

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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

**ANÀLISI DE LES COMPLICACIONS MÉS FREQUENTS DE
L'INFART AGUT DE MIOCARDI: DE LA INSUFICIÈNCIA
CARDÍACA A LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR
MORTALITAT EN FASE AGUDA I PRONÒSTIC A LLARG TERMINI**

Autora

MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ MEMBRIVE

Director: COSME GARCÍA GARCÍA

Tutor: ANTONI BAYÉS GENÍS

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

AGRAÏMENTS

Arribar fins aquí no hauria estat possible sense totes les persones que, d'una manera o una altra, m'han acompanyat i recolzat al llarg d'aquest camí. A totes elles, vull expressar el meu sincer agraïment per haver fet possible aquest treball.

En primer lloc, vull donar les gràcies al meu director de tesi, el Dr. Cosme García, per la seva confiança, orientació i suport durant aquests anys. La seva dedicació i constància han estat fonamentals per tirar endavant aquest treball. Tanmateix, vull expressar el meu agraïment al meu tutor, el Dr. Antoni Bayés-Genís, per haver-me transmès el seu entusiasme per la recerca, i per les seves valuoses aportacions i idees, que han enriquit enormement aquest projecte.

També vull transmetre el meu agraïment a tots els companys de l'Hospital Germans Trias i Pujol, que m'han ajudat a formar-me i créixer com a cardiòloga, i en especial agrair als companys de la Unitat Coronària per tot el que m'han ensenyat, per totes les hores compartides i pels bons moments que hem viscut junts. Un esment molt especial al Ferran, pel seu suport constant, per tota l'ajuda que m'ha brindat per poder dur a terme aquesta tesi i per haver estat sempre un referent a seguir en la nostra professió.

Vull donar les gràcies també a tots els meus companys de l'Hospital del Mar, i molt especialment a l'equip del que tinc la sort de formar part, la Coronària. Gràcies a la Núria, la Teresa, el José i la Diana, per la seva ajuda constant, per ser uns companys excepcionals, per tot l'esforç extra que han assumit per permetre'm dedicar temps a aquesta tesi, i per fer que la feina del dia a dia sigui molt més fàcil i gratificant.

I, finalment, el meu agraïment més profund és per a la meva família, que han estat al meu costat amb paciència infinita. Gràcies especialment a l'Ignasi, pel seu amor, la seva comprensió, pel seu suport, i per transmetre'm la calma que necessito en els moments difícils.

A tots vosaltres, moltes gràcies.

LLISTAT D'ABREVIATURES

ANGPT-2	Angiopietina-2
AUC	Àrea sota la corba
BCIAo	Baló de contrapolsació intraaòrtic
CK	Creatin-quinasa
CK-MB	Isoenzim MB de la creatin-quinasa
CS4P	<i>Cardiogenic Shock 4-Protein panel</i>
DE	Desviacions estàndard
ECG	Electrocardiograma
ECMO	Circulació extracorpòria amb oxigenació per membrana
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FA	Fibril·lació auricular
FEVE	Fracció d'ejecció del ventricle esquerre
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HIF-1α	Factor induïble per la hipòxia 1 alfa
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infart agut de miocardi
IAMEST	Infart agut de miocardi amb elevació de l'ST
IAMSEST	Infart agut de miocardi sense elevació de l'ST
IC	Insuficiència cardíaca
IC95%	Interval de confiança del 95%
IDI	<i>Integrated Discrimination Improvement</i>
NSTEMI	<i>Non-ST elevation myocardial infarction</i>
NT-proBNP	Pèptid natriurètic de tipus B en la seva forma N-terminal
NRI	<i>Net Reclassification Improvement</i> (índex de reclassificació neta)
PA	Pressió arterial
PCR	Proteïna C reactiva
SARS-CoV-2	Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2
SCA	Síndrome coronària aguda
SCAI	<i>Society for Cardiovascular Angiography and Interventions</i>
STEMI	<i>ST elevation myocardial infarction</i>
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
VE	Ventricle esquerre

ÍNDEX

RESUM	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓ	13
1.1 Epidemiologia de la cardiopatia isquèmica	15
1.2 Síndrome coronària aguda.....	16
1.3 Complicacions més rellevants durant la fase aguda de l'IAM.....	17
1.3.1 Insuficiència cardíaca	17
1.3.2 Xoc cardiogènic	19
1.3.3 Fibril·lació auricular.....	23
1.4 Factors predictius de complicacions associades a l'infart.....	25
1.4.1 Electrocardiograma.....	25
1.4.2 Biomarcadors.....	27
1.5 Justificació de la tesi doctoral	31
2. HIPÒTESI	33
3. OBJECTIUS	37
4. METODOLOGIA	41
5. RESULTATS	47
6. DISCUSIÓ	65
6.1 Limitacions.....	77
7. CONCLUSIONS	79
8. LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES	83
9. BIBLIOGRAFIA	87
10. ANNEXOS	101
10.1 Publicacions derivades de la tesi doctoral.....	103
10.1.1 Article 1	103
10.1.2 Article 2	117

RESUM

La cardiopatia isquèmica continua sent una de les principals causes de mortalitat, malgrat els avenços terapèutics i la implementació de xarxes de reperfusió precoç. L'infart agut de miocardi (IAM), i especialment les seves complicacions com la insuficiència cardíaca (IC), el xoc cardiogènic i la fibril·lació auricular (FA), condicionen de forma determinant el pronòstic vital a curt i llarg termini. En aquest context, la identificació de factors pronòstics esdevé clau per optimitzar el maneig i la supervivència dels pacients.

L'objectiu principal d'aquesta tesi és aprofundir en l'avaluació de factors clínics, electrocardiogràfics i bioquímics per optimitzar l'estratificació de risc i millorar la predicció de desenllaços a curt i llarg termini en pacients amb IAM, especialment quan aquest es complica amb IC o FA. Per assolir aquest objectiu, s'han realitzat tres estudis originals basats en un registre prospectiu de pacients amb IAM ingressats a la Unitat de Cures Agudes Cardiològiques d'un hospital terciari, i en el cas de l'estudi sobre la FA, s'han obtingut dades de pacients ingressats en dos centres amb disponibilitat de Codi IAM.

El primer estudi compara la mortalitat a curt i llarg termini de pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic segons la presència o no d'elevació del segment ST a l'ECG inicial. El segon treball avalua la capacitat pronòstica de dos biomarcadors emergents, l'angiopoetina-2 (ANGPT-2) i el factor induïble per hipòxia 1 alfa (HIF-1 α), determinats durant la fase aguda de l'IAM amb elevació de l'ST (IAMEST) complicat amb IC. A més, s'examina la seva capacitat per millorar la discriminació de risc més enllà de biomarcadors ja establerts, com el NT-proBNP. Finalment, el tercer estudi analitza l'impacte de la FA com a complicació durant la fase aguda de l'IAMEST, determinant la seva relació amb mortalitat, recurrència de la pròpia arrítmia i risc d'ictus tromboembòlic a llarg termini.

Els resultats obtinguts mostren que els pacients amb xoc cardiogènic i IAMEST presenten una mortalitat als 30 dies aproximadament un 40% superior en comparació als pacients sense elevació de l'ST, mentre que a llarg termini, els pacients amb IAMEST acumulen una mortalitat més elevada, probablement deguda a una major càrrega de comorbiditats i malaltia coronària multivas. En relació als biomarcadors, tant l'ANGPT-2 com l'HIF-1 α s'associen de forma independent amb mortalitat a 30 dies, destacant l'HIF-1 α pel seu valor addicional en models combinats amb variables clíniques i NT-proBNP. Malgrat això, cap dels dos biomarcadors mostra associacions significatives amb mortalitat o complicacions a llarg termini. Respecte a la FA com a complicació de l'IAMEST, aquesta

s'ha associat a major incidència de IC, xoc cardiogènic i mortalitat intrahospitalària. Durant el seguiment, es detecta que els pacients amb FA presenten un risc tres vegades superior de recurrència de l'arrítmia i una mortalitat global més elevada, tot i que no s'han observat diferències significatives en la incidència d'ictus entre grups.

Aquest treball posa de manifest que eines clíniques clàssiques com l'ECG segueixen tenint un paper fonamental en l'estratificació de risc dels pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic, i que determinats biomarcadors emergents podrien complementar les eines pronòstiques ja establertes, especialment per l'avaluació de risc a curt termini. A més, la FA durant la fase aguda de l'IAMEST implica un seguiment acurat per prevenir recurrències i complicacions derivades, reforçant la necessitat d'una estratègia de maneig individualitzada. En conjunt, aquestes troballes contribueixen a avançar en l'estratificació de risc i podrien afavorir la presa de decisions terapèutiques individualitzades i més ajustades en pacients amb IAM d'alt risc.

