diversity Index, (B) the Simpson Index, and (C) the Inverse Simpson Index.

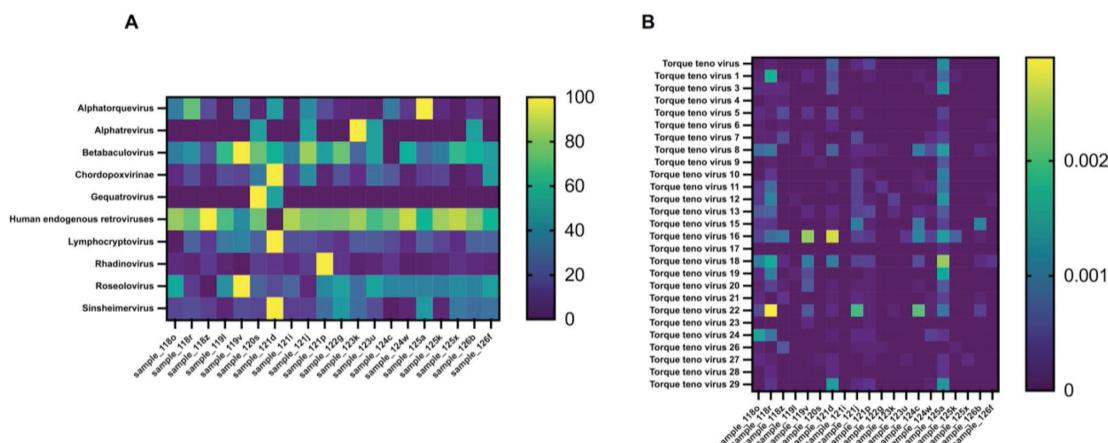


Figure 3. Heatmap representations of (A) the most frequent OTUs at genus level normalized by *Human endogenous retrovirus K113* (NC_022518.1) frequency and (B) the frequencies of the 27 *Torque teno virus* identified. Prism 9 for macOS version 9.3.1 (350).

frequencies of *Torque teno virus* 18 (NC_043414.1) and *Torque teno virus* 8 (NC_014084.1). The relative frequency of *Torque teno virus* 18 was significantly higher in non-PVF patients than in PVF patients (0.00058 ± 0.0002 vs. 0.00013 ± 0.00006 ; $P=0.0297$) (Fig. 4D). Similarly, the relative frequency of *Torque teno virus* 8 was significantly increased in non-PVF patients compared to PVF patients (0.00038 ± 0.00011 vs. 0.00004 ± 0.00003 ; $P=0.0097$) (Fig. 4E).

Systemic inflammation. The inflammatory proteomic profile was analysed using the Olink Inflammation panel (Supplementary Table 9). Our results did not show that PVF and non-PVF patients significantly differed in any of the analysed inflammatory-related proteins (Table 3). Indeed, 53 of the 92 analysed proteins showed no differences between any of the studied groups (Supplementary Figs. 1, 2, 3 and 4). On the other hand, 16 of the 92 proteins significantly differed between healthy subjects versus both non-PVF and PVF patients (Supplementary Fig. 5). No differences were found between non-PVF and PVF patients; however, some proteins significantly differed between the healthy control group and one of the AMI groups. Compared to healthy subjects, PVF patients showed significantly higher circulating levels of CUB domain containing protein 1 (CDCP1) ($P=0.0364$) (Fig. 6A) and Interleukin-18 receptor 1 (IL18-R1) ($P=0.0488$) (Fig. 6B).

Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), C-C motif chemokine 4 (CCL4), Tumor necrosis factor receptor superfamily member 9 (TNFRSF-9), Interleukin-10 (IL-10), Chemokine (C-C motif) ligand 19 (CCL19),

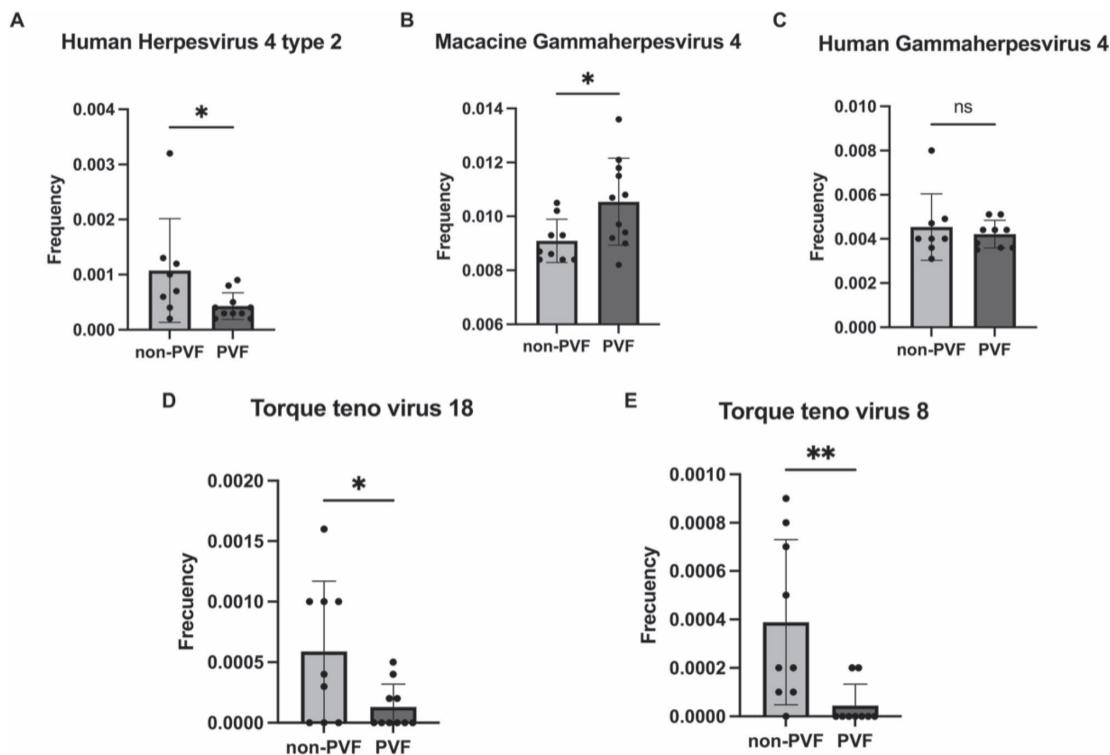


Figure 4. Relative frequency of (A) *Human herpesvirus 4 type 2* (NC_009334.1), (B) *Macacine gammaherpesvirus 4* (NC_006146.1), (C) *Human gammaherpesvirus 4* (NC_007605.1), (D) *Torque teno virus 18* and (NC_043414.1), and (E) *Torque Teno virus 8* (NC_014084.1).

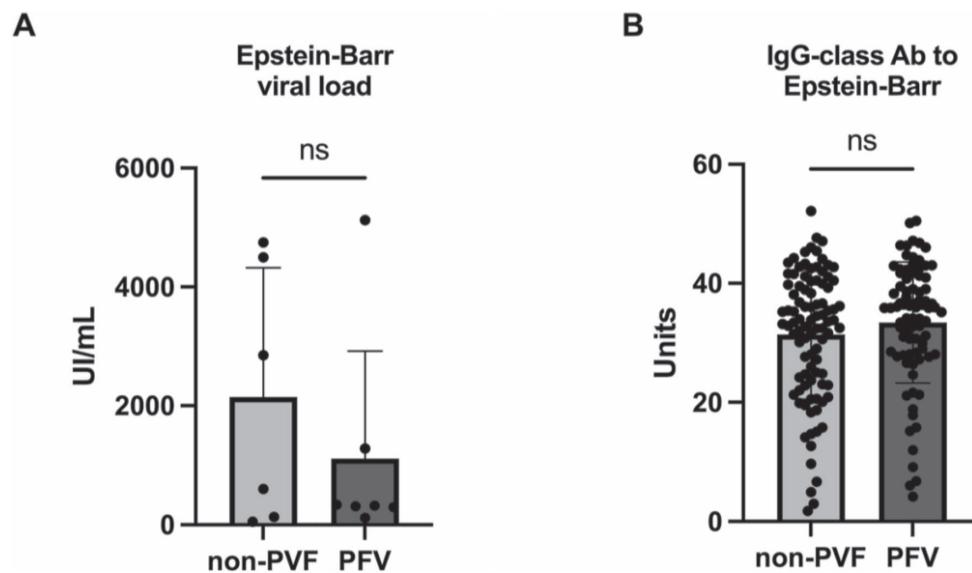


Figure 5. (A) Epstein–Barr viral load (UI/mL) and (B) IgG-class antibodies to Epstein–Barr nuclear antigen levels (units) in non-PVF patients and PVF patients.

www.nature.com/scientificreports/

	Control	non-PVF	PVF		Control	non-PVF	PVF
CDCP1	4.69±0.60	7.15±0.80	8.79±1.34	IL10RB	68.41±7.43	84.77±9.01	78.31±3.71
IL8	26.30±3.36	99.22±11.69	109.1±13.94	IL18R1	245.7±21.28	373.5±20.01	413.8±63.71
VEGFA	1898±239.40	2239±171.1	1861±151.1	PDL1	41.86±6.62	47.13±3.89	38.75±2.48
CD8A	832.40±265.80	451.2±66.89	598.6±115.5	CXCL5	1919±742	3756±1186	3857±908
MCP3	3.58±0.31	21.31±3.18	15.01±2.01	TRANCE	22.83±3.92	10.97±0.73	8.79±0.72
GDNF	4.11±0.38	1.86±0.37	1.76±0.28	HGF	296.5±41.88	231.7±12.98	677.4±203.2
CD244	68.93±6.30	62.25±12.45	63.34±2.81	IL12B	54.03±5.58	54.54±12.94	48.14±10.19
IL7	3.06±0.57	1.87±0.17	1.94±0.15	MMP10	442.6±112.3	931.2±153.9	799.8±171.6
OPG	1148±80.38	1271±92.98	1496±275.6	IL10	10.95±1.33	23.48±3.89	18.34±1.14
LAP TGFbeta1	65.40±7.80	90.92±15.1	80.97±9.54	TNF	5.43±0.45	5.93±1.02	5.99±1.33
uPA	961.70±93.32	698.3±63.69	748.3±78.62	CCL23	1286±82.81	1829±218.6	2080±331.8
IL6	3.48±0.58	34.48±3.13	37.08±10.22	CD5	41.45±3.77	46.65±3.28	39.92±1.75
IL17C	6.25±1.17	7.56±2.41	10.96±4.86	CCL3	36.42±3.64	66.64±11.59	51.1±6.46
MCP1	2521±157.20	6408±1724	3771±581.9	Flt3L	555.4±52.14	286.4±35.88	247.6±21.49
IL17A	3.72±1.34	2.74±0.51	2.304±0.39	CXCL6	284.6±86.37	430.2±38.51	489±35.34
CXCL11	164.7±25.89	911.2±93.37	866.3±66.89	CXCL10	791±187.2	469.4±58.07	420.7±65.33
AXIN1	35.7±7.77	8.99±2.74	5.37±0.98	4EBP1	632.1±150.8	131.6±43.74	404.7±174.6
TRAIL	202±20.69	106.1±13.91	95.39±9.25	SIRT2	44.72±17.29	24.32±6.24	15.30±3.48
CXCL9	93.99±7.32	162.3±24.21	171.5±24.54	CCL28	3.89±0.36	3.09±0.303	3.019±0.25
CST5	90.25±17.83	129.6±31.99	102.3±18.42	DNER	388.9±13.48	366.5±25.61	381.9±15.06
OSM	30.11±5.66	19.79±1.96	17.74±2.78	ENRAGE	4.96±0.51	18.07±1.46	18.13±4.77
CXCL1	863.6±315.90	1056±226.7	1137±113.3	CD40	3126±361.80	3528±701.7	2548±164.3
CCL4	46.48±4.90	83.61±10.38	66.94±8.35	IFNgamma	112.3±21	48.86±12.09	70.59±25.32
CD6	60.99±6.57	43.34±5.53	49.95±6.49	FGF19	609.4±118.1	513.3±105.1	290.2±52.22
SCF	640.10±73.65	664.8±111.8	612.4±78.06	LIF	0.96±0	1.29±0.16	1.29±0.09
IL18	447.7±65.92	489.1±62.24	422.8±30.51	MCP2	349.9±47.23	298.5±37.01	375.3±51.28
SLAMF1	3.81±0.50	4.54±0.57	3.5±0.25	CASP8	4.97±0.71	7.09±1.28	5.89±0.36
TGFalpha	6.19±0.44	7.83±0.77	7.92±1.41	CCL25	86.89±6.94	63.32±5.83	77.15±11.5
MCP4	16,253±3264	81,152±19,819	50,896±3428	CX3CL1	14.37±2.56	26.04±3.69	22.64±2.91
CCL11	230.40±24.26	481.4±33.95	381.5±24.58	TNFRSF9	81.7±7.30	138.1±16.04	90.95±6.88
TNFSF14	19.30±2.67	28.12±7.01	21.84±3.30	NT3	4.14±0.33	1.51±0.02	2.10±0.32
FGF23	3.12±0.16	3.61±0.51	3.58±0.49	TWEAK	459.6±22.5	313.9±14.53	265.8±30.13
FGF5	1.86±0.06	1.74±0.07	1.70±0.11	CCL20	220.4±57.35	328.5±72.55	214.7±49.73
MMPI	12,364±2748	16,107±3805	16,403±5581	ST1A1	8.048±2.26	17.51±4.81	6.23±1.07
LIFR	13.83±1.64	18.22±1.59	17.35±0.96	STAMBp	74.1±29.24	31.81±8.30	23.75±4.36
FGF21	59.42±18.94	60.01±13.57	153.9±55.97	ADA	46.35±7.53	37.58±2.41	38.06±6.38
CCL19	660.8±123	188.4±25.76	387.9±93.94	TNFB	22.2±1.57	14.86±2.21	12.72±1.56
IL15RA	2.02±0.11	2.19±0.25	2.02±0.14	CSF1	1009±106.9	1506±86.57	1404±81.83

Table 3. Inflammatory-related protein values in healthy subjects and non-PVF and PVF patients.

and Neurotrophin-3 (NT-3) each showed a different expression profile between healthy subjects and non-PVF patients, but did not exhibit significant differences when compared with PVF patients. MCP1 ($P=0.0221$) (Fig. 6C), CCL4 ($P=0.0281$) (Fig. 6D), IL-10 ($P=0.0279$) (Fig. 6E), and TNFRSF9 ($P=0.0499$) (Fig. 6F) levels were significantly promoted in non-PVF patients in comparison with the control groups. Conversely, NT-3 ($P=0.0092$) (Fig. 6G) and CCL19 ($P=0.0093$) (Fig. 6H) levels were significantly lower in non-PVF patients compared with healthy subjects.