ABSTRACT

Ischemic heart disease remains one of the main causes of mortality, despite therapeutic advances and the implementation of early reperfusion networks. Acute myocardial infarction (AMI), and especially its complications such as heart failure (HF), cardiogenic shock and atrial fibrillation (AF), strongly determine short- and long-term vital prognosis. In this context, the identification of prognostic factors is key to optimizing patient management and survival.

The objective of this thesis is to deepen the evaluation of clinical, electrocardiographic and biochemical factors to optimise risk stratification and improve the prediction of short- and long-term outcomes in patients with AMI, especially when complicated by HF or AF. To achieve this objective, three original studies have been conducted on a prospective registry of patients with AMI admitted to the Acute Cardiac Care Unit of a tertiary hospital, and in the case of the AF study, data were obtained from patients admitted to two centres with an available emergency reperfusion network. The first study compares short- and long-term mortality in patients with AMI complicated by cardiogenic shock according to the presence or absence of ST-segment elevation on the initial ECG. The second study evaluates the prognostic capacity of two emerging biomarkers, angiopoietin-2 (ANGPT-2) and hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 α), determined during the acute phase of ST-elevation AMI (STEMI) complicated by HF. In addition, it examines their ability to improve risk discrimination beyond already established biomarkers, such as NT-proBNP. Finally, the third study analyses the impact of AF as a complication during the acute phase of STEMI, determining its relationship with mortality, recurrence of the arrhythmia, and long-term thromboembolic stroke risk.

The results obtained show that patients with cardiogenic shock and STEMI have approximately 40% higher 30-day mortality compared to patients without ST-segment elevation, whereas in the long term, patients with NSTEMI accumulate higher mortality, probably due to a higher burden of comorbidities and multivessel coronary disease. Regarding biomarkers, both ANGPT-2 and HIF-1 α are independently associated with 30-day mortality, with HIF-1 α standing out for its additional value in models combined with clinical variables and NT-proBNP. However, neither biomarker shows significant associations with long-term mortality or complications. As for AF as a complication of STEMI, it is associated with a higher incidence of HF, cardiogenic shock and in-hospital mortality. During follow-up, patients with AF have a threefold higher risk of recurrence of the

arrhythmia and higher overall mortality, although no significant differences have been observed in the incidence of stroke between groups.

This work highlights that classic clinical tools such as the ECG continue to play a fundamental role in risk stratification in patients with complicated AMI, and that emerging biomarkers could complement already established prognostic tools, especially for short-term risk assessment. Moreover, AF as an acute complication of STEMI implies close follow-up to prevent recurrences and derived complications, reinforcing the need for an individualized management strategy. Overall, these findings contribute to refining risk stratification and may facilitate more precise and personalized therapeutic decision-making in patients with high-risk myocardial infarction.



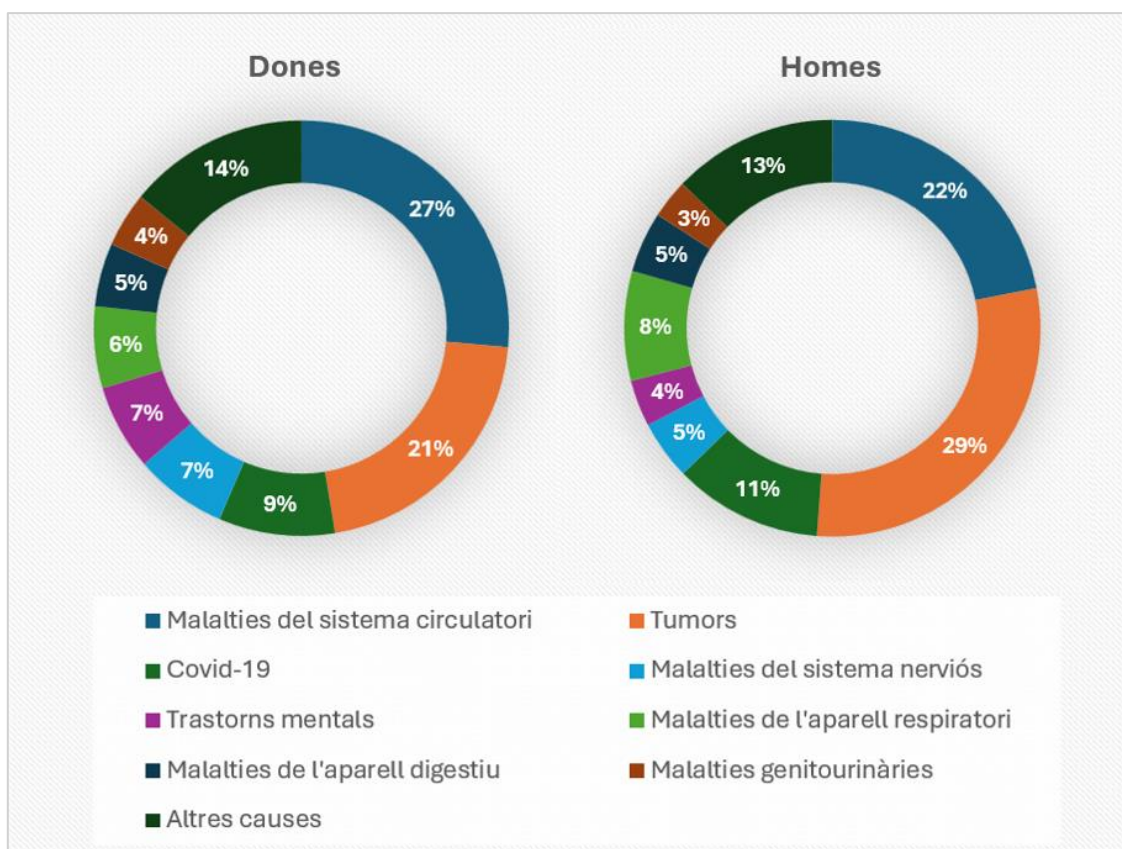
INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Epidemiologia de la cardiopatia isquèmica

La cardiopatia isquèmica és la causa més freqüent de mortalitat i morbiditat a nivell mundial⁽¹⁾. Segons dades de la Organització Mundial de la Salut, és la primera causa de mortalitat al món, representant fins al 16% de les morts que es van produir l'any 2019⁽²⁾. Respecte a les dades del nostre medi, els resultats són similars. Segons l'Institut Nacional d'Estadística d'Espanya, la cardiopatia isquèmica va ser la segona causa de mort l'any 2022, després de la infecció pel virus SARS-CoV-2⁽³⁾, i d'acord amb dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (**Figura 1**), l'any 2021 les malalties cardiovasculars van ser la segona causa de mort en homes (22%), i la primera causa en dones (27%)⁽⁴⁾.

Figura 1. Mortalitat per tipus de malaltia i sexe l'any 2021 a Catalunya (adaptada a partir de les dades del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya).



Els avenços en el tractament, com la implantació del Codi IAM al nostre medi⁽⁵⁾ i la milloria en la prevenció secundària, han permès disminuir la mortalitat intrahospitalària

en les últimes dècades^(6,7), però tot i així, aquesta continua sent elevada. Diversos estudis apunten a que, tot i aquesta milloria en fase aguda, hi ha hagut un increment de la mortalitat després de la fase hospitalària, especialment durant el primer any⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Aquestes dades mostren la necessitat de continuar fomentant la investigació en aquest àmbit, doncs podria ser que l'estratificació que es realitzi amb els pacients amb IAM no sigui prou acurada amb les variables que s'utilitzen de forma habitual.

1.2 Síndrome coronària aguda

La cardiopatia isquèmica es deu a l'acumulació de plaques ateroscleròtiques a les artèries coronàries, siguin obstructives o no. Aquesta malaltia es pot presentar de diferents formes clíniques, que es poden classificar com a síndromes coronàries agudes o cròniques^(11,12). Aquest treball està focalitzat en les síndromes agudes i, més concretament, en l'infart agut de miocardi i les complicacions que en poden derivar, amb l'objectiu de cercar factors predictius que ens ajudin a millorar el maneig i la supervivència dels pacients.

La síndrome coronària aguda (SCA) engloba un conjunt de manifestacions clíniques causades per la ruptura o erosió d'una placa d'ateroma i la formació d'un trombe intracoronari, que origina una obstrucció parcial o total del flux sanguini al miocardi. Aquest espectre clínic inclou des de l'angina inestable fins a l'infart agut de miocardi amb o sense elevació del segment ST (IAMEST o IAMSEST, respectivament). La seva presentació clínica pot variar, però habitualment s'associa a dolor toràcic d'inici recent o progressiu, canvis electrocardiogràfics i elevació de biomarcadors de necrosi miocàrdica^(13,14).

Segons la quarta definició universal de l'any 2018⁽¹³⁾, l'infart agut de miocardi és una lesió miocàrdica aguda que es detecta mitjançant biomarcadors cardíacs anòmals i que s'associa a isquèmia del miocardi, i a almenys un dels següents: símptomes d'isquèmia miocàrdica, canvis elèctrics isquèmics, desenvolupament de ones Q patològiques, evidència per tècnica d'imatge de pèrdua de viabilitat de miocardi de nova aparició, o identificació de placa d'ateroma trencada per angiografia.

Es calcula que al nostre país hi ha uns 110.000 casos de síndrome coronària aguda a l'any, dels quals fins a un terç moren els primers 28 dies degut a complicacions (molts d'ells abans de poder ser atesos pel sistema sanitari), i la gran majoria requereix ingrés hospitalari, amb la conseqüent despesa sanitària i econòmica que això implica⁽¹⁵⁾.

1.3 Complicacions més rellevants durant la fase aguda d'un IAM

Les complicacions que es produeixen durant la fase aguda de l'infart de miocardi són determinants fonamentals en el pronòstic d'aquests pacients. D'entre elles, cal destacar la insuficiència cardíaca i l'aparició d'arrítmies, tant per la seva rellevància clínica com per la seva freqüència i l'impacte en la supervivència i morbiditat dels pacients. Aquestes dues entitats, sovint interrelacionades, constitueixen els eixos centrals de l'anàlisi desenvolupat en aquest apartat. En relació a les arrítmies associades a l'infart, aquest treball s'ha focalitzat en la fibril·lació auricular, atesa la seva elevada prevalença en aquest context clínic i la persistència d'interrogants clínics rellevants pel que fa a la seva gestió terapèutica en el marc de l'infart i especialment en relació al tractament antitrombòtic en el moment de l'alta hospitalària.

1.3.1 Insuficiència cardíaca

La insuficiència cardíaca és una de les complicacions més rellevants i freqüents de l'IAM, amb una prevalença variable en funció dels estudis de entre el 15 i el 20%^(16,17), i és un dels principals factors determinants en el pronòstic i la primera causa de mortalitat intrahospitalària d'aquests pacients⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Segons les guies de la *European Society of Cardiology*⁽²¹⁾, es defineix com una síndrome que inclou una sèrie de símptomes (dispnea, edemes, astènia...) i/o signes (crepitants pulmonars, ingurgitació jugular...) deguts a pressions intracardíaques elevades i/o a un inadequat cabal cardíac. La principal causa descrita d'aparició d'IC en aquests pacients és la disfunció ventricular secundària al propi infart, però hi ha altres causes com l'aparició d'arrítmies, la presència d'alteracions valvulars o les complicacions mecàniques.

Diversos treballs han analitzat alguns dels factors de risc que presenten els pacients amb IAM complicat amb IC, i s'ha determinat que són pacients més ancians, més freqüentment dones, amb major incidència de factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, dislipèmia i diabetis *mellitus*), amb malaltia coronària més greu i més prevalença d'infart del territori anterior, amb antecedent de cardiopatia isquèmica prèvia, i amb major disfunció ventricular^(20,22,23).

Tot i conèixer aquests factors, la IC pot manifestar-se amb una àmplia varietat de presentacions clíniques, que abasten des d'una congestió lleu i transitòria compensada, fins a formes greus com l'edema agut de pulmó o el xoc cardiogènic. Aquesta heterogeneïtat fenotípica reflecteix no només diferències en l'extensió del dany

miocàrdic, sinó també en les condicions basals del pacient, la resposta hemodinàmica i la presència de comorbiditats. En conseqüència, el pronòstic d'aquests pacients pot variar substancialment i requereix una valoració individualitzada. És per aquest motiu que es fa imprescindible l'ús d'escala de risc validades i de predictors clínics, bioquímics i funcionals que permetin estratificar adequadament als pacients i orientar precoçment la presa de decisions terapèutiques, amb l'objectiu d'anticipar-ne l'evolució a curt i llarg termini.

Disposem de varies escales que classifiquen la IC post-infart segons la seva gravetat, sent la més utilitzada l'escala clàssica descrita l'any 1967⁽²⁴⁾ **per Thomas Killip i John T. Kimball**. Aquesta classificació es basa en l'exploració física del pacient a peu de llit, sense considerar cap altra exploració complementària, i inclou quatre graus que van des de l'absència d'IC (Killip-Kimball classe I), diferents graus de congestió pulmonar (Killip-Kimball classes II i III), fins al xoc cardiogènic (Killip-Kimball classe IV), que és la forma de presentació més greu. A més, en el moment en que es va descriure aquesta classificació, també es va determinar la letalitat que presentaven els pacients depenent d'aquest grau de IC, i ja es va objectivar per primer cop que la IC era un clar determinant en el pronòstic a curt termini dels pacients amb IAM. Es va descriure una mortalitat del 6% en els pacients en Killip-Kimball I, que s'incrementava progressivament segons la gravetat de la IC, arribant a ser del 81% en els pacients en situació de xoc cardiogènic⁽²⁴⁾. Avui en dia, però, la implementació de teràpies de reperfusió i el desenvolupament de xarxes territorials que permeten un accés ràpid a aquestes tècniques⁽²⁵⁾, han permès millorar la supervivència d'aquests pacients. No obstant, s'han publicat diversos estudis que continuen demostrant que la presència de IC és un determinant pronòstic clar en els pacients que presenten un infart tot i els avenços actuals^(18,22,26,27).

Malgrat la seva utilitat històrica i la seva simplicitat clínica, la classificació Killip-Kimball presenta limitacions significatives com a eina pronòstica en el context de l'infart. El fet de que es tracti d'una escala basada exclusivament en signes clínics observables, pot infraestimar la presència d'edema pulmonar subclínic o d'IC incipient, especialment en pacients aparentment estables. En aquest sentit, estudis recents demostren que afegir nous paràmetres a l'escala, com per exemple la presència de línies B a l'exploració amb ecografia pulmonar⁽²⁸⁾, pot millorar substancialment la discriminació de pacients de risc, sobretot aquells on el risc inicial és aparentment baix.

Una altra escala que considera la IC com a determinant pronòstic en els pacients amb IAM, i que es va descriure l'any 2003⁽¹⁹⁾, és l'**escala GRACE** (*Global Registry of*

Acute Coronary Events). Es tracta d'una eina pronòstica àmpliament validada per a l'estimació del risc de mortalitat i d'esdeveniments adversos en pacients amb SCA, i un dels paràmetres que inclou és el desenvolupament d'IC. Aquesta puntuació integra també variables clíniques, com l'edat, la freqüència cardíaca, la pressió arterial sistòlica, desnivells de l'ST a l'electrocardiograma (ECG), biomarcadors com la creatinina i els enzims de dany miocàrdic, i si el pacient es presenta amb aturada cardíaca. Diversos estudis han demostrat la capacitat discriminativa de l'escala GRACE per predir mortalitat hospitalària i a 6 mesos, amb àrees sota la corba superiors a 0,80 en múltiples cohorts internacionals^(19,29).

No obstant, cal tenir en compte que la IC no només és una complicació durant la fase aguda de l'infart, sinó que les seqüeles cardíques secundàries a l'IAM fan que un número significatiu de pacients la desenvolupin també durant el seguiment. Es calcula que, aproximadament, el 13% dels pacients presentaran IC als 30 dies d'haver tingut l'esdeveniment, i fins al 20-30% ho faran dins del primer any després de l'alta^(17,30,31). Per tant, es tracta d'una complicació que afecta a la supervivència i a la qualitat de vida d'un número gens menyspreable de pacients. Per aquest motiu, estudis recents ja apunten que cal millorar la identificació precoç dels pacients en risc de desenvolupar IC mitjançant un enfocament multimodal, per tal de millorar el maneig clínic i, per tant, poden millorar el pronòstic d'aquests pacients⁽³⁰⁾.

1.3.2 Xoc cardiogènic

Com s'ha mencionat prèviament, la forma de presentació més greu de la IC, i que més compromet la supervivència dels pacients sobretot durant la fase aguda, és el xoc cardiogènic, pel que es requereix una menció especial en aquest subapartat.

El xoc cardiogènic es defineix com la presència de signes clínics i/o analítics de hipoperfusió tissular, com a resultat d'un cabal cardíac inadequat. Clàssicament, aquesta definició incloïa la presència de hipotensió arterial sistòlica inferior a 90 mmHg o la necessitat de catecolamines per mantenir una pressió arterial superior a 90 mmHg. No obstant, publicacions més recents consideren que aquest criteri no sempre es compleix, donat que pot haver una vasoconstricció compensatòria inicial^(21,32), i per aquest motiu actualment ja no s'inclou de forma estricta en la definició actual.

Aquesta situació de cabal cardíac insuficient provoca una hipoperfusió multiorgànica que, sense un maneig terapèutic adequat, comporta una elevada mortalitat. Tot i les

milliores terapèutiques de les darreres dècades, el xoc cardiogènic continua sent la principal causa de mort intrahospitalària en pacients amb IAM. Als anys 80, la letalitat del xoc cardiogènic arribava al 80%^(24,33), i actualment, malgrat la millora de la reperfusió i els avenços terapèutics, aquesta mortalitat intrahospitalària al nostre entorn encara és propera al 40%, i pot arribar fins al 50% als 30 dies^(34–38).