Discussion

Primary ventricular fibrillation (PVF) is among the leading causes of prehospital sudden cardiac death. It is presently unknown what factors increase the probability of PVF development during acute ischemia, complicating the identification of PVF predictors. We thus aimed to evaluate possible PVF predictors or triggers, including the complete DNA virome and the inflammatory proteome in PPCI-treated STEMI patients.

A growing number of viruses have been determined to be associated with inflammatory cardiomyopathy. Previous data suggest that viral exposure could increase PVF susceptibility, although this has not been conclusively proven. In this context, Andréoletti et al. identified coxsackievirus B infection in post-mortem endomyocardial tissue of patients who died suddenly due to AMI¹⁰. Additionally, the AGNES (Arrhythmia Genetics in the NETHerlandS) study showed that PVF during first STEMI was most significantly associated with SNP rs2824292 at

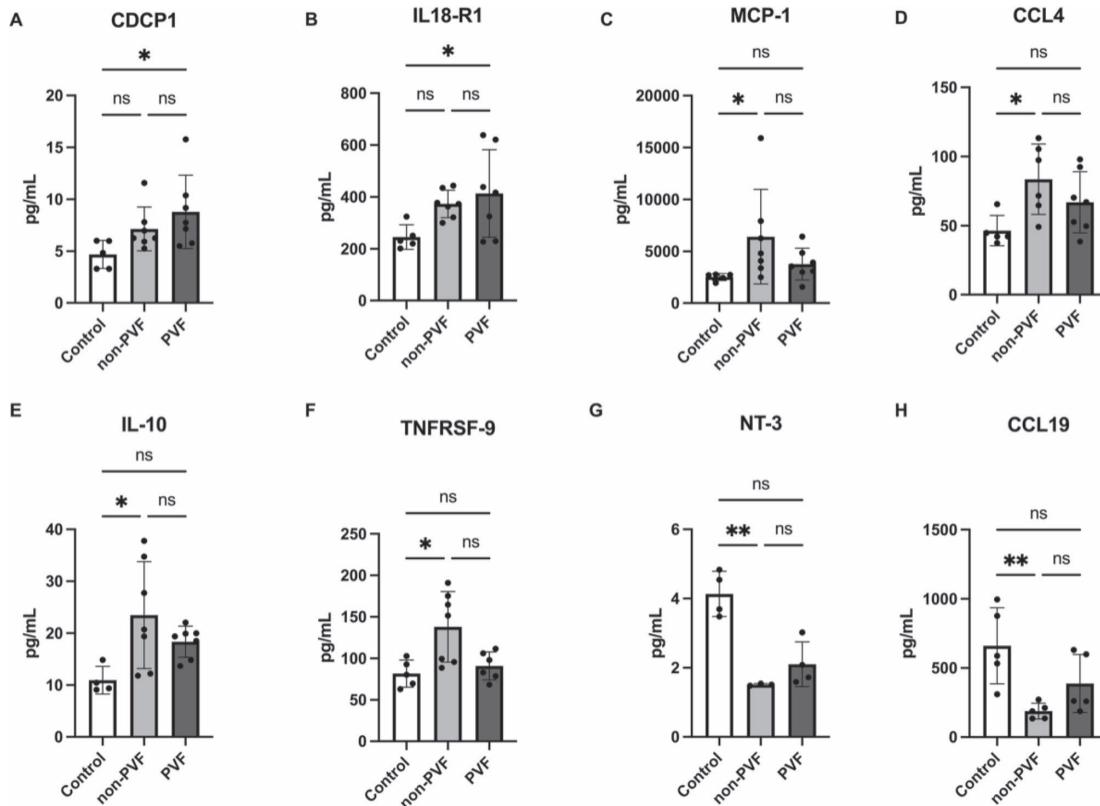


Figure 6. Protein levels (pg/mL) of (A) CUB domain containing protein 1 (CDCP1), (B) Interleukin-1 receptor 1 (IL18-R1), (C) Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), (D) C-C motif chemokine 4 (CCL4), (E) Interleukin 10 (IL-10), (F) Tumor necrosis factor receptor superfamily member 9 (TNFRSF-9), (G) Neurotrophin-3 (NT-3), and (H) C-C motif chemokine 19 (CCL19) in healthy subjects, non-PVF patients, and PVF patients. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

chromosome 21q21, where the *CXADR* gene is found. *CXADR* encodes the coxsackie and adenovirus receptor protein, which has been implicated in myocarditis²⁸, dilated cardiomyopathy²⁸, and ventricular conduction and arrhythmia vulnerability²⁹. However, this association was not replicated in at least two additional studies^{30,31}. Extreme influenza epidemics are also reportedly associated with out-of-hospital cardiac arrest⁸. However, no other relationships have been found between PVF occurrence and enterovirus or influenza exposure⁹.

The present pilot study is the first to include a circulating virome analysis of all DNA viruses that infect vertebrates. Our findings indicate that non-PVF and PVF patients significantly differed only in the levels of *Macacine gammaherpesvirus 4* (Rhesus lymphocryptovirus), *Human herpesvirus 4 type 2* (Epstein–Barr virus type 2), and *Torque teno viruses 8 and 18* (transfusion transmitted viruses).

Gamma-herpesvirinae family viruses are lymphotropic viruses that infect lymphoid cells. Epstein–Barr virus (EBV) is a highly ubiquitous herpesvirus which asymptotically infect over 90% of the population³². Once infected, EBV persists in B-cells for life and could be reactivated in immunosuppression cases³³. In terms of the heart, EBV reportedly induces severe infection of T-cells in the myocardium of patients with ongoing myopericarditis^{34,35}, as well as in abdominal or coronary aneurysms^{36,37}. EBV infection may also influence the development of atherosclerosis³⁸. Here we identified EBV (*Human gammaherpesvirus 4*) and EBV type 2 (*Human herpesvirus 4 type 2*). The relative frequency of EBV did not significantly differ between non-PVF and PVF patients. Along this line, we did not find significant differences in the viral load or in the IgG-class antibodies to EBV between non-PVF and PVF patients measured by RT-PCR and ELISA, respectively. On the other hand, the EBV type 2 frequency was significantly higher in non-PVF patients than in PVF patients, and is thus not a risk factor for second-hit ischaemia-driven cardiac arrest. Any of the patients analysed took immunosuppressive treatment or had any malignancy.

Furthermore, Torque teno viruses (TTVs) are small DNA viruses that have been detected in many mammalian hosts, and whose prevalence in humans is > 90%³⁹. It is not clear that TTVs act as primary pathogens, and it appears that TTVs usually establish chronic infections without causing pathology. It has been suggested that TTVs could be used as markers of viral environmental contamination, since TTVs are potential contaminants

www.nature.com/scientificreports/

in water sources⁴⁰ and hospitals⁴¹, including in the blood supply⁴². This may explain why we detected 27 species of TTVs in the presented study. Remarkably, among 20 human samples, only 1 tested negative for all detected TTV species. Although they are not among the 10 most frequent relative entries, TTV-8 and TTV-18 were the most frequently detected TTVs, and their frequencies significantly differed between non-PVF and PVF patients. However, the relative frequencies of TTV-8 and TTV-18 were significantly higher in non-PVF patients than in PVF patients, and thus do not provide information to predict sudden cardiac arrest. Takeuchi et al. detected one TTV sequence read in a patient with acute myocarditis, but could not establish it as a potential pathogen of myocarditis⁴³. Both our results and Takeuchi's findings support the widespread idea that TTVs are unlikely to act as primary pathogens.

The second objective of this study was to examine the systemic inflammatory response, which is known to play important roles in the pathophysiology of acute coronary syndrome and atherosclerosis. Notably, in recent years, its involvement in SCD has also been studied, although attempts to find predictive biomarkers have yielded inconclusive results⁴⁴. The Physicians' Health Study showed that C-reactive protein (CRP) levels are an independent risk factor for SCD (OR, 2.78; 95% CI, 1.35–5.72)⁴⁵. In contrast, the Nurses' Health Study did not confirm any significant correlation between SCD and highly sensitive CRP⁴⁶. Among healthy European middle-aged men who participated in the PRIME Study, higher IL-6 was a strong predictor of sudden death, with an OR of 3.06 (95% CI, 1.20–7.81)¹¹, but CRP was not shown to predict SCD, as in the Nurses' Health Study. Furthermore, our group identified growth differentiation factor 15 (GDF-15) as a predictor of mortality and CV morbidity⁴⁷, and Andersson et al. detected GDF-15 as a risk factor for sudden cardiac death in the acute phase of MI, with an OR of 1.47 (95% CI, 1.11–1.95)¹².

Our analyses revealed no significant differences between non-PVF and PVF patients for any of the analysed inflammatory-related proteins. We did identify differential protein expression between healthy subjects and STEMI patients (including both non-PVF and PVF patients) (Supplementary Fig. 5). Compared to healthy subjects, STEMI patients showed significantly higher levels of inflammatory proteins related to cell adhesion, chemotaxis, and cellular response to cytokine stimulus, and cell activation proteins involved in immune response, such as IL-6, IL-8 CXCL11, CCL11, MCP3, MCP4, and ENRAGE. The roles of IL-6 and IL-8 in AMI have been previously described^{48,49}. CCL11 has potent eosinophil chemoattractant activity, and is expressed by cardiac macrophages⁵⁰. Here we found that CCL11 levels were increased in STEMI patients compared to healthy subjects, thus confirming the previously observed association between CCL11 and myocardial infarction^{51,52}. MCP-3 plays an important role in cell recruitment to inflammatory sites, specifically, it has been described that MCP-3 recruits mesenchymal stem cells and improved cardiac remodeling⁵³. Mao et al., found that MCP-3 levels were decreased in patients with cardiac remodeling after AMI compared to MI and control groups; in addition, MCP-3 values were not differential between MI and healthy subjects⁵⁴. These results do not agree with what was found in our pilot study, so delving into the role that MCP-3 plays in STEMI patients would be interesting.

Although no differences were found between non-PVF and PVF patients, some proteins significantly differed between the healthy control group and one of the STEMI groups. For example, CDCP1 and IL18-R1 were significantly higher in PVF patients than in healthy subjects. Shia et al. conducted genome-wide association analyses, and identified variations in the DNA sequence that affect the expression of 3p21.31 (CDCP1), which were associated with myocardial infarction⁵⁵. Those authors did not specify whether the patients had PVF. In the other hand, Ponasenko et al. also found that a polymorphic variant of IL18R1 was associated with an increased risk of MI in CAD patients with coronary artery disease⁵⁶. Based on our results, it would be interesting to further examine into the studies related to CDCP1 or IL18-R1 and PVF. In contrast, MCP-1, CCL4, TNFRSF-9, and NT-3 showed different expression profiles in healthy subjects compared to non-PVF patients, but not compared with FVP patients. The association of some of them with cardiovascular disorders has already been previously described by other authors. MCP-1, which recruit circulating monocytes, plays a major role in the immunologic profile of ischaemia/reperfusion injury in the heart⁵⁷; CCL4 is directly involved in the atheroma plaque stabilization⁵⁸; and elevated NT-3 plasma levels are associated with an increased risk atrial fibrillation recurrence⁵⁹. However, there remains a need to elucidate potential key roles of these proteins in inflammatory process development in AMI; and they do not seem to be involved in PVF.

This study has several limitations. It was a pilot study with a limited sample size. Despite comprehensive examination of both the virome and the proteome, we did not identify any clear trend. The VirCapSeq-VERT panel can capture both DNA and RNA viruses; however, due to the storage conditions and available blood material, we cannot fully exclude the presence of undetected RNA viruses. In addition, we have not been able to make the correlation between the OTUs and the inflammatory protein levels because, although the population is the same, some samples were used to the virome screening study and others to the inflammation analyses. Lastly, to confirm the presence of a viral genome within the myocardium during the acute phase of STEMI, we would need to perform endomyocardial biopsies, which is ethically unacceptable.

In conclusion, our observations revealed no clear trend in associations between the circulating virome or inflammatory proteome and PVF in STEMI. Hence, there remains a critical need for new strategies to better elucidate the possible triggers of PVF, and to identify individuals at high risk of SCD.