Aquesta milloria del pronòstic es deu, en part, als estudis realitzats durant la dècada dels anys 90, que van demostrar que la revascularització precoç millorava la supervivència^(39–41) i, des de l'any 1999, les **guies de l'*American College of Cardiology*** ja recomanen dur a terme una revascularització precoç en aquests pacients com a tractament de primera línia⁽⁴²⁾. Tot i això, cal destacar que determinades subpoblacions, com pacients d'edat avançada, presenten encara taxes de mortalitat que poden superar el 70%^(43–45). Per tant, estem davant d'una situació clínica que avui en dia encara comporta una mortalitat inacceptablement elevada, motiu pel qual la recerca en aquest àmbit resulta imprescindible.

Malgrat els avenços en el maneig mèdic i la generalització de l'intervencionisme coronari, el xoc cardiogènic manté una prevalença que oscil·la entre el 2 i el 13% dels pacients amb IAM, sent la disfunció ventricular esquerra la causa més freqüent^(32,43,46). Tanmateix, cal tenir present que pot ser secundari a altres mecanismes com les complicacions mecàniques (ruptura de paret lliure del ventricle esquerre, comunicació interventricular o ruptura de múscul papil·lar), alteracions del ritme o la disfunció del ventricle dret. En aquest context, la gravetat clínica i el pronòstic estan estretament lligats a l'etiologia subjacent⁽³⁸⁾.

A més, tot i que el SCA continua sent la principal causa de xoc cardiogènic, la seva proporció relativa ha disminuït. A principi dels anys 2000, més del 80% dels casos s'associaven a IAM, mentre que les dades actuals indiquen una prevalença entre el 35 i el 50%. Dins de l'IAM, l'infart amb elevació del segment ST és el que amb més freqüència es complica amb xoc⁽³²⁾, i alguns dels factors associats a major risc de mortalitat són l'edat, l'aturada cardiorrespiratòria, la disfunció ventricular i paràmetres associats a inflamació sistèmica⁽⁴⁷⁾.

Les darreres dècades han aparegut diverses teràpies de suport ventricular i circulatori, que ofereixen un benefici teòric en la supervivència d'aquests pacients, però encara no disposem de prou evidència per definir quins es podrien beneficiar de la seva implantació, i de quin seria el moment òptim per fer aquesta implantació. Diversos assajos clínics aleatoritzats, com l'IABP-SHOCK II (*Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic*

Shock II)⁽⁴⁸⁾ i el ECLS-SHOCK (*Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock*)⁽⁴⁹⁾, no han demostrat cap benefici significatiu del baló de contrapulsació intraaòrtic (BCIAo) o de la circulació extracorpòria amb oxigenació per membrana (ECMO) en la reducció de mortalitat hospitalària a 30 dies. Fins i tot, estudis com l'ISAR-SHOCK de l'any 2008⁽⁵⁰⁾, que va mostrar una estabilització hemodinàmica immediata amb dispositiu de suport ventricular de flux micoraxial, tampoc va aconseguir demostrar una milloria significativa de la supervivència a 30 dies en comparació amb el BCIAo.

No obstant això, aquesta perspectiva canvia de manera rellevant amb la publicació de l'assaig clínic aleatoritzat *DanGer Shock (Danish-German Cardiogenic Shock)* l'any 2024⁽⁵¹⁾, que aporta per primera vegada evidència de reducció significativa de mortalitat en pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic. En aquest estudi, la implantació precoç d'un dispositiu de suport ventricular de flux microaxial (Impella CP®) abans de la revascularització s'associa a una disminució significativa de mortalitat als 30 dies (45,8% en el grup Impella vs. 58,5% en el grup control; $p=0,04$). Aquest impacte clínic es podria atribuir, en part, als criteris d'inclusió i exclusió estrictes, així com a una selecció acurada i homogènia dels pacients, fet que reforça la importància d'identificar correctament els candidats que es poden beneficiar de cada tractament.

Tot això ens porta a entendre que el xoc cardiogènic és una situació clínica amb diverses formes de presentació i gravetat, i que la causa inicial que desencadena l'estat de xoc també condiciona de manera decisiva la supervivència. A més, el xoc cardiogènic constitueix un espectre clínic que pot anar des de formes inicials potencialment reversibles fins a estadis avançats en que la hipoperfusió tissular sostinguda deriva en disfunció multiorgànica irreversible, malgrat la instauració de mesures de suport hemodinàmic i circulatori. Identificar precoçment aquesta progressió és clau per optimitzar el maneig i evitar tractament desproporcionats o ineficaços. Per tant, en aquesta patologia, una medicina de precisió podria col·laborar a la millora del pronòstic.

En aquest sentit, s'han desenvolupat escales pronòstiques i classificacions de severitat que permeten estratificar el risc i guiar les decisions clíniques. La classificació més utilitzada actualment és l'escala de la **Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)**, que es basa en paràmetres derivats de l'exploració física, valors analítics i dades hemodinàmiques, i estableix cinc estadis de gravetat (A-E) que van des de la situació prèvia al xoc (estadi A) fins a la situació refractària de xoc extrem (estadi E)^(32,47,52). La mortalitat, tant intrahospitalària⁽⁵³⁻⁵⁷⁾ com a llarg termini^(55,58), varia en funció de l'estadi i és més alta a mesura que pugem d'estadi de gravetat, tal i com es descriu a la **Figura 2**.

Figura 2. Classificació SCAI. Definició de cada estadi i mortalitat intrahospitalària i a llarg termini segons la bibliografia publicada⁽⁵³⁻⁵⁸⁾.

	ESTADI A (At risk)	ESTADI B (Beginning)	ESTADI C (Classic)	ESTADI D (Deteriorating)	ESTADI E (Extremis)
Definició	En risc d'evolucionar a xoc cardiogènic. Sense hipoperfusió.	Hipotensió arterial i taquicàrdia. Sense elevació d'àcid làctic ni dany d'òrgans diana.	Signes d'hipoperfusió i congestió. Hipotensió arterial significativa. Elevació de lactat. Funció renal alterada.	Deteriorament progressiu tot i les intervencions inicials instaurades.	Estadi crític amb hipoperfusió severa i multisistèmica. Requereix dispositiu d'assistència circulatoria mecànica.
Mortalitat intrahospitalària	0.8-3%	2.2-7.1%	10.7-36.4%	24-58.2%	42-67%
Mortalitat a llarg termini (>30 dies)	11.8-30.8%	18.4-35.1%	23.3-59.1%	28.3-61.5%	28.3-85.7%

Altres escales útils en la classificació de gravetat del xoc són l'**IABP-SHOCK II**⁽⁴⁸⁾, desenvolupada a partir dels pacients inclosos a l'assaig homònim amb l'objectiu de predir mortalitat a 30 dies, i el **CardShock risk score**⁽⁵⁹⁾, elaborat a partir d'un registre europeu multicèntric. Ambdues són eines pronòstiques senzilles, basades en variables clíniques i analítiques, que permeten estratificar el risc durant les primeres hores d'atenció al pacient.

Tot i la seva utilitat per a l'avaluació inicial, aquestes escales presenten limitacions notables. Al basar-se majoritàriament en paràmetres clínics, poden mostrar variabilitat interobservador i comprometre la precisió en la determinació de l'estadi real del xoc. Cal tenir en compte, a més, que el xoc cardiogènic és una entitat altament heterogènia, amb diferències significatives en la funció ventricular, el perfil hemodinàmic, la càrrega comòrbida i els nivells de biomarcadors⁽³⁴⁾. Una detecció tardana de la gravetat pot retardar la instauració de mesures terapèutiques crítiques, com la revascularització precoç, l'ús d'amines vasoactives o el suport mecànic, reduint així les possibilitats de reversió del xoc. Així, una definició precoç i acurada del fenotip clínic i del grau de severitat és clau per individualitzar el tractament i millorar la supervivència^(32,34,60,61).