Data availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 2 September 2021; Accepted: 5 May 2022

Published online: 12 May 2022

References

1. García-García, C. et al. Trends in short- and long-term ST-segment-elevation myocardial infarction prognosis over 3 decades: A Mediterranean population-based ST-segment-elevation myocardial infarction registry. *J. Am. Heart Assoc.* **9**, e017159 (2020).
2. Puymirat, E. et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* **308**, 998–1006 (2012).
3. García-García, C. et al. primary ventricular fibrillation in the primary percutaneous coronary intervention ST-segment elevation myocardial infarction era (from the 'Codi IAM' Multicenter Registry). *Am. J. Cardiol.* **122**, 529–536 (2018).
4. Bougouin, W. et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur. Heart J.* **35**, 116–122 (2014).
5. Kwong, J. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N. Engl. J. Med.* **378**, 345–353 (2018).
6. Warren-Gash, C., Smeeth, L., & Hayward, A. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: A systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **9**, 601–610 (2009).
7. Gerber, Y., Jacobsen, S., Killian, J., Weston, S. & Roger, V. Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 287–292 (2006).
8. Onozuka, D. & Hagiwara, A. Extreme influenza epidemics and out-of-hospital cardiac arrest. *Int. J. Cardiol.* **263**, 158–162 (2018).
9. Glinge, C. et al. Seasonality of ventricular fibrillation at first myocardial infarction and association with viral exposure. *PLoS One* **15**, e0226936 (2020).
10. Andréletti, L. et al. Active Coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 2207–2214 (2007).
11. Empana, J. et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: The PRIME study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **30**, 2047–2052 (2010).
12. Andersson, J., Fall, T., Delicano, R., Wennberg, P. & Jansson, J. GDF-15 is associated with sudden cardiac death due to incident myocardial infarction. *Resuscitation* **152**, 165–169 (2020).
13. García-García, C. et al. Growth differentiation factor-15 is a predictive biomarker in primary ventricular fibrillation: The RUTI-STEMI-PVF study. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* **9**, S161–S168 (2020).
14. Bosch, X., Curós, A., Argimon, J. & Al, E. Model of primary percutaneous intervention in Catalonia. *Rev. Esp. Cardiol.* **11**, C51–C60 (2011).
15. Regueiro, A. et al. Cost-effectiveness of a European ST-segment elevation myocardial infarction network: Results from the Catalan Codi Infart network. *BMJ Open* **5**, e009148 (2015).
16. Thygesen, K. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **33**, 2551–2567 (2012).
17. Ibañez, B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **39**, 119–177 (2018).
18. O’Gara, P. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Catheter Cardiovasc. Interv.* **82**, E1–E27 (2013).
19. Briese, T. et al. Virome capture sequencing enables sensitive viral diagnosis and comprehensive virome analysis. *MBio* **6**, e01491–e1515 (2015).
20. Zamani, N. et al. A universal genomic coordinate translator for comparative genomics. *BMC Bioinform.* **15**, 227 (2014).
21. FastQC A quality control tool for high throughput sequence data. Babraham Bioinformatics. <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
22. Bankevich, A. et al. SPAdes: A new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J. Comput. Biol.* **19**, 455–477 (2012).
23. Li, H. & Durbin, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* **25**, 1754–1760 (2009).
24. Li, H. et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* **25**, 2078–2079 (2009).
25. Ewels, P., Magnusson, M., Lundin, S. & Käller, M. MultiQC: Summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics* **32**, 3047–3048 (2016).
26. Assarsson, E. et al. Homogenous 96-plex PEA immunoassay exhibiting high sensitivity, specificity, and excellent scalability. *PLoS One* **9**, e95192 (2014).
27. Wallentin, L. et al. Plasma proteins associated with cardiovascular death in patients with chronic coronary heart disease: A retrospective study. *PLoS Med.* **18**, e1003513 (2021).
28. Bezzina, C. et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat. Genet.* **42**, 688–691 (2010).
29. Marsman, R. et al. Coxsackie and adenovirus receptor is a modifier of cardiac conduction and arrhythmia vulnerability in the setting of myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 549–559 (2014).
30. Bugert, P. et al. No evidence for an association between the rs2824292 variant at chromosome 21q21 and ventricular fibrillation during acute myocardial infarction in a German population. *Clin. Chem. Lab. Med.* **49**, 1237–1239 (2011).
31. Jabbari, R. et al. A common variant in SCN5A and the risk of ventricular fibrillation caused by first ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One* **12**, e0170193 (2017).
32. Young, L. S., Yap, L. F. & Murray, P. G. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nat. Rev. Cancer* **16**, 789–802 (2016).
33. Khan, G., Miyashita, E. M., Yang, B., Babcock, G. J. & Thorley-Lawson, D. A. Is EBV persistence in vivo a model for B cell homeostasis? *Immunity* **5**, 173–179 (1996).
34. Watanabe, M. et al. Acute Epstein-Barr related myocarditis: An unusual but life-threatening disease in an immunocompetent patient. *J. Cardiol. Cases* **21**, 137–140 (2019).
35. Farina, A. et al. Aborted sudden death from Epstein-Barr myocarditis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* **12**, 843–847 (2011).
36. Luo, C., Ko, W., Tsao, C., Yang, Y. & Su, I. Epstein-Barr virus-containing T-cell lymphoma and atherosclerotic abdominal aortic aneurysm in a young adult. *Hum. Pathol.* **30**, 1114–1117 (1999).
37. Kang, R., Tanaka, T., Ogasawara, Y. & Yoshimura, M. A rare complication of chronic active Epstein-Barr virus infection. *JACC Case Rep.* **2**, 756–759 (2020).
38. Rupprecht, H. et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* **104**, 25–31 (2001).
39. Tyagi, A. et al. Validation of SYBR Green based quantification assay for the detection of human Torque Teno virus titers from plasma. *Virol. J.* **10**, 191 (2013).
40. Ekundayo, T. Prevalence of emerging torque teno virus (TTV) in drinking water, natural waters and wastewater networks (DWN-WWS): A systematic review and meta-analysis of the viral pollution marker of faecal and anthropocentric contaminations. *Sci. Total Environ.* **771**, 145436 (2021).
41. D’Arcy, N., Cloutman-Green, E., Klein, N. & Spratt, D. Environmental viral contamination in a pediatric hospital outpatient waiting area: Implications for infection control. *Am. J. Infect. Control* **42**, 856–860 (2014).

www.nature.com/scientificreports/

42. Bernardin, F., Operksalski, E., Busch, M. & Delwart, E. Transfusion transmission of highly prevalent commensal human viruses. *Transfusion* **50**, 2474–2483 (2010).
43. Takeuchi, S. *et al.* Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J. Med. Virol.* **90**, 1814–1821 (2018).
44. Havmöller, R. & Chugh, S. Plasma biomarkers for prediction of sudden cardiac death: Another piece of the risk stratification puzzle?. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **5**, 237–243 (2012).
45. Albert, C., Ma, J., Rifai, N., Stampfer, M. & Ridker, P. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* **105**, 2595–2599 (2002).
46. Korngold, E. *et al.* Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation* **119**, 2868–2876 (2009).
47. Rueda, F. *et al.* Acute-phase dynamics and prognostic value of growth differentiation factor-15 in ST-elevation myocardial infarction. *Clin. Chem. Lab. Med.* **57**, 1093–1101 (2019).
48. Kristono, G. *et al.* An IL-6–IL-8 score derived from principal component analysis is predictive of adverse outcome in acute myocardial infarction. *Cytokine X* **2**, 100037 (2020).
49. Shetelig, C. *et al.* Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* **72**, 187–198 (2018).
50. Zweifel, M. *et al.* Eotaxin/CCL11 expression by infiltrating macrophages in rat heart transplants during ongoing acute rejection. *Exp. Mol. Pathol.* **87**, 127–132 (2009).
51. Zee, R. *et al.* Threonine for alanine substitution in the eotaxin (CCL11) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Atherosclerosis* **175**, 91–94 (2004).
52. Emanuele, E. *et al.* Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis* **186**, 140–145 (2006).
53. Schenk, S. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-3 is a myocardial mesenchymal stem cell homing factor. *Stem Cells* **25**, 245–251 (2007).
54. Mao, S. *et al.* In-depth proteomics approach reveals novel biomarkers of cardiac remodelling after myocardial infarction: An exploratory analysis. *J. Cell. Mol. Med.* **24**, 10042–10051 (2020).
55. Shia, W. *et al.* Genetic copy number variants in myocardial infarction patients with hyperlipidemia. *BMC Genomics* **12**(Suppl 3), S23 (2011).
56. Ponasenko AV, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Sinitksy MY, Barbarash OL. IL-18-family genes polymorphism is associated with the risk of myocardial infarction and IL18 concentration in patients with coronary artery disease. *Immunol. Investig.*, 1–15 (2021).
57. Niu, J. & Kolattukudy, P. E. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci. (Lond.)* **117**, 95–109 (2009).
58. Chang, T. T., Yang, H. Y., Chen, C. & Chen, J. W. CCL4 inhibition in atherosclerosis: Effects on plaque stability, endothelial cell adhesiveness, and macrophages activation. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1–19 (2020).
59. Charitakis, E., Karlsson, L. O., Papageorgiou, J. M., Walfridsson, U. & Carlhäll, C. J. Echocardiographic and biochemical factors predicting arrhythmia recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation—An observational study. *Front. Physiol.* **10**, 1215 (2019).

Acknowledgements

Bioinformatic data analysis was performed with assistance from the IGTP's High Content Genomics and Bioinformatics Unit.

Author contributions

T.O., E.R.-L., C.G.-G., C.G.-M. and A.B.-G. designed the work. T.O., C.G.-G., F.R., C.L., M.F., S.M., N.E.-O. and M.J.M. acquired data for the work by completing the RUTI-STEMI-PVF registry. E.R.-L., A.C. and C.G.-M. performed the virome and inflammatory proteome analysis. E.R.-L., A.C., S.R., C.G.-M. and A.B.-G. interpreted the results. T.O. and E.R.-L. drafted the article. A.B.-G. revised it critically for important intellectual content. All the authors have reviewed the manuscript and approved the final version to be published.

Funding

This work was supported in part by grants from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness-MICINN (SAF2017-84324-C2-1-R; PID2019-110137RB-I00), Instituto de Salud Carlos III (PI17/01487, PIC18/00014, ICI19/00039, PI18/00256, PI18/01227, ICI20/00135), Red de Terapia Celular-TerCel (RD16/0011/0006), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) projects as a part of the Plan Nacional de I+D+I, and it was co-funded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), AGAUR (2017-SGR-483, 2019PROD00122), Fundació Bancària 'La Caixa' (HR17-00627, CI20-00230), Sociedad Española de Cardiología, Societat Catalana de Cardiología and Institut Català de Salut (ICS).

Competing interests

AB-G has received honoraria for lecturing and/or advise from Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Vifor, Roche Diagnostics, Critical Diagnostics.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12075-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to T.O. or A.B.-G.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

www.nature.com/scientificreports/



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

Aquesta tesi doctoral es basa en el compendi de les 4 publicacions presentades, amb les quals s'intenta respondre els objectius plantejats en relació a l'estudi de la FVP, concretament l'anàlisi de la seva evolució als llarg dels últims anys i del seu pronòstic actual, així com de possibles factors predictors de cara a intentar millorar-ne la prevenció.

Tenint en compte els resultats de la primera publicació, podem confirmar que la mortalitat del IAMEST ha disminuït notablement durant les últimes 3 dècades al nostre medi gràcies als nous avenços terapèutics, coincidint amb l'evidència ja descrita¹¹⁻¹³. Concretament hem analitzat una cohort de 7589 pacients ingressats per IAMEST des del 1989 fins al 2017, identificant una reducció del 40% de la letalitat a 28 dies, així com una reducció del 25% de la mortalitat a 1 any, al llarg de les últimes 3 dècades. De la mateixa manera, la prevalença de la majoria de les principals complicacions de l'IAMEST ha disminuït un 50% aproximadament durant els últims anys, exceptuant de forma més remarcable la prevalença de la FVP que segueix mantenint-se estable al voltant del 7%, la qual cosa suposa un repte terapèutic encara no resolt.

Amb la idea de determinar el pronòstic actual de la FVP a Catalunya, es presenta la segona publicació. Es tracta del registre contemporani més gran de pacients amb FVP a l'era de l'angioplàstia primària com a tractament d'elecció del IAMEST, el qual inclou 10.965 pacients atesos per la xarxa del Codi IAM des del 2010 fins al 2014. La prevalença de FV dins les primeres 24 hores d'evolució del IAMEST va resultar del 8.7%, essent pre-hospitalària en un 75% dels casos. Els pacients amb FVP van tenir uns temps de dolor-reperfusió més curts, però van presentar més complicacions arrítmiques a la fase aguda i una major letalitat intrahospitalària dins les primeres 24 hores (5.1% vs 1.1%, p<0.001). Aquesta letalitat precoç va ser més acusada en el subgrup de pacients amb FVP intrahospitalària respecte a la prehospitalària (11% vs 3%, p<0.001). La letalitat als 30 dies va resultar major als pacients amb FVP (18.5% vs 4.7%, p<0.001), i d'entre els supervivents a aquest primer mes, la mortalitat a 1 any dels pacients amb FVP també va ser major (5.8% vs 3.3%, p<0.001). L'anàlisi multivariada va mostrar com a predictors independents de FVP l'edat jove, el sexe masculí, l'infart anterior, la fibril·lació auricular, la taquicàrdia ventricular i la classificació Killip-Kimball > 1, mentre que la diabetis va resultar un factor protector. D'entre els supervivents als 30 primers dies d'un IAMEST, els pacients que havien presentat FVP a la fase aguda van tenir quasi un 60% més de

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

mortalitat a 1 any en comparació amb els que no van presentar aquesta arrítmia a la fase aguda (HR 1.59, IC 95% 1.13-2.24, p=0.008), després d'ajustar-ho per l'edat, el sexe, l'infart anterior, la fibril·lació auricular i la classificació Killip-Kimball. De fet, fins i tot excloent els pacients amb Killip-Kimball IV en una anàlisi de sensibilitat, la FVP va seguir resultant un predictor independent de mortalitat a 1 any (HR 2.91, IC 95% 2.31-3.67). A més, a l'anàlisi de subgrups es va seguir veient tant una major letalitat a 30 dies com mortalitat a 1 any en els pacients amb FVP en tots els subgrups (edat \leq o > 65 anys, sexe, diabetis, Killip \leq o > II, malaltia multivas, infart previ, infart anterior), tot i que de forma especialment significativa entre els menors a 65 anys. Així doncs, aquest és el primer estudi que demostra una major mortalitat a mig termini entre els supervivents a un IAMEST tractat amb ACTPP i que presenten FVP, si bé aquest resultat cal interpretar-lo amb cautela així com validar-lo en altres poblacions grans de IAMEST.

La tercera publicació pretén aprofundir en el coneixement sobre els possibles factors predictors de la FVP, concretament a nivell dietètic, partint de la idea que l'enriquiment de les membranes dels cardiomioècits amb àcids grassos poliinsaturats pot reduir la vulnerabilitat a la FVP. Així doncs, mitjançant aquest estudi de casos-controls, hem determinat els àcids grassos als fosfolípids del sèrum dels pacients (com a biomarcador subrogat de l'estat dels àcids grassos als cardiomioècits) en el moment de l'ingrés per un IAMEST, detectant diferències significatives només amb l'àcid linoleic, els nivells del qual han resultat inferiors en els pacients que presenten FVP. Després de la valoració dels possibles confusors, l'associació observada no mostra canvis significatius, de manera que podem dir que tenir nivells elevats d'àcid linoleic s'associa a una menor prevalença de FVP. Per tant, el consum regular d'aliments rics en aquest omega-6 essencial, com poden ser els fruits secs i els olis de llavors, podria protegir de les arrítmies malignes desencadenades per la isquèmia aguda en cas d'IAM.

Seguint el fil de l'estudi dels possibles factors predictors de FVP, a dia d'avui no està clar si alguna infecció vírica o bé la inflamació sistèmica poden jugar un paper com a desencadenants de FV en el context d'isquèmia aguda. En aquest sentit presentem la quarta publicació, que es tracta d'un estudi pilot per avaluar si el viroma circulant i/o el proteoma inflamatori estan associats amb el desenvolupament de FV en els pacients amb IAMEST. Així doncs, a la primera part de l'estudi s'avaluen tots els virus que infecten als vertebrats incloent els humans, a partir del DNA purificat de les mostres dels 20 pacients de l'estudi, mitjançant una anàlisi molecular amb el sistema VirCapSeq-VERT el qual permet identificar el genoma de 207 virus. No obstant, només hem trobat diferències significatives entre els pacients complicats amb FVP i els que no presenten FVP pel

que fa a alguns virus de les famílies *Gammaherpesvirus* i *Anellovirus*, però essent majoritàriament més freqüents en els pacients sense FVP. D'altra banda, a la segona part de l'estudi es realitza una anàlisi de 92 proteïnes relacionades amb la resposta inflamatòria sistèmica mitjançant un immunoassaig múltiple, sense trobar diferències significatives entre els pacients amb i sense FVP. Tant sols la CDCP1 (proteïna 1 que conté domini CUB) i el IL-18R1 (receptor 1 de la interleucina 18) van resultar majors en els pacients amb FVP en comparació amb els controls sans, però no en comparació amb els pacients ingressats per IAMEST sense FVP. Per tant, podem concloure que el viroma circulant i la inflamació sistèmica, almenys a la nostra sèrie, no s'associen amb un major risc de FVP, pel que necessitem noves estratègies per trobar possibles desencadenants de FVP en el context d'isquèmia aguda, per tal d'intentar reduir la mort sobtada cardíaca derivada de l'IAMEST.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

Aquesta tesi doctoral es fonamenta en 4 publicacions, a partir de les quals es pretén respondre els objectius plantejats en relació a l'estudi de la FVP. Així doncs, la discussió dels resultats es presenta seguint el fil dels 3 objectius principals, que són analitzar l'evolució de la prevalença de la FVP als llarg dels últims anys, determinar-ne el seu pronòstic actual, i estudiar possibles factors predictors de FVP, amb la intenció final d'intentar trobar estratègies per millorar-ne la prevenció.

6.1 Evolució de la FVP al llarg de les últimes 3 dècades

Per respondre aquest objectiu es presenta la primera publicació, en la qual s'aporten dades pronòstiques d'una cohort gran ($n=7589$) de pacients consecutius amb IAMEST, des del 1989 fins al 2017. El treball confirma una marcada disminució de la mortalitat durant les últimes 3 dècades, havent identificat una reducció del 60% de la mortalitat precoç (durant l'ingrés a la unitat de cures crítiques cardiològiques), la qual ha passat del 8.9% a l'inici de l'estudi fins al 4.2% final, així com també una reducció del 40% de la letalitat als 28 dies (del 10.4% al 6%) i del 25% de la mortalitat a l'any (del 11.7 al 9%). De la mateixa manera, hem evidenciat que la prevalença de la majoria de les principals complicacions de l'IAMEST ha disminuït aproximadament un 50% durant el període estudiat, exceptuant la d'algunes complicacions mecàniques molt infreqüents així com de forma més remarcable la de la FVP, la qual s'ha mantingut estable al voltant del 7%, a diferència del que ens plantejàvem a la nostra hipòtesi inicial.

En els últims anys, el tractament de la cardiopatia isquèmica ha protagonitzat un important avanç, gràcies a l'ús creixent dels nous fàrmacs basats en l'evidència i a la implementació de les teràpies de reperfusió coronària mitjançant xarxes regionals que prioritzen l'angioplastia primària com a tècnica d'elecció, tal i com constaten les dades del nostre treball. L'impacte pronòstic favorable d'aquestes noves estratègies terapèutiques ha estat àmpliament confirmat també per múltiples estudis¹¹⁻¹⁵. Per exemple, dades del registre REGICOR mostren una reducció de la letalitat als 28 dies dels pacients amb un primer IAM amb ona Q del 16.4% al 1978 al 4.7% al 2007¹², mentre que una anàlisi dels pacients amb IAMEST procedents del registre FAST-MI evidencia una

disminució de la mortalitat a 1 any del 12% al 1995 fins al 6% al 2015, clarament relacionada amb l'augment de reperfusió¹¹. D'altra banda, aquest benefici pronòstic aportat per la millora en l'abordatge terapèutic global, també queda palès en la marcada reducció de les complicacions de la fase aguda de l'IAMEST observada en el nostre estudi. Així doncs, al llarg de les últimes 3 dècades hem constatat una disminució del 45% de la insuficiència cardíaca greu associada a l'IAMEST (el que classifiquem com Killip-Kimball III o IV), i una reducció més discreta de l'infart complicat amb xoc cardiogènic, essent la prevalença actual a la nostra cohort del 6%, similar a la d'altres registres^{19,20}. Així mateix, també hem detectat una disminució del voltant del 50% en relació al BAV, la TV i la RPLL, atribuïbles majoritàriament a l'ús generalitzat de l'angioplàstia primària tal i com ja s'ha descrit prèviament, i una reducció encara més acusada de l'angina post-infart.

No obstant, una de les troballes més rellevants del nostre estudi i que alhora dóna resposta a l'objectiu plantejat inicialment, és la constatació que la FVP s'ha mantingut estable al llarg de les últimes 3 dècades, amb una prevalença al voltant del 7%. Al revisar la literatura científica, observem resultats discordants en relació a l'evolució de la FVP, la majoria no específics d'IAMEST, i amb molt poques dades actualitzades. Hildebrand et al.¹²⁴ van detectar una estabilitat en la incidència de FV com a complicació de l'IAM durant la dècada dels anys 80 a Dinamarca, quan ja existien les unitats coronàries però encara no s'utilitzaven els tractaments preventius ni trombolítics. Chiriboga et al.¹²⁵ van reportar una incidència de FVP del 5% també estable al llarg de 15 anys, entre el 1975 i el 1990, a l'analitzar els pacients ingressats per un IAM a tots els hospitals de Worcester. Posteriorment, Thompson et al.¹²⁶ van ampliar l'estudi previ fins al 1997, sense detectar tampoc canvis en la incidència de FVP durant els 22 anys analitzats. En aquesta mateixa línia de resultats, Henkel et al.¹²⁷ van avaluar les arrítmies ventriculars dels pacients ingressats per IAM a Rochester des del 1979 al 1998, concloent també una estabilitat en la incidència tant de taquicàrdia ventricular com de FVP, i referint tan sols una tendència a la disminució de la FV tardana o secundària. En contraposició, Tran et al.⁵² reporten dades més recents procedents de la cohort ja esmentada de Worcester, mitjançant les quals analitzen quasi bé 12.000 pacients amb IAM durant 25 anys (1986-2011), detectant una disminució de la incidència de FV global (FVP i també FV tardana) del 8.2% fins al 1.7%, si bé durant l'últim període (2001-2011) la reducció resulta més acusada en la FV tardana en comparació amb la precoç. D'altra banda, alguns registres d'aturades cardíques extrahospitalàries també han detectat una disminució de la incidència de FV al llarg dels últims anys¹²⁸⁻¹³¹, si bé no se n'ha pogut determinar una explicació clara, apuntant la possibilitat que la millora en la prevenció primària i secundària de la malaltia coronària així com l'implant creixent de

DAIs hi puguin jugar un paper. En qualsevol cas, aquests registres engloben la població general, a diferència del nostre treball que es basa només en pacients hospitalitzats per IAMEST.

Així doncs, la implementació de les noves teràpies de reperfusió precoç probablement ha contribuit a disminuir la prevalença de FV intra-hospitalària, però el fet que a la majoria de casos la FVP es presenti de forma pre-hospitalària podria explicar la manca de reducció global que hem detectat al nostre estudi. També hi poden haver contribuït la millora en l'atenció emergent dels pacients amb aturada cardíaca extrahospitalària així com el propi Codi IAM, gràcies al qual es prioritza al màxim la resposta del sistema sanitari per tal que els pacients rebin en el mínim temps possible les mesures diagnòstiques i terapèutiques apropiades en els diferents punts d'aquesta xarxa, cosa que fa que tinguin una major probabilitat d'arribar vius a l'hospital i per tant comptabilitzem actualment més pacients amb FVP, que fa anys podrien haver estat pacients amb mort sobtada extrahospitalària no recuperada.

6.2 Pronòstic de la FVP a Catalunya a l'era del Codi IAM

Per afrontar aquest objectiu presentem la segona publicació, la qual es tracta del major registre contemporani de pacients amb FVP a l'era de l'angioplastia primària. L'estudi, prospectiu i multicèntric, inclou més de 10.000 pacients atesos per la xarxa del Codi IAM de Catalunya des del 2010 fins al 2014, entre els quals hem detectat una prevalença de FV dins les primeres 24 hores d'evolució del IAMEST del 8.7% (949 pacients amb FVP), essent prehospitalària en un 75% dels casos. Altres estudis han mostrat prevalences de FVP similars, entre el 5 i el 12%^{37,38,40-42}, així com un clar predomini de la seva aparició a la fase prehospitalària^{41,42}. Pel que fa al pronòstic, malgrat tenir uns temps de dolor-reperfusió més curts, els pacients amb FVP han presentat més complicacions arrítmiques a la fase aguda, i la letalitat intrahospitalària precoç (dins les primeres 24 hores d'evolució) ha resultat 5 vegades major que la dels pacients sense FVP, seguint la línia dels resultats descrits prèviament^{37,40,42,47}. No obstant, la troballa més destacable d'aquest treball és haver identificat la FVP com un predictor independent tant de letalitat a 30 dies com de mortalitat a 1 any. És a dir, el resultat més rellevant de l'estudi és la demostració, per primera vegada segons el nostre coneixement, d'una major mortalitat a 1 any entre els pacients que han presentat una FVP i sobreviuen a la fase aguda de l'infart. En concret, la presència de FVP s'associa a quasi un 60% més de mortalitat a 1 any entre els supervivents al primer mes de l'ingrés hospitalari per un IAMEST,

amb una HR de 1.59. És més, a l'excloure els pacients amb Killip-Kimball IV mitjançant una anàlisi de sensibilitat, la FVP ha seguit detectant-se com un predictor independent de mortalitat a 1 any. Altrament, aquest pitjor pronòstic de la FVP a curt i a mig termini ha estat consistent a l'anàlisi de tots els subgrups, amb especial significació en els menors de 65 anys.

Les recomanacions terapèutiques actuals en relació al maneig dels pacients amb IAMEST es basen en la premissa que la FVP es considera benigna en termes de pronòstic a llarg termini dels supervivents a l'alta hospitalària. Per aquest motiu, actualment no s'aconsella l'implant precoç d'un DAI com a prevenció secundària en aquest escenari, assumint que un cop corregida la isquèmia aguda amb la reperfusió i utilitzant les teràpies farmacològiques de demostrada eficàcia pronòstica, es redueix el risc futur de FV⁵⁷. Múltiples estudis recolzen aquesta idea després d'haver analitzat el pronòstic a mig i llarg plaç dels pacients amb IAMEST tractats amb ICPP, sense trobar diferències entre els supervivents a la fase aguda que han presentat FVP i els que no^{37,41,42,45,47,132,133}. No obstant, alguns estudis han obert la porta a la controvèrsia pel que fa al rol pronòstic de la FVP. Per exemple, una anàlisi del registre GRACE¹³⁴ incloent més de 52.000 pacients amb síndrome coronària aguda (SCA) va mostrar que la presència de FV durant l'ingrés s'associava a una major mortalitat als 6 mesos, si bé cal destacar que l'impacte pronòstic va ser més significatiu en els pacients amb una SCA sense elevació del segment ST. D'altra banda, a partir de dades de l'estudi APEX AMI, Mehta et al.³⁸ van reportar que la TV/FV precoç (prèvia o durant l'ICP) s'associava a una major mortalitat als 90 dies de l'IAMEST tractat amb ICPP, però cal matisar que la major part d'aquestes morts van succeir dins els primers 30 dies, identificant un subgrup d'alt risc basat en els pacients amb flux TIMI <3 post-ICP i/o amb una retrogradació del segment ST inferior al 70%. Així mateix, Masuda et al.¹³⁵ conclouen que la TV/FV durant la fase aguda de l'IAMEST té un impacte negatiu en el pronòstic als 5 anys només en el subgrup de pacients d'alt risc (definit com una puntuació > 115 a l'escala GRACE)¹³⁶, si bé cal tenir en compte que en aquest treball la definició de TV/FV també incloïa arrítmies ventriculars no sostingudes durant la primera setmana d'evolució. En aquest sentit, les guies europees d'arrítmies ventriculars i prevenció de mort sobtada del 2015¹³⁷ apuntaven que "la FVP probablement identifica un risc de mortalitat a llarg termini", si bé l'última actualització de les mateixes no ho considera⁵⁷.