En aquest context, una revisió publicada l'any 2023 per *Jentzer et al.* destaca la importància d'un enfocament multidisciplinari i la identificació precisa del perfil de cada pacient per adaptar el suport de forma personalitzada⁽³⁴⁾. L'article remarca especialment el paper creixent dels biomarcadors, tant els tradicionals (com l'àcid làctic, les troponines

o els pèptids natriurètics), com d'òrgans diana (creatinina, transaminases) i altres de nova generació relacionats amb l'estrès cel·lular i la inflamació. Entre aquests últims, destaquem la dipeptidil peptidasa 3 (DPP3), la adrenomedulina i la angiopoietina-2, que han mostrat capacitat pronòstica en cohorts recents. Paral·lelament, l'aplicació de tècniques de proteòmica ha permès identificar signatures moleculars complexes com el CS4P (*Cardiogenic Shock 4-Protein panel*), que ha demostrat un poder pronòstic superior a escales convencionals com el *CardShock* o l'*IABP-SHOCK II*, obrint la porta a una classificació biològica integradora que permeti predir millor la mortalitat i orientar estratègies terapèutiques més precises i personalitzades⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

1.3.3 Fibril·lació auricular

Una altra complicació rellevant durant la fase aguda d'un l'IAM són les arrítmies, tant per la seva elevada prevalença com per la seva repercussió clínica. Algunes d'aquestes arrítmies poden comportar un deteriorament clínic i hemodinàmic sobtat, fet que justifica la importància de la seva detecció i tractament precoç^(65,66). Tot i això, les seves implicacions no es limiten només a l'etapa aguda, ja que també poden condicionar complicacions a mig i llarg termini. Dins de les alteracions del ritme, destaca la fibril·lació auricular (FA), ja que és una complicació freqüent, amb una prevalença descrita entre el 6 i el 21%^(67,68), i amb implicacions pronòstiques d'importància. La seva aparició està condicionada per canvis elèctrics i estructurals secundaris a la isquèmia i la necrosi miocàrdica durant l'infart, i els principals factors de risc associats són l'edat, la mida de l'infart, i la presència de IC^(67,69).

En el context de l'infart, la FA es pot presentar de diferents formes, que poden comportar característiques clíniques i pronòstiques específiques. En primer lloc, es distingeix entre **FA preexistent** i **FA de nova aparició (de novo)**, sent aquesta darrera la que ha generat més dubtes respecte al seu maneig a llarg termini donat que clàssicament s'ha considerat que la fisiopatologia és deguda a la situació clínica aguda, i per tant, és diferent a la de la FA preexistent. Tot i aquesta diferenciació, algunes publicacions demostren que independentment del tipus de FA, aquesta es correlaciona amb pitjor pronòstic⁽⁷⁰⁾. Dins de la FA de *novo*, alguns autors han proposat una classificació basada en el moment d'aparició respecte a l'inici de l'IAM. Parlem de **FA precoç** quan apareix les primeres 24 hores, i **FA tardana** si s'instaura posteriorment. Segons *Shiyovich et al.*⁽⁷¹⁾, aquests dos tipus s'associen a perfils clínics diferenciats. Els pacients amb FA precoç solen presentar una resposta inflamatòria sistèmica més

accentuada i pitjor situació hemodinàmica inicial, mentre que la FA tardana podria estar més en relació amb l'aparició d'IC.

Respecte a les complicacions associades a la FA en aquests pacients, està descrit que pot implicar un augment del risc d'IC, ictus i mortalitat sobretot durant la fase aguda, però la informació que disposem de l'evolució a llarg termini és escassa⁽⁶⁸⁻⁷⁷⁾. A més, com a limitació dels estudis publicats, són observacionals i la majoria no recullen dades sobre el tractament antitrombòtic que estaven rebent els pacients, fet que és rellevant en aquest context clínic.

D'entrada, la FA durant la fase aguda de l'IAM s'ha associat a **major incidència d'IC i de xoc cardiogènic**, que, tal i com s'ha comentat a l'apartat anterior, ja comporten un empitjorament pronòstic de per si. L'any 2009 es publica una revisió sistemàtica⁽⁶⁷⁾, que destaca que la FA en el context agut d'un IAM s'associa a un increment rellevant del risc d'IC i xoc, contribuint així a la seva elevada mortalitat. Seguint la mateixa línia, al 2016, *Kundu et al.* realitzen un estudi observacional que demostra que els pacients que desenvolupen FA durant l'ingrés per IAM tenen gairebé el doble de risc de desenvolupar IC i un increment significatiu del risc de xoc. A més, l'aparició de l'arrítmia també s'ha relacionat amb empitjorament hemodinàmic i necessitat més freqüent de suport inotròpic i ventilatori⁽⁷⁸⁾. Finalment, un subanàlisi de l'estudi *IABP-SHOCK II* posa de manifest que la presència de FA en pacients amb xoc secundari a IAM comporta pitjor pronòstic i més complexitat terapèutica, amb taxes de mortalitat significativament més elevades⁽⁷⁹⁾.

En relació amb el **risc d'ictus d'etiologia tromboembòlica i de mortalitat**, s'han publicat diversos estudis que avaluen la seva associació amb la FA relacionada amb l'IAM, sobretot a curt termini. L'any 1997 es publica un subanàlisi de l'estudi GUSTO-I (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries*)⁽⁷⁶⁾, que es va dissenyar inicialment per avaluar diferents estratègies fibrinolítiques en pacients amb IAMEST, i es comparen pacients que desenvolupen FA amb el que no, conclouent que els primers tenen major incidència de ictus isquèmic (1,8% vs. 0,5%; $p=0,0001$) i una mortalitat més elevada (14,3% vs. 6,1%; $p=0,0001$) a 30 dies de seguiment. De manera similar, l'any 2004 es publica un subanàlisi de l'estudi OPTIMAAL (*Optimal Treatment of Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*)⁽⁷⁷⁾, dissenyat per comparar els efectes de losartan davant de captopril en pacients amb IAM i disfunció ventricular, però també es fa una comparació de pacients en funció de si presenten o no FA. Els resultats novament evidencien que els pacients complicats amb FA tenen més risc d'ictus els primers 30 dies post infart.

Pel que fa al risc a llarg termini, la bibliografia és encara més limitada. A destacar l'estudi publicat per *Siu et al.* l'any 2007⁽⁸⁰⁾, que avalua el pronòstic a tres anys dels pacients amb IAM inferior i FA. Com a resultats, s'observa que els pacients amb FA tenen major incidència d'ictus (22% vs. 4%; $p < 0,01$) i que entre els pacients que presenten ictus i estan al grup amb FA, fins al 77% presenten l'ictus en relació a una recidiva de l'arritmia. Com a limitació destacada, l'estudi no recull dades sobre si els pacients rebien anticoagulació. En canvi, l'any 2005 es publiquen dades del registre RIKS-HIA (*Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions*)⁽⁸¹⁾, que només inclou pacients amb IAM complicat amb FA, i es compara el pronòstic segons si els pacients rebien anticoagulació oral o no. Els resultats indiquen una reducció significativa de la mortalitat a un any en el grup anticoagulat (22% vs. 31%; $p < 0,001$). Però aquests estudis es van realitzar ara fa 20 anys, quan encara la reperfusió amb angioplàstia primària no s'havia generalitzat. Actualment, és fa evident que la necessitat de doble antiagregació post implantació d'un *stent* combinat amb un fàrmac anticoagulant pot complicar el maneig clínic i incrementar el risc hemorràgic.

En aquest context, les darreres **guies de la *European Society of Cardiology*** sobre el tractament de la síndrome coronària aguda⁽¹⁴⁾, publicades l'any 2023, recomanen considerar l'inici d'anticoagulació crònica en aquests pacients, amb un grau de recomanació IIa. Aquesta indicació limitada es deu, en gran part, a la manca d'assajos clínics específics sobre el benefici de l'anticoagulació en aquest escenari, així com al risc hemorràgic elevat derivat de la combinació amb els tractaments antiagregants habituals en aquest grup de malalts.

1.4 Factors predictius de complicacions associades a l'infart

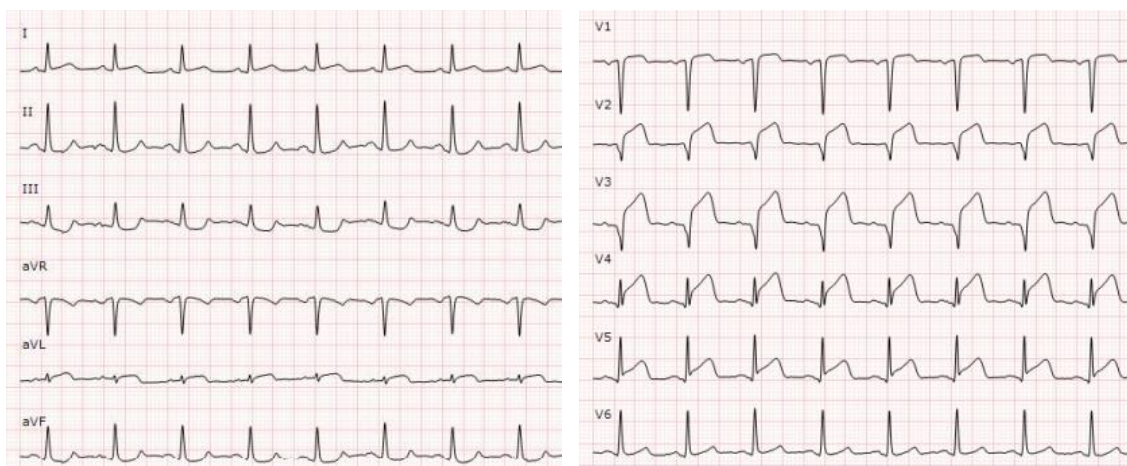
1.4.1 Electrocardiograma

L'ECG encara constitueix una eina essencial en l'infart, no només per la seva utilitat diagnòstica, sinó també com a marcador pronòstic, ja que permet identificar patrons de risc que es correlacionen amb l'extensió del dany miocàrdic, la presència de complicacions mecàniques i el pronòstic vital a curt i llarg termini⁽⁸²⁾. La informació derivada de l'ECG facilita l'estratificació del risc inicial i la presa de decisions terapèutiques immediates, sobretot pel que fa a l'estratègia de revascularització^(45,83). Per aquest motiu, les guies de pràctica clínica recomanen realitzar un ECG de 12 derivacions dins dels primers 10 minuts de contacte mèdic en pacients amb sospita de SCA, per tal de garantir un diagnòstic ràpid i optimitzar la presa de decisions terapèutiques urgents^(14,60).