D'altra banda, a l'analitzar el pronòstic de la FVP en funció del seu moment d'aparició a la fase aguda de l'IAMEST, hem detectat una major letalitat dins les primeres 24 hores així com també més complicacions arrítmiques en el subgrup de pacients amb FVP intrahospitalària respecte a la prehospitalària, però sense diferències en la mortalitat als 30 dies ni a 1 any. Diversos estudis

han descrit un pitjor pronòstic associat a la FV tardana^{38,47,138}, entesa com aquella que apareix a partir de les 48 hores d'evolució de l'IAMEST. No obstant, al nostre treball hem definit la FVP com la que es presenta dins les primeres 24 hores des de l'inici dels símptomes, cosa que considerem raonable a l'era de l'ICPP per tal de restringir-la a la isquèmia generada per l'occlusió coronària i/o a les arrítmies de reperfusió, ja que una FV entre les 24 i les 48 hores podria ser secundària a la disfunció miocàrdica. En aquest sentit, Demidova et al. van descriure que el 96% dels pacients amb IAMEST complicat amb FVP en un registre suec havien presentat l'arrítmia durant les primeres 24 hores d'evolució, i així mateix ho comenten també les guies més recents de pràctica clínica⁵⁷.

Una de les principals limitacions del nostre treball és el fet que es desconeix la causa específica de la mort, tal i com passa a la majoria d'estudis en aquest camp, però l'augment de mortalitat detectat en relació a la FVP es va observar a tots els subgrups analitzats, la qual cosa recolza la consistència dels resultats. Així mateix, tampoc es disposa de la FE del ventricle esquerre, pel que es van utilitzar la localització anterior de l'infart i el grau d'insuficiència cardíaca segons la classificació Killip-Kimball per a l'ajust multivariat, com a dades indirectes de disfunció ventricular.

Així doncs, podem dir que el treball que presentem és el primer estudi que demostra una major mortalitat a mig-llarg termini entre els supervivents al primer mes d'un IAMEST tractat amb ICPP i complicat amb FVP. Tanmateix, davant la discrepància dels nostres resultats amb bona part de l'evidència científica actual, considerem que cal interpretar-los amb cautela així com validar-los en altres poblacions grans d'IAMEST. De tota manera, emfatitzem la necessitat d'optimitzar l'abordatge de l'aturada cardíaca extrahospitalària mitjançant nous protocols locals i/o regionals actualitzats, per tal d'assegurar una reanimació cardiopulmonar ràpida, una desfibril·lació precoç i un posterior suport vital cardíac avançat eficaç¹³⁹.

6.3 Anàlisi de possibles factors predictors de FVP

Aquest tercer objectiu és indiscutiblement el més ambiciós i complex d'assolir. D'entrada, amb el segon treball presentat hi hem fet una primera aproximació, malgrat no era el seu propòsit fonamental. Així, l'anàlisi multivariada ha mostrat com a predictors independents de FVP l'edat jove, el sexe masculí, l'infart anterior, la fibril·lació auricular, la taquicàrdia ventricular i la insuficiència cardíaca (classificació Killip-Kimball > I), de forma concordant amb els resultats de múltiples

estudis previs ja comentats. En canvi, la diabetis ha resultat curiosament un factor protector, fet molt més controvertit tenint en compte bona part de l'evidència prèvia^{140,141} però també descrit en alguns treballs^{116,126,135,142,143}, podent hipotetitzar una major predisposició dels pacients diabètics a desenvolupar circulació col·lateral, la qual podria alleujar les conseqüències de l'occlusió aguda d'una artèria coronària. No obstant, cap d'aquestes troballes és prou rellevant com per canviar la pràctica clínica habitual, ni ens permet millorar de forma remarcable la prevenció de la FVP. Per tant, considerem que calen enfocaments més innovadors a l'hora d'aprofundir en el seva comprensió, com per exemple l'estudi de possibles factors predisposants que, amb l'aparició d'un segon *trigger* com la isquèmia aguda, puguin afavorir el desenvolupament de FVP en alguns pacients. En aquest sentit, com a possibles factors predisposants, hem avaluat la importància d'alguns components de la dieta, la infeció per alguns virus o l'estat inflamatori general, tal i com discutirem a continuació.

6.3.1 Àcids grassos poliinsaturats

Amb la intenció d'ampliar el coneixement sobre els possibles factors predictors de fibril·lació ventricular primària, concretament des del punt de vista dietètic, es presenta la tercera publicació. Aquesta es basa en la idea que l'enriquiment de les membranes dels cardiomìocits amb àcids grassos poliinsaturats pot reduir la vulnerabilitat a la FVP, tal i com s'ha vist a nivell experimental¹¹⁰. Així doncs, a partir d'un estudi de casos i controls en funció de la presència o no de FVP, hem determinat els àcids grassos en els fosfolípids del sèrum de pacients que ingressen per un IAMEST, entenent-los com un biomarcador subrogat de l'estat dels àcids grassos a les membranes dels cardiomìocits i relacionat amb la ingestió recent^{144,145}. Remarcablement, l'anàlisi ha detectat diferències significatives només amb l'àcid linoleic (C18:2n-6), un àcid gras essencial omega-6 que es troba als fruits secs (com ara les nous, pinyons, festucs i ametlles) i als olis de llavors (com l'oli de gira-sol, canola, blat de moro, càrtam i soja), de manera que els nivells elevats d'àcid linoleic s'han associat a una menor prevalença de FVP, fins i tot després de la valoració dels possibles factors de confusió. Per tant, el resultat exposat és clínicament rellevant ja que aporta evidència sobre un factor modificable d'estil de vida, el dietètic, el qual podria contribuir a la reducció d'una de les principals causes de mort sobtada cardíaca com és la FVP.

És àmpliament conegut que la dieta mediterrània s'associa a un menor risc de malaltia cardiovascular^{103,104}, benefici que també s'ha descrit en relació a la reducció de la ingestió de greixos saturats substituint-los per poliinsaturats¹⁴⁶.

Els àcids grassos poliinsaturats inclouen fonamentalment els omega-3 i els omega-6. Com tots els àcids grassos, els poliinsaturats consisteixen en cadenes llargues d'àtoms de carboni amb un grup carboxil a un extrem i un grup metil a l'altre, però es distingeixen dels saturats i dels monoinsaturats per la presència de dos o més dobles enllaços entre els carbonis de la cadena. Concretament, la nomenclatura es basa en el fet que els àcids grassos omega-3 tenen un doble enllaç situat a 3 carbonis de l'extrem metil de la cadena, i els omega-6 en tenen un a 6 carbonis de l'extrem metil. Els principals omega-3, i sobre els quals s'ha investigat més, són l'àcid alfa-linolènic (ALA, C18:3n-3), l'àcid eicosapentaenoic (EPA, C20:5n-3) i l'àcid docosahexaenoic (DHA, C22:6n-3). Pel que fa als omega-6, el més destacable és l'àcid linoleic (AL, C18:2n-6), el qual pot ser precursor d'altres àcids grassos poliinsaturats de cadena més llarga, com l'àcid araquidònic (AA, C20:4n-6). El cos humà només pot formar dobles enllaços carboni-carboni després del novè carboni de l'extrem metil d'un àcid gras, motiu pel qual els àcids grassos omega-3 i omega-6 es consideren essencials, és a dir, que s'han d'obtenir de la dieta per tal que el nostre organisme pugui desenvolupar les seves funcions de forma òptima. L'ALA es pot convertir en EPA i després en DHA, però la conversió és molt limitada (<15%) pel que consumir EPA i DHA directament dels aliments és l'única manera pràctica d'augmentar-ne els nivells a l'organisme. L'ALA està present als olis vegetals mentre que el DHA i l'EPA els sintetitzen microalques de manera que quan els peixos s'alimenten de fitoplàcton n'acumulen els seus teixits, motiu pel qual la principal font són els aliments d'origen marí, especialment el peix blau. Per altra banda, l'AL el trobem fonamentalment als fruits secs i als olis de llavors, mentre que l'AA a la carn i embotits.

Els àcids grassos poliinsaturats tenen un paper estructural a les membranes cel·lulars, alhora que aporten energia al cos i s'utilitzen per formar eicosanoids, que són molècules de senyalització amb una àmplia gamma de funcions al sistema cardiovascular, pulmonar, immunitari i endocrí. Els omega-3 i els omega-6 es metabolitzen de forma competitiva pel mateix conjunt d'enzims, però els mediadors lipídics que se'n deriven realitzen funcions oposades al cos humà. Així, els eicosanoids elaborats a partir d'omega-6 solen ser mediadors d'inflamació, vasoconstricció i agregació plaquetària, mentre que els procedents dels omega-3 sovint tenen un efecte contrari. Per tant, la proporció adequada de cadascun d'ells juga un paper fonamental en la regulació de l'homeòstasi corporal.

El consum d'àcids grassos omega-3, fonamentalment els d'origen marí però també el vegetal, s'ha demostrat que pot aportar múltiples efectes cardioprotectors¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, incloent un menor risc de mort sobtada cardíaca^{105-108,150} gràcies al seu potencial efecte antiarrítmic analitzat sobretot en models animals¹⁰⁹⁻¹¹³. Tanmateix, alguns estudis no han pogut confirmar aquest benefici i fins i tot n'han suggerit un possible efecte proarrítmic^{114,115}. De fet, els assajos clínics que han evaluat l'efecte dels suplements d'omega-3 com a prevenció secundària en pacients que han tingut un infart han mostrat resultats contradictoris. Per exemple, el GISSI-P (2002) va observar una reducció del 45% de la mort sobtada cardíaca amb la ingestió d'1 gram al dia d'omega-3¹⁵¹, mentre que l'OMEGA i l'Alpha-Omega (2010) no van mostrar canvis en la mortalitat amb dosis similars^{152,153}. El JELIS (2007), incloent una barreja de prevenció primària i secundària, va detectar una reducció dels esdeveniments isquèmics majors amb una dosi mitjana d'EPA¹⁵⁴, i més recentment, el REDUCE-IT (2019) ha demostrat que una dosi alta d'icosapentil etil (un èster etílic altament purificat d'EPA) en pacients amb elevat risc cardíac redueix el risc d'esdeveniments isquèmics així com de mort cardiovascular¹⁵⁵. Curiosament, al nostre estudi no vam trobar associacions significatives pels àcids grassos omega-3. I és que, malgrat els diversos treballs descrits sobre els seus possibles beneficis en relació a la mort sobtada, la qüestió de si poden protegir contra la FV en el context de l'IAMEST encara no està ben resolta¹⁵⁶. En aquest sentit, 3 assajos clínics aleatoritzats fets en pacients amb elevat risc d'arrítmies ventriculars i portadors de DAI no van aconseguir demostrar un efecte positiu dels suplements d'omega-3¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, i un meta-anàlisi dels 3 també va concloure un resultat global neutre¹⁶⁰. No obstant, cal matisar que es tractaven de pacients amb disfunció ventricular i cicatrius cròniques al miocardi, pel que calen més investigacions per tal d'aclarir els efectes dels omega-3 dietètics sobre la isquèmia aguda, i més concretament sobre la FVP.

Pel que fa als omega-6, i en particular a l'àcid linoleic, el fet que pugui transformar-se en àcid araquidònic, un precursor dels mediadors lipídics proinflamatoris, fa que tradicionalment s'hagi considerat la ingestió sostinguda d'àcid linoleic com un promotor d'inflamació, contribuint a la malaltia cardiovascular. No obstant, aquesta especulació no s'ha pogut confirmar amb l'anàlisi d'estudis randomitzats en els quals la ingestió d'àcid linoleic no s'associa a un increment dels biomarcadors d'inflamació^{161,162}, ni tampoc s'ha demostrat que es correlacioni amb la concentració d'àcid araquidònic^{163,164}, mentre que sí que redueix el colesterol total i les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL)¹⁶⁵. A més, hi ha evidència creixent dels beneficis cardio-metabòlics del consum d'àcid linoleic dins el rang adequat, com demostra un estudi recent que inclou dades de 30 cohortes prospectives i que apunta que els nivells alts d'àcid linoleic s'associen a un menor risc

d'esdeveniments cardiovasculars¹⁶⁶. Així mateix, un altre meta-anàlisi conclou que la ingestió d'àcid linoleic s'associa a un menor risc de desenvolupar malaltia cardiovascular a la població sana¹⁶⁷, mentre que els nivells circulants d'aquest omega-6 també s'han relacionat amb una menor mortalitat cardiovascular^{168,169}. Altrament, una dieta rica en àcids grassos poliinsaturats, tant omega-3 com omega-6, s'ha associat amb un menor risc de mort sobtada cardíaca en dones sanes¹⁷⁰. De fet, a principis dels anys 90 ja es va descriure que l'àcid linoleic mesurat al teixit adipós d'homes sans està inversament relacionat amb el risc de mort sobtada cardíaca¹⁷¹, i a nivell experimental també s'havia observat un efecte protector d'aquest omega-6 en relació a les arrítmies ventriculars provocades per l'occlusió coronària¹⁷². Tanmateix, alguns estudis han mostrat resultats contradictoris en relació als efectes de l'àcid linoleic, qüestionant-ne el seu benefici¹⁷³, de manera que segueix sent un tema controvertit.