Un aspecte clau en la valoració inicial del pacient amb IAM és la distinció entre la **presència o no d'elevació del segment ST** a l'ECG inicial (exemple amb elevació de l'ST a la **Figura 3**), ja que condiciona tant l'estratègia terapèutica com el risc a curt termini⁽⁸³⁾. Els pacients amb IAMEST solen presentar una oclusió coronària aguda total, que implica una isquèmia transmural i necessitat urgent de revascularització per minimitzar la mida de l'infart i millorar la supervivència^(82,84). En canvi, els pacients amb IAMSEST sovint presenten una oclusió parcial o circulació col·lateral que limita l'extensió transmural de la lesió, però es relaciona amb major prevalença de malaltia coronària multivas i amb més comorbiditats associades, fet que pot comportar un risc més elevat de complicacions a mig i llarg termini^(85,86). Aquesta diferència inicial destaca la importància de l'ECG com a eina de classificació immediata i d'estratificació de risc en el moment del diagnòstic. Tot i l'expansió recent del concepte d'artèria oberta o oclosa per guiar la reperfusió, en aquesta tesi es manté, per coherència didàctica i cronològica amb els estudis en que es basa aquesta tesi, la classificació clàssica de IAM amb o sense elevació de l'ST.

En el context de l'**IAMEST**, la persistència d'elevació significativa del ST després de la reperfusió s'ha associat amb un pitjor pronòstic, reflectint una perfusió miocàrdica insuficient o més extensió transmural^(84,87), i és un predictor independent de mortalitat i de remodelatge advers del ventricle esquerre⁽⁸⁸⁾. A més, la presència de bloqueig de branca esquerra o altres alteracions de la conducció ventricular poden agreujar el risc i dificultar la interpretació del dany isquèmic⁽⁸²⁾.

Figura 3. ECG que mostra elevació del segment ST antero-lateral.



Per altra banda, en els pacients amb **IAMSEST**, l'ECG continua tenint un valor pronòstic rellevant, tot i que els patrons electrocardiogràfics són més heterogenis. La depressió de l'ST o les alteracions inespecífiques de la repolarització s'han relacionat amb un risc més alt d'esdeveniments adversos majors, especialment quan coexisteixen

amb biomarcadors elevats⁽⁸⁵⁾. La mortalitat a curt termini pot ser inferior o similar a la dels pacients amb IAMEST, però el risc acumulat a llarg termini pot arribar a ser superior, degut principalment a una càrrega aterotrombòtica més extensa i a una major prevalença de comorbiditats⁽⁸⁶⁾. A més, les dades publicades suggereixen que la principal causa de mortalitat en aquests pacients és la IC⁽⁸⁵⁾.

El valor pronòstic de l'ECG adquireix una importància encara major en el context de l'IAM complicat amb IC o amb xoc cardiogènic. La presència de canvis extensos en el segment ST i els patrons de bloqueig compleixen un paper clau en la predicció de la mortalitat, ja que indiquen una afectació miocàrdica més severa i la possibilitat de fracàs hemodinàmic imminent^(48,89). L'estudi CULPRIT-SHOCK subratlla que el grau de flux TIMI i la perfusió miocàrdica post revascularització coronària estan estretament associats amb la mortalitat, i posen de manifest la possible relació entre reperfusió efectiva i senyals ECG de mal pronòstic⁽⁹⁰⁾. Finalment, alguns registres han evidenciat que els pacients amb IAMEST complicat amb xoc presenten una taxa de reingrés rellevant, sent la IC la causa més freqüent, fet que reforça el valor de l'ECG com a eina de vigilància pronòstica durant el seguiment post alta^(91,92).

Tanmateix, tot i el paper central de l'ECG en l'estratificació inicial del risc, cal destacar que fins ara no s'ha explorat de manera específica el valor pronòstic diferencial de la presència o no d'elevació del segment ST en pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic.

1.4.2 Biomarcadors

La incorporació de biomarcadors en el diagnòstic i l'avaluació pronòstica de l'IAM està optimitzant la estratificació de risc i la presa de decisions en el maneig d'aquests pacients. A més, com ja s'ha mencionat prèviament, les complicacions associades a l'infart inclouen un ampli rang de fenotips, amb diferents nivells de gravetat. En aquest escenari complex, la medicina de precisió amb l'ús dels biomarcadors ens pot ajudar a definir millor el perfil de cada pacient i a individualitzar-ne el maneig. Els biomarcadors clàssics, com la **troponina**, segueixen sent essencials donada la seva alta sensibilitat i especificitat, ja que permeten una detecció precoç de necrosi miocàrdica i una estratificació eficaç del risc⁽⁹³⁾. A més, ha esdevingut un criteri diagnòstic fonamental en les definicions universals de infart. La seva àmplia disponibilitat i l'estandarització de les tècniques de mesura han contribuït a millorar el diagnòstic i el pronòstic dels pacients amb SCA.

El **pèptid natriurètic de tipus B (BNP)** i la **seva forma N-terminal (NT-proBNP)** són especialment útils en la predicció d'IC i de mortalitat després d'un IAM. Aquests biomarcadors neurohormonals s'alliberen pels cardiomiòcits en resposta a un increment de la pressió intraventricular i a l'estrès parietal. Diversos estudis han demostrat que nivells elevats de NT-proBNP, sobretot en fase aguda, s'associen amb major mortalitat a curt i llarg termini, així com a una major incidència de IC posterior^(94–97). Un anàlisi publicat per *James et al.* l'any 2003⁽⁹⁴⁾, avalua el valor pronòstic del NT-proBNP en pacients amb SCA sense elevació de l'ST (SCASEST) dins de l'assaig GUSTO-IV (*Global Utilization of Strategies To Open Occluded Arteries IV*), i mostra que quartils més elevats de NT-proBNP s'associen a major mortalitat, tant a curt com a llarg termini, i que és millor predictor pronòstic que altres biomarcadors com la troponina T o la proteïna C reactiva (PCR). No obstant, també s'ha reportat que la combinació entre biomarcadors millora la predicció d'esdeveniments a un any. Complementant aquestes troballes, un estudi publicat l'any 2021 per *He et al.*⁽⁹⁶⁾, compara els nivells de NT-proBNP en pacients amb SCASEST i malaltia multivas, i mostra que nivells més elevats de NT-proBNP basal s'associen a un perfil clínic de més risc, amb més disfunció ventricular i comorbiditats, i a major mortalitat intrahospitalària i a 3 anys de seguiment. Per tant, es podria considerar al NT-proBNP un *gold standard* a l'estratificació dels pacients amb IC.

No obstant, hi ha controvèrsia respecte a la seva utilitat comparada amb escales de risc clíniques consolidades, com l'escala GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*). Així com a un estudi realitzat per *Khan et al.* l'any 2009 es detecta que els nivells de NT-proBNP mesurats dins de les primeres 24 hores després d'un IAM milloren significativament la capacitat predictiva de l'escala GRACE⁽⁹⁸⁾, altres estudis com el publicat per *Schellings et al.*⁽⁹⁹⁾ han posat en dubte el valor addicional del NT-proBNP quan s'afegeix a escales de risc clíniques, donat que no aporta un increment significatiu al valor predictiu de l'escala GRACE. Tanmateix, s'ha de tenir en compte que la interpretació dels nivells de NT-proBNP té algunes limitacions, ja que poden estar influïts per condicions com l'edat avançada, la insuficiència renal, la obesitat o patologies cardíques prèvies^(100–104). Aquests factors poden elevar o disminuir els valors de NT-proBNP de forma independent, fet que pot conduir a una interpretació errònia.

Tenint en compte aquestes consideracions, encara no es disposa d'un biomarcador pronòstic ideal en el context de l'IAM, on la isquèmia pot comportar un augment de inflamació, hipòxia o disfunció endotelial. En aquest sentit, l'anàlisi de determinats **biomarcadors emergents**, com l'angiopoietina-2 (ANGPT-2) i el factor induïble per la hipòxia 1 alfa (HIF-1 α), que estan implicats en les vies de la hipòxia, la inflamació i la

disfunció endotelial, podrien aportar valor pronòstic als pacients, però no existeix evidència al respecte.

Les **angiopoetines (ANGPT)** són una família de factors de creixement angiogènics dels quals se n'han identificat quatre tipus, tot i que els més estudiats són ANGPT-1 i ANGPT-2. L'ANGPT-1 actua com un agonista del receptor tirosina cinasa Tie-2, preservant la integritat de l'endoteli i suprimint l'activitat inflamatòria. En canvi, l'ANGPT-2 actua com un antagonista parcial del Tie-2, i la seva unió modula l'efecte de l'ANGPT-1, provocant major permeabilitat vascular i resposta inflamatòria local^(105–107).

La unió ANGPT-2/Tie-2 depèn del factor de creixement endotelial vascular (VEGF). En presència de VEGF, l'ANGPT-2 té efectes proangiogènics, augmentant el diàmetre capil·lar i afavorint la circulació col·lateral. En absència de VEGF, en canvi, es promou l'apoptosi de cèl·lules endotelials i la regressió vascular⁽¹⁰⁷⁾. Inicialment s'havia considerat que el VEGF podria tenir un paper protector en la cardiopatia isquèmica, però estudis en models animals mostren que la seva inducció pot tenir efectes negatius, estimulants l'ANGPT-2 i promovent l'apoptosi i la inflamació endotelial⁽¹⁰⁵⁾.

Diversos estudis han investigat el paper de les ANGPT en condicions com la IC, la cardiopatia isquèmica i el xoc cardiogènic. En pacients amb IC, s'ha observat una relació entre la hipòxia i el dany endotelial. Un estudi publicat per *Chong et al.*⁽¹⁰⁸⁾ l'any 2004 mostra que els pacients amb IC tenen nivells elevats d'ANGPT-2, mentre que els nivells de ANGPT-1 són similars als dels controls sans. Un altre estudi, realitzat per *Pöss et al.*⁽¹⁰⁶⁾ l'any 2014 demostra que els pacients amb IC aguda presenten nivells elevats d'ANGPT-2 en el moment de l'ingrés. Aquesta elevació s'interpreta com una resposta a la hipòxia. L'ANGPT-2 també s'ha estudiat en el xoc cardiogènic⁽¹⁰⁹⁾, on el dany endotelial juga un paper en la resposta neurohormonal i inflamatòria sistèmica. Diversos estudis^(109,110) han associat nivells elevats d'ANGPT-2 amb més mortalitat a curt i llarg termini, així com amb complicacions com la insuficiència renal aguda i hemorràgies.

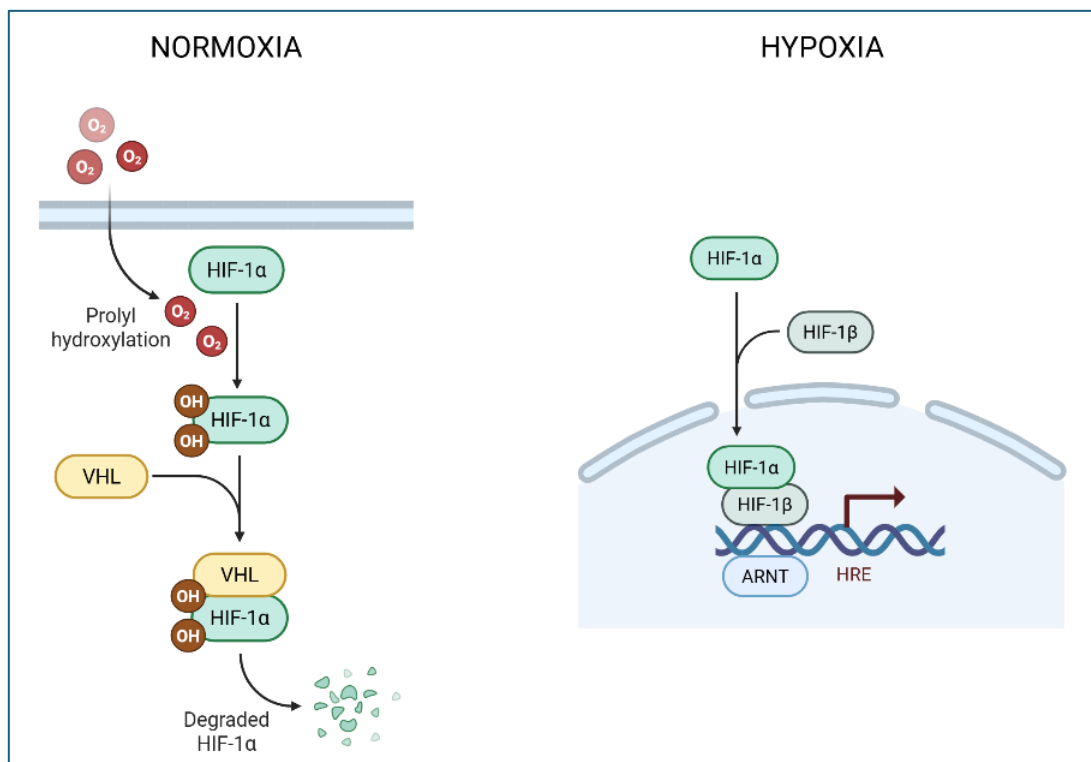
En pacients amb SCA, *Sandhu et al.*⁽¹¹¹⁾ confirma en un model animal que l'ANGPT-2 s'incrementa inicialment en l'IAM i es redueix posteriorment, suggerint un paper principalment durant la fase aguda. *Chen et al.*⁽¹¹²⁾ l'any 2012 correlacionen l'elevació d'ANGPT-2 amb els nivells màxims de troponina T i creatinin-quinasa en pacients amb IAMEST, i amb el desenvolupament de IC durant la hospitalització. Finalment, un estudi publicat l'any 2023 per *Benz et al.*⁽¹¹³⁾ demostra que nivells elevats de ANGPT-2 en pacients amb FA també s'associen a hospitalització per IC.

En quant a l'**HIF-1α** té un paper fonamental en la resposta cel·lular a la hipòxia, regulant l'expressió de gens associats a adaptacions biològiques a curt termini. S'ha demostrat que proteïnes com el BNP i la cardiotrofina-1 (citocina que protegeix els cardiomiòcits de l'apoptosi) són regulades directament per l'increment de HIF-1α^(114,115).

En condicions normals, l'HIF-1α té una vida mitja molt curta. Les cèl·lules el sintetitzen i degraden constantment. Durant la hipòxia, l'activitat de la prolil hidroxilasa (PHD) s'inhibeix, fet que evita la degradació de HIF-1α i, com a resultat, aquest es transloca al nucli cel·lular, forma un dímer amb HIF-1β i activa la transcripció de gens específics⁽¹¹⁶⁾, tal i com es representa a la **Figura 4**. A nivell metabòlic, HIF-1α regula l'angiogènesi, el remodelat vascular, el metabolisme de la glucosa i el metabolisme oxidatiu mitocondrial.

S'han associat nivells elevats de HIF-1α amb diverses malalties, com el càncer, trastorns inflamatoris o la isquèmia. Models animals suggereixen que aquesta proteïna exerceix un paper protector en la fisiopatologia de la cardiopatia isquèmica i la IC⁽¹¹⁷⁾. No obstant, aquest efecte beneficiós es considera principalment a curt termini^(116,118).

Figura 4. Regulació del factor de transcripció HIF-1α en condicions de normòxia i hipòxia.
Imatge obtinguda de BioRender.



HIF-1β: *Hypoxia-Inducible Factor 1 beta*; OH: grup hidroxilat; O_2 : oxigen; VHL: *Von Hippel-Lindau protein*; ARNT: *Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator*; HRE: *Hypoxia Response Element*.

Durant la isquèmia, HIF-1 α augmenta la transcripció de transportadors d'enzims glucolítics, inhibeix el metabolisme mitocondrial i activa gens proangiogènics (com l'eritropoetina i la cardiotrofina-1). Estudis animals indiquen que el preconditionament (episodis d'isquèmia previs a l'infart) comporta un increment de HIF-1 α , reducció de la mida de l'infart i menor fibrosi^(116,119,120). També s'ha observat que la inducció externa d'HIF-1 α durant la isquèmia pot millorar la perfusió tissular mitjançant l'augment de circulació col·lateral i la reducció de la mida de l'infart^(121,122). Tanmateix, malgrat aquests efectes beneficiosos, un estudi publicat l'any 2023 en pacients amb SCA mostra que nivells més elevats de HIF-1 α incrementen el risc d'arrítmies de reperfusió durant les primeres 24 hores⁽¹²³⁾. Cal destacar, per altra banda, que els nivells de HIF-1 α poden variar en pacients diabètics. Tot i que la hipòxia en teixits com la retina, els ronyons o la pell hauria d'estimular la síntesi de HIF-1 α , en individus amb diabetis s'ha observat una regulació anòmala d'aquesta via. A més, la hiperglucèmia redueix l'acumulació de metilglixal, fet que desestabilitza HIF-1 α , facilita la seva degradació i n'altera la funció⁽¹²⁴⁾.