Per tant, els nostres resultats contribueixen a contrarestar la demanda d'eliminar l'àcid linoleic de la dieta en base als seus suposats efectes nocius. De fet, els olis de llavors que abans havien estat fonts riques d'àcid linoleic, com l'oli de girasol i el de càrtam, ara s'han hibridat per eliminar-lo substancialment, la qual cosa podria generar un risc de deficiència d'àcids grassos essencials a la població tal i com suggereix un experiment de modelització recent¹⁷⁴. Així doncs, estudis com el nostre poden ajudar a construir una base d'evidència més sòlida sobre els beneficis de l'àcid linoleic, i així reorientar aquests esforços ben intencionats però al nostre parer equivocats d'eliminar l'àcid linoleic de la dieta. D'altra banda, s'ha proposat que la ingestió relativa d'omega-6 i d'omega-3, és a dir la ràtio omega-6/omega-3, pot tenir implicacions importants en la patogènesi de diverses malalties cròniques com les cardiovasculars¹⁴⁴, aconsellant una ràtio ideal al voltant de 4-5/1¹⁷⁵, però la proporció òptima encara no s'ha definit, i en alguns treballs se n'ha qüestionat la utilitat després d'evidenciar que els omega-6 no inhibeixen els beneficis dels omega-3^{170,176,177}. En concordància, les recomanacions dietètiques de diverses organitzacions, incloent l'American Heart Association, recolzen el consum d'omega-6 per prevenir la malaltia cardiovascular, suggerint que representin almenys un 5-10% de l'energia total^{146,178}.

Òbviament, la naturalesa observacional del nostre estudi no ens permet establir una relació de causalitat entre l'àcid linoleic i la FVP, però sí apuntar que el consum regular d'aliments rics en àcid linoleic, com poden ser els fruits secs i els olis de llavors, podria protegir de les arrítmies malignes desencadenades per la isquèmia aguda.

6.3.2 Viroma i proteoma inflamatori.

Amb el propòsit d'aprofundir més en l'estudi dels factors predictors de la FVP, es presenta la quarta publicació, la qual es basa en la hipòtesi que alguna infecció vírica així com la inflamació sistèmica podrien jugar un paper com a desencadenants de FV en el context de la isquèmia aguda.

És ben conegut que un nombre creixent de virus s'han associat a la miocardiopatia inflamatòria, però també s'ha suggerit que l'exposició viral podria augmentar la susceptibilitat a la FVP, tot i que això no s'ha demostrat de forma concloent. En aquest sentit, Andréoletti et al. van identificar la infecció per *Coxsackievirus B* al teixit endomiocàrdic post-mortem de pacients que van patir una mort sobtada causada per un IAM¹⁰². A més, l'estudi AGNES⁹⁰ va mostrar una associació entre la FVP i el polimorfisme de nucleòtid simple rs2824292 del cromosoma 21q21, proper al gen CXADR que codifica el receptor del *Coxsackie* i l'*Adenovirus*, el qual s'ha implicat amb la miocarditis, la miocardiopatia dilatada, la conducció cardíaca i la vulnerabilitat arrítmica⁹¹. No obstant, aquesta associació no s'ha pogut replicar en almenys dos estudis posteriors^{92,93}. D'altra banda, les epidèmies de la grip s'han associat a la mort sobtada cardíaca¹⁰⁰, però no s'han trobat altres relacions significatives entre la FVP i l'exposició a *Enterovirus* o a la grip¹⁰¹.

Així doncs, a partir de la mateixa cohort prèviament descrita (RUTI-STEMI), hem volgut avaluar si el viroma circulant està associat amb el desenvolupament de FV en els pacients amb IAMEST. No obstant, davant la complexitat i l'elevat cost que implicaria fer-ne una anàlisi completa d'aquest tipus, d'entrada hem decidit plantejar-ho com un estudi pilot. D'aquesta manera, s'han analitzat per primer cop els viromes circulants de tots els virus ADN que infecten als vertebrats incloent els humans, a partir de les mostres dels 20 pacients inclosos a l'estudi, mitjançant una anàlisi molecular amb el sistema VirCapSeq-VERT el qual permet identificar el genoma de 207 virus. No obstant, només hem trobat diferències significatives entre els pacients amb i sense FVP pel que fa als virus *Macacine gammaherpesvirus 4* (limfocryptovirus Rhesus), *Herpesvirus humà 4 tipus 2* (virus d'Epstein-Barr tipus 2) i *Torque teno virus 8 i 18* (virus transmesos per transfusió), però essent majoritàriament més freqüents en els pacients sense FVP.

Concretament, els dos primers esmentats pertanyen a la família dels *Gammaherpesvirus*, que són virus limfotòpics. El *Macacine gammaherpesvirus 4* és un limfocryptovirus que infecta típicament els macacos Rhesus (*Macaca mulatta*), una espècie de micos asiàtics que és la més utilitzada en models de primats no humans, però la seva estructura genètica és molt similar a la del

Gammaherpesvirus humà 4, més conegut com virus Ebstein-Barr (EBV), així com el tipus d'infecció que provoquen¹⁷⁹. L'EBV és un *Herpesvirus* molt ubic que infecta de manera asimptomàtica més del 90% de la població¹⁸⁰. Un cop infectat, l'EBV persisteix a les cèl·lules B durant tota la vida i es pot reactivar en casos d'immunosupressió¹⁸¹. Pel que fa al cor, l'EBV és una de les causes menys freqüents de miopericarditis vírica, però la qual pot desencadenar arrítmies malignes^{182,183}. També s'ha descrit la seva possible relació amb el desenvolupament d'aneurismes coronaris o abdominals^{184,185}, així com amb el pronòstic de la malaltia ateroescleròtica coronària¹⁸⁶. Al nostre treball hem identificat EBV (*Gammaherpesvirus humà 4*) i EBV tipus 2 (*Herpesvirus humà 4 tipus 2*), però la freqüència relativa de l'EBV no ha variat significativament entre els pacients amb i sense FVP. En aquesta línia, tampoc hem trobat diferències en la càrrega viral o en els anticossos IgG de l'EBV mesurats per reacció en cadena de la polimerasa (PCR) i enzimimmunoanàlisi (ELISA) respectivament, les quals s'han utilitzat com a tècniques de validació. D'altra banda, l'EBV tipus 2 ha estat significativament més prevalent en els pacients sense FVP, per tant no sembla jugar cap paper com a factor de risc per a la mort sobtada arrítmica en el context d'un IAMEST. Pel que fa al *Macacine gammaherpesvirus*, per ara es desconeix el seu potencial zoonòtic i de fet se n'ha suggerit una possible restricció d'espècie¹⁸⁷, pel que la seva detecció a la sang dels pacients del nostre estudi és difícil d'entendre. Podríem especular una possible extensió entre els humans no descrita encara, tenint en compte que filogenèticament som molt propers als primats no humans. En qualsevol cas, la possible associació del *Macacine gammaherpesvirus 4* amb la FVP detectada al nostre estudi ens sembla molt poc plausible davant els resultats contraris observats amb l'EBV tipus 2, amb qui guarda una estreta relació, pel que caldria revalorar-ho en una cohort més gran.

En relació als *Torque teno virus* (TTV), s'han detectat en molts mamífers i la seva prevalença en humans també és superior al 90%¹⁸⁸. No està clar que els TTV puguin actuar com a patògens primaris, i sembla que soLEN establir infeccions cròniques sense causar patologia. S'ha suggerit que els TTV es podrien utilitzar com a marcadors de contaminació ambiental viral, ja que són contaminants potencials en fonts d'aigua¹⁸⁹ i hospitals¹⁹⁰, incloses també les transfusions de sang¹⁹¹. Això pot explicar per què hem detectat 27 espècies de TTV a l'estudi presentat, i de fet tan sols 1 de les 20 mostres humanes ha resultat negativa per a totes les espècies de TTV identificades. Els TTV-8 i TTV-18 han estat els TTV detectats amb més freqüència, però en ambdós casos han resultat significativament més prevalents en els pacients sense FVP que en els afectats per aquesta complicació arrítmica, de manera que tampoc proporcionen informació rellevant per tal de predir la FVP. De fet, Takeuchi et al. van trobar una seqüència de TTV en un pacient amb

miocarditis aguda, però no van poder establir-la com un potencial patogen de la miocarditis¹⁹², de manera que tant els seus com els nostres resultats donen suport a la idea generalitzada que és poc probable que els TTV actuïn com a patògens primaris.

La principal limitació d'aquest treball és indiscutiblement el seu petit tamany, així com el fet que no podem excluir la presència d'alguns virus amb genoma d'àcid ribonucleic (RNA) no detectats pel panell VirCapSeq-VERT a causa de les condicions d'emmagatzematge de les mostres i de la quantitat de material sanguini disponible. De fet, la forma ideal per confirmar la presència de genoma víric al miocardi durant la fase aguda de l'IAMEST seria mitjançant una biòpsia endomiocàrdica, la qual cosa ens sembla èticament inacceptable.

D'altra banda, dins aquest mateix estudi, també ens hem proposat analitzar el proteoma inflamatori a la fase aguda de l'IAMEST, per determinar possibles diferències entre els pacients que presenten FVP i els que no desenvolupen aquesta complicació. Essent ja ben conegut que la resposta inflamatòria sistèmica juga un paper important en la fisiopatologia de la síndrome coronària aguda i l'ateroesclerosi, en els darrers anys hi ha hagut interès en estudiar la seva implicació en la mort sobtada cardíaca, però l'evidència actual encara és escassa i poc concloent⁸². Per exemple, la IL-6 i la porció N-terminal del pro-pèptid natriurètic tipus B (NT-proBNP) s'han reportat com possibles predictors de mort sobtada cardíaca en diferents poblacions sanes, mentre que la proteïna C reactiva ha obtingut resultats contradictoris^{87,193,194}. Pel que fa al GDF-15, s'ha descrit com un factor de risc de mort sobtada durant la fase aguda d'un IAM⁸⁸, així com un predictor de mortalitat a curt termini en pacients amb IAMEST, especialment en els complicats amb FVP⁸⁹. No obstant, l'associació entre la inflamació sistèmica en el context d'un IAMEST i la FVP encara no està prou ben definida.

En el treball presentat, malauradament no hem trobat diferències significatives entre els pacients amb i sense FVP per cap de les 92 proteïnes analitzades relacionades amb la inflamació sistèmica. Ara bé, en comparació amb els subjectes sans, els pacients amb IAMEST (incloent amb i sense FVP) sí que han mostrat nivells significativament més alts d'algunes proteïnes inflamatòries, com per exemple les interleucines 6 i 8 (IL-6 i IL-8), relacionades tant amb el tamany com el pronòstic de l'infart¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, o l'eotaxina (CCL11), també relacionada amb l'ateroesclerosi coronària¹⁹⁸, entre d'altres. A més, els nivells de CDCP1 i IL18-R1 han resultat més alts en el grup de pacients amb FVP en comparació amb el grup control sa, però sense diferències amb els pacients sense FVP. En aquest sentit, s'han descrit algunes variants polimòrfiques d'aquestes proteïnes que s'han

associat a un major risc d'infart, però sense haver-se especificat cap relació amb les complicacions arrítmiques^{199,200}. En canvi, altres proteïnes han mostrat nivells d'expressió més elevats en els pacients sense FVP en comparació amb els controls sans, però sense diferències amb els pacients amb FVP. És el cas, per exemple, de la proteïna quimiotàctica de monòcits 1 (MCP-1), la qual s'ha relacionat amb la lesió per isquèmia/reperfusió²⁰¹, o la quimiocina CC 4 (CCL4), la inhibició de la qual s'ha implicat en l'estabilització de la placa d'ateroma²⁰². Tanmateix, no sembla que cap d'aquestes proteïnes evaluades estigui implicada de forma clara en la patogènesi de la FVP, si bé cal destacar que el panell d'inflamació utilitzat no inclou el GDF-15.

Així doncs, amb aquest estudi pilot no hem pogut detectar cap virus específic ni cap biomarcador d'inflamació sistèmica que s'associïn de forma clara amb un major risc de FVP. Per tant, calen noves estratègies per dilucidar millor els possibles desencadenants de la FV en el context de la isquèmia aguda, de cara a aconseguir identificar les persones amb alt risc de patir una mort sobtada cardíaca derivada d'un IAMEST.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

7. CONCLUSIONS



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

7. CONCLUSIONS

- La letalitat a 28 dies de l'IAMEST s'ha reduït un 40% durant les últimes 3 dècades, i la mortalitat a 1 any ha disminuït un 25%, gràcies a les millores terapèutiques i a la reperfusió coronària. Així mateix, la majoria de les principals complicacions de l'IAMEST també s'han reduït al voltant del 50%, però la prevalença de la fibril·lació ventricular primària s'ha mantingut estable.
- El pronòstic a curt i llarg termini dels pacients amb un IAMEST atesos per la xarxa del Codi IAM a Catalunya i que presenten FVP durant la fase aguda és pitjor que els que no presenten FVP, si bé aquest resultat cal interpretar-lo amb prudència així com validar-lo en altres poblacions grans de IAMEST.
- Els nivells elevats d'àcid linoleic circulant s'associen a una menor prevalença de FVP, pel que el consum regular d'aliments rics en aquest omega-6 essencial, com els fruits secs i els olis de llavors, podria protegir de les arrítmies malignes desencadenades per la isquèmia aguda.
- Segons el nostre estudi pilot, tant el viroma circulant com la inflamació sistèmica no s'associen amb un major risc de desenvolupar FVP en el context d'un IAMEST.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

8. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

8. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

Els resultats d'aquesta tesi doctoral conviden a seguir ampliant l'estudi de les implicacions pronòstiques i la predicció del risc de la fibril·lació ventricular primària, mitjançant la combinació dels paràmetres clàssics amb les ciències "òmiques" en continu desenvolupament així com les noves tecnologies intel·ligents de potencial inqüestionable, amb la intenció final d'intentar reduir la mort sobtada arrítmica associada a la isquèmia aguda. Algunes d'aquestes línies d'investigació podrien ser:

- Determinar el pronòstic tant a mig com a llarg termini dels pacients supervivents al primer mes d'un IAMEST tractat amb ICPP i complicat amb FVP, per tal de validar els nostres resultats en altres poblacions grans.
- Estudiar en un model animal l'efecte de l'àcid linoleic en un context d'isquèmia aguda mitjançant l'oclusió coronària, per confirmar-ne el seu potencial antiarrítmic.
- Avaluar en un assaig clínic randomitzat l'impacte pronòstic d'una dieta rica o suplementada amb àcid linoleic en pacients d'alt risc cardiovascular.
- Analitzar el viroma circulant dels virus RNA que no han pogut ser investigats en el nostre estudi pilot, per determinar si poden jugar un paper com a desencadenants de FV en el context de l'IAMEST, alhora que revalorar els dubtosos resultats obtinguts en relació al Macacine gammaherpesvirus 4 en una cohort més gran.
- Desenvolupar un estudi d'associació de genoma complet en una cohort mediterrània de pacients amb IAMEST complicat o no amb FVP, per determinar un possible component genètic que predisposi a un major risc d'arrítmies ventriculars desencadenades per la isquèmia aguda.
- Aplicar les noves tecnologies per desenvolupar dispositius intel·ligents combinats amb petits sensors capaços de detectar una arrítmia ventricular així com verificar la manca de signes fisiològics de vida, fer sonar una alarma i enviar una notificació automàtica al sistema d'emergències mèdiques, la qual cosa podria revolucionar l'abordatge i el pronòstic de la mort sobtada a la població general.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

9. BIBLIOGRAFIA



■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

9. BIBLIOGRAFIA

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43(8):716–99.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2020. Disponible a: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/covid/&file=03010d.px>.
3. Instituto Nacional de Estadística. Morbilidad Hospitalaria 2020. Disponible a: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=8084&capsel=8099>.
4. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA.* 1983;250(13):1757–65.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
6. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P et al. A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction Henning. *N Engl J Med.* 2003;349(8):733–42.
7. Widimský P, Budinský T, Voráč D, Groch L, Želízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24(1):94–104.
8. Moreno R, López-Sendón J, García E, Pérez de Isla L, López de Sá E, Ortega A, et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):598–603.
9. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23(7):550–7.
10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361(9351):13–20.
11. Puymirat E, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Henry P, Gerbaud E, et al. Twenty-year trends in profile, management and outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to use of reperfusion therapy: Data from the FAST-MI program 1995–2015. *Am Heart J.* 2019;214:97–106.
12. 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(3):444–50.
13. Zeymer U, Ludman P, Danchin N, Kala P, Laroche C, Sadeghi M, et al. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: The ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2021;42(44):4536–49.
14. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2012;308(10):998–1006.
15. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J.* 2017;38(41):3056–65.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

16. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Yamamoto K, Matsumura-Nakano Y, Nagao K, et al. Differences in mortality and causes of death between STEMI and NSTEMI in the early and late phases after acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2021;16(11):1–14.
17. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2101–8.
18. Bueno H. Predicción clínica del pronóstico precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50(9): 612–27.
19. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction a population-based perspective. *Circulation.* 2009;119(9):1211–9.
20. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Dworeck C, Haraldsson I, Ioanes D, et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int J Cardiol.* 2015;185:256–62.
21. García-García C, Oliveras T, Ouadid N El, Rueda F, Serra J, Labata C, et al. Short-and long-term mortality trends in STEMI-cardiogenic shock over three decades (1989–2018): The ruti-STEMI-shock registry. *J Clin Med.* 2020;9(8):1–12.
22. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA.* 2006;295(21):2511–5.
23. Omer MA, Tyler JM, Henry TD, Garberich R, Sharkey SW, Schmidt CW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of STEMI Patients With Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(10):1211–9.
24. Sánchez-Salado JC, Burgos V, Ariza-Solé A, Sionis A, Canteli A, Bernal JL, et al. Trends in cardiogenic shock management and prognostic impact of type of treating center. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(7):546–53.
25. Nishi T, Ishii M, Tsujita K, Okamoto H, Koto S, Nakai M, et al. Outcomes of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Plus Intra Aortic Balloon Pumping for Treatment of Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7).
26. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha S et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Hear Fail.* 2020;8(11):879–91.
27. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 136, *Circulation.* 2017. 232–268 p.
28. Rueda F, Borràs E, García-García C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Harjola VP, et al. Protein-based cardiogenic shock patient classifier. *Eur Heart J.* 2019;40(32):2684–94.
29. Elbadawi A, Elgendi IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH, et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(18):1825–36.
30. Puerto E, Viana-Tejedor A, Martínez-Sellés M, Domínguez-Pérez L, Moreno G, Martín-Asenjo R, et al. Temporal Trends in Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):959–66.
31. Honda S, Asaumi Y, Yamane T, Nagai T, Miyagi T, Noguchi T, et al. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):1–11.

32. Damluji AA, Van Diepen S, Katz JN, Menon V, Tamis-Holland JE, Bakitas M, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(2):e16-35.
33. Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, Brieger D, Fox KAA, López-Sendón J, et al. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2015;36(16):976-83.
34. Gang UJO, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jons C, Abildstrom SZ, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace*. 2012;14(11):1639-45.
35. Harikrishnan P, Gupta T, Palaniswamy C, Kolte D, Khera S, Mujib M, et al. Complete Heart Block Complicating ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Temporal Trends and Association with In-Hospital Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):529-38.
36. Bayés de Luna A, Elosua R. Muerte súbita. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(11):1039-52.
37. Demirel F, Rasoul S, Elvan A, Ottervanger JP, Dambrink JHE, Gosselink ATM, et al. Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(1):16-23.
38. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;301(17):1779-89.
39. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, Stone GW, Boura J, Cox D, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention - Incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1765-72.
40. Jabbari R, Engstrøm T, Glinde C, Risgaard B, Jabbari J, Winkel BG, et al. Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001399.
41. Jabbari R, Risgaard B, Fosbøl EL, Scheike T, Philbert BT, Winkel BG, et al. Factors Associated with and Outcomes after Ventricular Fibrillation before and during Primary Angioplasty in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):678-85.
42. Demidova MM, Smith JG, Höijer CJ, Holmqvist F, Erlinge D, Platonov P g. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(4):302-11.
43. Kosmidou I, Embacher M, McAndrew T, Dizon JM, Mehran R, Ben-Yehuda O, et al. Early Ventricular Tachycardia or Fibrillation in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention and Impact on Mortality and Stent Thrombosis (from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and . *Am J Cardiol*. 2017;120(10):1755-60.
44. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Wright M, Engler R, Rittlemeyer J, et al. Late clinical outcome in patients with early ventricular fibrillation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(3):464-70.
45. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, Maggioni A, Mauri F, Santoro E, et al. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;63(17):1174-8.
46. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Rutherford JD, Willich SN, Gustafson NF, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (The MILIS study). *Am J Cardiol*. 1987;60(10):755-61.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

47. Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey JY, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J.* 2014;35(2):116-22.
48. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2013;310(13):1377-84.
49. Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, Conterato M, Frascone RJ, Trembley A et al. Enfermedad coronaria en pacientes con paro cardiaco extrahospitalario por fibrilación ventricular refractaria al tratamiento. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):33-41.
50. Pollack RA, Brown SP, Rea T, Aufderheide T, Barbic D, Buick JE, et al. Impact of bystander automated external defibrillator use on survival and functional outcomes in shockable observed public cardiac arrests. *Circulation.* 2018;137(20):2104-13.
51. Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, Matsuyama T, Hatakeyama T, Shimamoto T, et al. Public-Access Defibrillation and Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1649-59.
52. Tran HV, Ash AS, Gore JM, Darling CE, Kiefe CI, Goldberg RJ. Twenty-five year trends (1986-2011) in hospital incidence and case-fatality rates of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2019 Feb;208(12):1-10.
53. Holzer M. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-56.
54. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2283-94.
55. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation.* 2021;161:220-69.
56. Sattler SM, Skibbsbye L, Linz D, Lubberding AF, Tfelt-Hansen J, Jespersen T. Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6(158).
57. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;1-130.
58. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:717-25.
59. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al-Samara M et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Progr Cardiovasc Dis.* 2008;51(3):213-28.
60. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1268-75.
61. Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1418-23.
62. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Hear Lung Circ.* 2019;28(1):6-14.
63. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation.* 1992;85:2-10.

64. Huikuri HV, Castellanos A MR. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1473-82.
65. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22(4):1-10.
66. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Bonanad C, Chaustre F, Gomez C, Ferrero A, et al. Value of early cardiovascular magnetic resonance for the prediction of adverse arrhythmic cardiac events after a first noncomplicated ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):755-61.
67. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden Cardiac Death Risk Stratification. *Circ Res.* 2015;116(12):1907-18.
68. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, Buxton AE, Goldberger JJ, Hohnloser SH, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future. *Eur Heart J.* 2014;35(25):1642-51.
69. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation.* 2012;125(4):620-37.
70. Gheeraert PJ, De Buyzere ML, Taeymans YM, Gillebert TC, Henriques JPS, De Backer G, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2499-510.
71. Dekker LRC, Bezzina CR, Henriques JPS, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: A case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation.* 2006;114(11):1140-5.
72. Kaakkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri H V. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation.* 2006;114(14):1462-7.
73. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population. The Paris prospective study I. *Circulation.* 1999;99(15):1978-83.
74. De Ferrari GM, Dusi V, Ruffinazzi M, Masiello LC, Ruffino E, Cacciavillani L, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during a first myocardial infarction: Clinical findings from PREDESTINATION (PRimary vEntricular fibrillation and suDden dEath during firST myocardial iNfArcTION). *Int J Cardiol.* 2020;302:164-70.
75. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Hayashi M, Noguchi Y, Sato A, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(3):506-13.
76. Gheeraert PJ, Henriques JPS, De Buyzere ML, Voet J, Calle P, Taeymans Y, et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: Coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):144-50.
77. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G et al. Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *N Engl J Med.* 2000;352(25):2581-8.
78. Moss AJ, Zareba W, Hall J, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
79. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-220.
80. Buxton AE, Moss AJ. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? *Circulation.* 2005;111(19):2537-49.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

81. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socotceanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: Two-year findings from the Oregon sudden unexpected death study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1161–6.
82. Havmöller R, Chugh SS. Plasma biomarkers for prediction of sudden cardiac death: Another piece of the risk stratification puzzle? *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(1):237–43.
83. Everett BM, Moorthy M, Tikkanen JT, Cook NR, Albert CM. Markers of Myocardial Stress, Myocardial Injury, and Subclinical Inflammation and the Risk of Sudden Death. *Circulation.* 2020;142(12):1148–58.
84. Ravn Jacobsen M, Jabbari R, Glinge C, Kjær Stampe N, Butt JH, Blanche P, et al. Potassium Disturbances and Risk of Ventricular Fibrillation Among Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4).
85. Van Dongen LH, Blom MT, Bardai A, Homma PCM, Beulens JWJ, Van Der Heijden AA, et al. High haemoglobin A1c level is a possible risk factor for ventricular fibrillation in sudden cardiac arrest among non-diabetic individuals in the general population. *Europace.* 2020;22(3):394–400.
86. Kieboom BCT, Niemeijer MN, Leening MJG, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, et al. Serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):1–11.
87. Empana JP, Jouven X, Canouï-Poitrine F, Luc G, Tafflet M, Haas B, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: The PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):2047–52.
88. Andersson J, Fall T, Delicano R, Wennberg P, Jansson JH. GDF-15 is associated with sudden cardiac death due to incident myocardial infarction. *Resuscitation.* 2020;152(May):165–9.
89. Garcia-Garcia C, Rueda F, Lupon J, Oliveras T, Labata C, Ferrer M, et al. Growth differentiation factor-15 is a predictive biomarker in primary ventricular fibrillation: The RUTI-STEMI-PVF study. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(4):S161–8.
90. Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, De Jong JSSG, Blom MT, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet.* 2010;42(8):688–91.
91. Marsman RFJ, Bezzina CR, Freiberg F, Verkerk AO, Adriaens ME, Podliesna S, et al. Coxsackie and adenovirus receptor is a modifier of cardiac conduction and arrhythmia vulnerability in the setting of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):549–59.
92. Jabbari R, Glinge C, Jabbari J, Risgaard B, Winkel BG, Terkelsen CJ, et al. A common variant in SCN5A and the risk of ventricular fibrillation caused by first ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2017;12(1):1–12.
93. Bugert P, Elmas E, Stach K, Weiss C, Kälsch T, Dobrev D, et al. No evidence for an association between the rs2824292 variant at chromosome 21q21 and ventricular fibrillation during acute myocardial infarction in a German population. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(7):1237–9.
94. Hu D, Viskin S, Oliva A, Carrier T, Cordeiro JM, Barajas-Martinez H et al. Novel mutation in the SCN5A gene associated with arrhythmic storm developing during acute myocardial infarction. *Hear Rhythm.* 2007;4(8):1072–80.
95. Marsman RF, Tan HL, Bezzina CR. Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(2):96–111.
96. Glinge C, Sattler S, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. Epidemiology and genetics of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(9):789–97.

97. Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Seasonality and Daily Weather Conditions in Relation to Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(2):287–92.
98. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345–53.
99. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(10):601–10.
100. D. Onozuka; A. Hagihata. Extreme influenza epidemics and out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2018;263:158–62.
101. Glinge C, Engstrøm T, Midgley SE, Tanck MWT, Halkjær Madsen JE, Pedersen F, et al. Seasonality of ventricular fibrillation at first myocardial infarction and association with viral exposure. *PLoS One.* 2020;15(2):1–14.
102. Andréoletti L, Ventéo L, Douche-Aourik F, Canas F, de la Grandmaison GL, Jacques J, et al. Active Coxsackieviral B Infection Is Associated With Disruption of Dystrophin in Endomyocardial Tissue of Patients Who Died Suddenly of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(23):2207–14.
103. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128(3):229–38.
104. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
105. Albert CM. Blood levels of long-chain-n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1113–8.
106. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinmann S, Bovbjerg VE, Kushi L, et al. Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr.* 1995;274(17):1363–7.
107. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djoussé L, Engler MB, Kris-Etherton PM, et al. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(1):e35–47.
108. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, Kok FJ, Kromhout D. Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: The Zutphen study. *Eur Heart J.* 2008;29(16):2024–30.
109. Kang JX LA. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:202S–7S.
110. Charnock JS. Lipids and cardiac arrhythmia. *Prog Lipid Res.* 1994;33(4):355–85.
111. McLennan PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(2):207–12.
112. Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2001;3(D):98–105.
113. Matthan NR, Jordan H, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lau J. A systematic review and meta-analysis of the impact of ω-3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. *Metabolism.* 2005;54(12):1557–65.
114. Billman GE, Carnes CA, Adamson PB, Vanoli E, Schwartz PJ. Dietary omega-3 fatty acids and susceptibility to ventricular fibrillation: Lack of protection and a proarrhythmic effect. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(3):553–60.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

115. Coronel R, Wilms-Schopman FJG, Den Ruijter HM, Belterman CN, Schumacher CA, Ophof T, et al. Dietary n-3 fatty acids promote arrhythmias during acute regional myocardial ischemia in isolated pig hearts. *Cardiovasc Res.* 2007;73(2):386–94.
116. Karam N, Bataille S, Marijon E, Giovannetti O, Tafflet M, Savary D, et al. Identifying Patients at Risk for Prehospital Sudden Cardiac Arrest at the Early Phase of Myocardial Infarction: The e-MUST Study (Evaluation en Médecine d'Urgence des Stratégies Thérapeutiques des infarctus du myocarde). *Circulation.* 2016;134(25):2074–83.
117. Huang J, Peng X, Fang Z, Hu X, Zhou S. Risk assessment model for predicting ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in ST-segment elevation myocardial infarction patients who received primary percutaneous coronary intervention. *Med (United States).* 2019;98(4):1–10.
118. Lee SH, Jeong MH, Kim JH, Kim MC, Sim DS, Hong YJ, et al. A new risk score for ventricular tachyarrhythmia in acute myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction. *J Cardiol.* 2018;72(5):420–6.
119. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, et al. Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Lessons From the MUSTT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1150–7.
120. Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337.
121. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A, Sivagangabalan G, Thomas S, Ross DL, et al. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation.* 2014;129(8):848–54.
122. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: The PRESERVE EF study. *Eur Heart J.* 2019;40(35):2940–9.
123. Bosch X, Curós A, Argimon JM, Faixedes M, Figueras J, Fabrega FXJ, et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en Cataluña. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11(3):51–60.
124. Hildebrandt P, Jensen G, Køber L, Torp-pedersen C, Joen T, Ege M, et al. Myocardial infarction 1979–1988 in Denmark: Secular trends in age-related incidence, in-hospital mortality and complications. *Eur Heart J.* 1994;15(7):877–81.
125. Chiriboga D, Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A communitywide perspective. *Circulation.* 1994;89(3):998–1003.
126. Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, Lessard D, Gore JM, Dalen JE. Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: Perspectives from the Worcester heart attack study. *Am Heart J.* 2000;139(6):1014–21.
127. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: A 20-year community study. *Am Heart J.* 2006;151(4):806–12.
128. Cobb LA, Fahrenburch CE, Olsufka M CM. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000. *JAMA.* 2002;288(23):3008–13.
129. Polentini MS, Pirrallo RG, McGill W. The changing incidence of ventricular fibrillation in Milwaukee, Wisconsin (1992–2002). *Prehospital Emerg Care.* 2006;10(1):52–60.
130. Bunch TJ, White RD, Friedman PA, Kottke TE, Wu LA, Packer DL. Trends in treated ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest: A 17-year population-based study. *Hear Rhythm.* 2004;1(3):255–9.

131. Herlitz J, Andersson E, Bång A, Engdahl J, Holmberg M, Lindqvist J, et al. Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Goteborg. *Eur Heart J.* 2000;21(15):1251–8.
132. de Jong JSSG, Marsman RF, Henriques JPS, Koch KT, de Winter RJ, Tanck MWT, et al. Prognosis among survivors of primary ventricular fibrillation in the percutaneous coronary intervention era. *Am Heart J.* 2009;158(3):467–72.
133. Liang JJ, Fender EA, Cha YM, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-term outcomes in survivors of early ventricular arrhythmias after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):709–13.
134. Avezum Á, Piezas LS, Goldberg RJ, Brieger D, Stiles MK, Paolini R, et al. Magnitude and Prognosis Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes (from the GRACE Registry). *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1577–82.
135. Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S, et al. Clinical impact of ventricular tachycardia and/or fibrillation during the acute phase of acute myocardial infarction on in-hospital and 5-year mortality rates in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J.* 2016;80(7):1539–47.
136. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Goodman SG, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome. Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry Kim. *Contemp Clin Trials.* 2014;291(3):2727–33.
137. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793–2867I.
138. Orvin K, Eisen A, Goldenberg I, Gottlieb S, Kornowski R, Matetzky S, et al. Outcome of contemporary acute coronary syndrome complicated by ventricular tachyarrhythmias. *Europace.* 2016;18(2):219–26.
139. Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift-Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J.* 2022;43(15):1457–64.
140. Junnila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Mäkipallio TH, Bauer A, Ulm K, et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Hear Rhythm.* 2010;7(10):1396–403.
141. Svane J, Pedersen-Bjergaard U, Tfelt-Hansen J. Diabetes and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(10):112.
142. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early Sustained Ventricular Arrhythmias Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2008;121(9):797–804.
143. Mehta RH, Yu J, Piccini JP, Tcheng JE, Farkouh ME, Reiffel J, et al. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2012;109(6):805–12.
144. Abbott SK, Else PL, Atkins TA, Hulbert AJ. Fatty acid composition of membrane bilayers: Importance of diet polyunsaturated fat balance. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818(5):1309–17.
145. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res.* 2008;47(5):348–80.
146. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1–23.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

147. Lázaro I, Rueda F, Cediel G, Ortega E, García-García C, Sala-Vila A, et al. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Incident Adverse Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2089–97.
148. Bhatt DL, Budoff MJ, Mason RP. A Revolution in Omega-3 Fatty Acid Research. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2098–101.
149. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 2002;287(14):1815–21.
150. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JAE, Chae CU, Stampfer MJ, et al. Dietary α-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation.* 2005;112(21):3232–8.
151. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002;105(16):1897–903.
152. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122(21):2152–9.
153. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2010;363(21):2015–26.
154. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369(9567):1090–8.
155. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11–22.
156. Albert CM. Omega-3 Fatty Acids, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Cardiac Death: Antiarrhythmic, Proarrhythmic or Neither. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;1(3):456–9.
157. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation.* 2005;112(18):2762–8.
158. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(23):2884–91.
159. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RNW, Wever EFD, et al. Effect of Fish Oil on Ventricular Tachyarrhythmia and Death in Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators. *JAMA.* 2006;295(22):2613–9.
160. Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, Kraemer DF, Zock PL, Morris C, et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J.* 2009;30(7):820–6.
161. Su H, Liu R, Chang M, Huang J, Wang X. Dietary linoleic acid intake and blood inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2017;8(9):3091–103.
162. Anton SD, Heekin K, Simkins C AA. Differential effects of adulterated versus unadulterated forms of linoleic acid on cardiovascular health. *J Integr Med.* 2013;11(1):2–10.
163. Nielsen MS, Schmidt EB, Stegger J, Gorst-Rasmussen A, Tjonneland A, Overvad K. Adipose tissue arachidonic acid content is associated with the risk of myocardial infarction: A Danish case-cohort study. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):386–90.

164. Rett BS, Whelan J. Increasing dietary linoleic acid does not increase tissue arachidonic acid content in adults consuming Western-type diets: A systematic review. *Nutr Metab*. 2011;8:1–15.
165. Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. N-6 Fatty acids and cardiovascular health: A review of the evidence for dietary intake recommendations. *Br J Nutr*. 2010;104(6):788–96.
166. Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, De Goede J, et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality: An Individual-Level Pooled Analysis of 30 Cohort Studies. *Circulation*. 2019;139(21):2422–36.
167. Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014;130(18):1568–78.
168. Wu JHY, Lemaitre RN, King IB, Song X, Psaty BM, Siscovick DS, et al. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: The cardiovascular health study. *Circulation*. 2014;130(15):1245–53.
169. Laaksonen DE, Nyyssönen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):193–9.
170. Chiuve SE, Rimm EB, Sandhu RK, Bernstein AM, Rexrode KM, Manson JAE, et al. Dietary fat quality and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):498–507.
171. Roberts TL, Wood DA, Riemersma RA, Gallagher PJ, Lampe FC. Linoleic acid and risk of sudden cardiac death. *Heart*. 1993;70(6):524–9.
172. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1985;63(11):1411–7.
173. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. N-6 Fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010;104(11):1586–600.
174. Raatz SK, Conrad Z, Jahns L, Belury MA, Picklo MJ. Modeled replacement of traditional soybean and canola oil with high-oleic varieties increases monounsaturated fatty acid and reduces both saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid intake in the US adult population. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(3):594–602.
175. Mariamenatu AH, Abdu EM. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their “Balanced Antagonistic Metabolic Functions” in the Human Body. *J Lipids*. 2021;2021:1–15.
176. Willett WC. The role of dietary n-6 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med*. 2007;8(S1):42–5.
177. Pisched T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108(2):155–60.
178. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: A science advisory from the American Heart Association nutrition subcommittee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism; council on cardiovascular nursing; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2009;119(6):902–7.
179. Wachtman L, Mansfield K. Viral Diseases of Nonhuman Primates. Second Edi. Nonhuman Primates in Biomedical Research. Elsevier Inc.; 2012. 1–104 p.
180. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(12):789–802.

■ Evolució, pronòstic i factors predictors de FVP a l'IAMEST

181. Khan G, Miyashita EM, Yang B, Babcock GJ, Thorley-Lawson DA. Is EBV a Model for B Cell Homeostasis? *Cell*. 1996;5:173-9.
182. Watanabe M, Panetta GL, Piccirillo F, Spoto S, Myers J, Serino FM, et al. Acute Epstein-Barr related myocarditis: An unusual but life-threatening disease in an immunocompetent patient. *J Cardiol Cases*. 2020;21(4):137-40.
183. Farina A, Maggiolini S, Di Sabato M, Gentile G, Meles E, Achilli F. Aborted sudden death from Epstein-Barr myocarditis. *J Cardiovasc Med*. 2011;12(11):843-7.
184. Luo CY, Ko WC, Tsao CJ, Yang YJ, Su IJ. Epstein-Barr virus-containing T-cell lymphoma and atherosclerotic abdominal aortic aneurysm in a young adult. *Hum Pathol*. 1999;30(9):1114-7.
185. Kang R, Tanaka TD, Ogasawara Y, Yoshimura M. A Rare Complication of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *JACC Case Reports*. 2020;2(5):756-9.
186. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prellwitz W, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(1):25-31.
187. Ryan D, Estep, Ilhem Messaoudi SWW. Simian herpesviruses and their risk to humans. *Vaccine*. 2010;26:1-14.
188. Tyagi AK, Pradier A, Baumer O, Uppugunduri CRS, Huezo-Diaz P, Posfay-Barbe KM, et al. Validation of SYBR Green based quantification assay for the detection of human Torque Teno virus titers from plasma. *Virol J*. 2013;10:1-8.
189. Ekundayo TC. Prevalence of emerging torque teno virus (TTV) in drinking water, natural waters and wastewater networks (DWNWWS): A systematic review and meta-analysis of the viral pollution marker of faecal and anthropocentric contaminations. *Sci Total Environ*. 2021;771:145436.
190. D'Arcy N, Cloutman-Green E, Klein N, Spratt DA. Environmental viral contamination in a pediatric hospital outpatient waiting area: Implications for infection control. *Am J Infect Control*. 2014;42(8):856-60.
191. Bernardin F, Operksalski E, Busch M, Delwart E. Transfusion transmission of highly prevalent commensal human viruses. *Transfusion*. 2010;50(11):2474-83.
192. Takeuchi S, Kawada Jichi, Okuno Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J Med Virol*. 2018;90(12):1814-21.
193. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105(22):2595-9.
194. Korngold EC, Januzzi JL, Gantzer ML, Moorthy MV, Cook NR AC. Amino-terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide and hsCRP as Predictors of Sudden Cardiac Death among Women. *Circulation*. 2009;119(22):2868-76.
195. Kristono GA, Holley AS, Hally KE, Brunton-O'Sullivan MM, Shi B, Harding SA, et al. An IL-6-IL-8 score derived from principal component analysis is predictive of adverse outcome in acute myocardial infarction. *Cytokine X*. 2020;2(4):100037.
196. Tøllefsen IM, Shetelig C, Seljeflot I, Eritsland J, Hoffmann P, Andersen GØ. High levels of interleukin-6 are associated with final infarct size and adverse clinical events in patients with STEMI. *Open Heart*. 2021;8(2):1-9.
197. Shetelig C, Limalanathan S, Hoffmann P, Seljeflot I, Gran JM, Eritsland J, et al. Association of IL-8 With Infarct Size and Clinical Outcomes in Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):187-98.
198. Emanuele E, Falcone C, D'Angelo A, Minoretti P, Buzzi MP, Bertona M, et al. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):140-5.

199. Ponasenko AV, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Sinitsky MY, Barbarash OL. IL18-family Genes Polymorphism Is Associated with the Risk of Myocardial Infarction and IL18 Concentration in Patients with Coronary Artery Disease. *Immunol Invest.* 2021;00(00):1–15.
200. Shia WC, Ku TH, Tsao YM, Hsia CH, Chang YM, Huang CH, et al. Genetic copy number variants in myocardial infarction patients with hyperlipidemia. *BMC Genomics.* 2011;12(S3):S23.
201. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci.* 2009;117(3):95–109.
202. Chang TT, Yang HY, Chen C, Chen JW. CCL4 inhibition in atherosclerosis: Effects on plaque stability, endothelial cell adhesiveness, and macrophages activation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):1–19.



Germans Trias i Pujol
Hospital



iCor.cat