Com ja s'ha comentat, tant HIF-1 α com ANGPT-2 són induïbles per hipòxia, però estudis experimentals han demostrat que l'augment d'ANGPT-2 persisteix en models amb deficiència d' HIF-1 α , fet que suggereix que **ambdues vies funcionen de manera independent**⁽¹²⁵⁾.

Malgrat el possible benefici d'aquests biomarcadors a nivell experimental, la seva valoració pronòstica en pacient amb infart encara no s'ha analitzat a nivell clínic.

1.5 Justificació de la tesi doctoral

L'infart de miocardi continua sent una de les principals causes de morbidimortalitat cardiovascular a escala mundial, malgrat els avenços en les estratègies de reperfusió i el tractament mèdic. Les complicacions derivades de l'IAM en justifiquen la gravetat, i entre aquestes destaquen la IC i la FA, tant per la seva elevada prevalença com per l'empitjorament del pronòstic que comporten.

En aquest context, la identificació precoç dels pacients amb risc d'esdeveniments adversos és fonamental per optimitzar el maneig clínic i personalitzar les intervencions terapèutiques. La SCA constitueix un conjunt de malalties heterogènies, tant per la seva presentació clínica com per la seva evolució i resposta al tractament. Aquesta variabilitat justifica la necessitat de fer un enfocament individualitzat, basat en paràmetres objectius

que permetin estratificar el risc de manera fiable. A més, la identificació de factors pronòstics pot ajudar a seleccionar aquells pacients que es poden beneficiar de teràpies més intensives, com la implantació d'assistències ventriculars o dispositius de suport circulatori^(32,55).

L'ECG és una eina accessible, immediata i essencial en la valoració inicial del pacient amb sospita d'IAM. La presència o absència d'elevació del segment ST permet classificar els pacients en dues grans categories: IAMEST i IAMSEST, cadascuna amb implicacions pronòstiques i terapèutiques diferenciades. Aquesta classificació inicial orienta decisions com la necessitat de reperfusió immediata, però també pot tenir valor pronòstic més enllà del valor diagnòstic inicial. Entre els pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic, es desconeix el paper que pot tenir aquesta alteració del ST en quant a pronòstic tant a curt com a llarg termini.

D'altra banda, diversos biomarcadors emergents relacionats amb la hipòxia, la inflamació i la disfunció endotelial, com són el HIF-1 α o l'ANGPT-2, podrien tenir un paper en la valoració pronòstica d'aquests pacients. Tot i que alguns estudis han suggerit la seva aplicabilitat en el context de la IC, el seu rol específic en el marc de l'IAM encara és poc conegut. A més, la seva aplicabilitat clínica es troba limitada per la manca d'estudis de validació en cohorts de pacients d'alt risc. La integració d'aquests biomarcadors a variables clíniques i electrocardiogràfiques podria millorar l'estratificació del risc i contribuir al desenvolupament de models pronòstics més precisos.

Així mateix, la FA és una complicació freqüent en el context d'un IAM i s'associa a un augment del risc d'IC, ictus i mortalitat a curt termini. No obstant això, les seves implicacions a llarg termini, així com els criteris per indicar anticoagulació crònica en aquest escenari concret, no estan clarament establerts. La coexistència de FA i necessitat de doble antiagregació plaquetària en aquests pacients fa que la decisió terapèutica sigui especialment complexa, sent difícil d'establir el benefici entre el risc embòlic i hemorràgic.

En aquest marc, la present tesi doctoral pretén contribuir a incrementar el coneixement actual mitjançant la identificació i validació de factors predictius electrocardiogràfics, clínics i bioquímics en pacients amb IAM complicat amb IC o FA. L'objectiu és millorar la predicció del risc de mortalitat i facilitar eines que permetin una presa de decisions ajustada a les necessitats individuals, tenint en compte la complexitat i heterogeneïtat de les SCA. La translació de la informació dels biomarcadors experimentals junt amb les variables clíniques tenen la finalitat última de millorar l'estratègia terapèutica i el pronòstic dels pacients en la pràctica clínica habitual.



HIPÒTESI

2. HIPÒTESI

- El pronòstic a curt termini dels pacients amb xoc cardiogènic secundari a IAM podria estar condicionat pel patró electrocardiogràfic inicial. Es considera que els pacients amb elevació del segment ST tenen més mortalitat a curt termini, però a llarg termini podrien tenir pitjor supervivència els pacients sense elevació del ST, donat que presenten major comorbiditat associada.
- La determinació de biomarcadors emergents ANGPT-2 i HIF-1 α durant la fase aguda de l'infart, en combinació amb els factors clínics pronòstics ja establerts, podria millorar l'estratificació del risc i la predicció del pronòstic a curt i llarg termini en pacients amb IAM complicat amb IC.
- L'aparició de fibril·lació auricular durant la fase aguda de l'IAM, es podria associar a un risc més elevat de desenvolupar insuficiència cardíaca, a major risc de ictus isquèmic i a un pitjor pronòstic vital tant a curt com a llarg termini.



OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

Objectiu principal

- Avaluar la influència del patró electrocardiogràfic inicial, la determinació de biomarcadors emergents i la presència de FA en la predicció pronòstica a curt i llarg termini en pacients amb IAM, sobretot quan aquest es complica amb IC.

Objectius secundaris

- Analitzar la mortalitat a curt i llarg termini en pacients amb IAM i xoc cardiogènic, en funció el seu patró electrocardiogràfic inicial.
- Avaluar la utilitat dels biomarcadors ANGPT-2 i HIF-1 α , mesurats en la fase aguda de l'IAMEST, per a la predicció del pronòstic a curt i llarg termini, i analitzar la seva capacitat discriminativa en combinació amb diferents variables clíniques.
- Determinar l'impacte pronòstic de la FA a la fase aguda de l'IAMEST, en relació a la mortalitat precoç, l'evolució a llarg termini, i el desenvolupament d'IC.



METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

Població a estudi i obtenció de dades

Aquesta tesi doctoral es basa en tres estudis originals que comparteixen un disseny observacional a partir del registre prospectiu de pacients amb infart agut de miocardi ingressats a la Unitat de Cures Agudes Cardiològiques de l'Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), que és centre de referència d'una àrea de uns 850.000 habitants. En el cas del tercer estudi, també s'han inclòs pacients ingressats a la Unitat de Cures Agudes Cardiològiques de l'Hospital del Mar (Barcelona), que dona cobertura a una població aproximada de 300.000 persones. En tots els estudis s'ha obtingut un consentiment informat, signat pel propi pacient o per la seva família en representació, per a la utilització de les seves dades clíniques amb finalitats de recerca. Tots els procediments dels estudis s'han realitzat d'acord amb els estàndards ètics descrits en la Declaració de Helsinki. El maneig clínic i el tractament administrat van ser decisió del metge responsable, seguint les recomanacions de les guies de pràctica clínica vigents en el moment de l'ingrés.

El **primer treball** té com a finalitat determinar el valor pronòstic de l'ECG realitzat en el moment de l'ingrés en pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic. S'ha realitzat a partir del registre de tots els pacients ingressats per IAM Killip-Kimball IV entre gener de 2010 i desembre de 2019. Aquests pacients es classifiquen en dos grups segons si presenten criteris d'elevació del segment ST a l'ECG inicial o no. S'han recollit de forma prospectiva les dades clíniques i analítiques, l'anatomia coronària, el tractament rebut i les complicacions presentades de tots els pacients. Posteriorment, es realitza un seguiment mitjançant contacte telefònic i revisió de la història clínica a 1 any, 3 anys i 5 anys, documentant l'estat vital, la causa de mort en cas de defunció i la necessitat de reingrés per causa cardiovascular. Finalment, es comparen els dos grups per valorar la relació entre el patró electrocardiogràfic inicial i l'evolució clínica d'aquests pacients.

El **segon estudi** es centra en explorar la relació de nous biomarcadors, concretament l'ANGPT-2 i el HIF-1 α , amb el pronòstic de l'IAM complicat amb IC congestiva. Els pacients s'obtenen del mateix registre descrit prèviament, en aquest cas s'han seleccionat els pacients que ingressen per IAMEST complicat amb IC congestiva (Killip-Kimball classes II i III) entre gener de 2014 i juny de 2020, i s'han emparellat segons edat, sexe i antecedent de diabetis *mellitus* amb pacients de la mateixa cohort però sense IC (Killip-

Kimball classe I). Segons la bibliografia consultada^(124,126), la diabetis *mellitus* pot influenciar en els nivells basals de ANGPT-2 i HIF-1 α , motiu pel qual s'ha decidit fer aquest emparellament. S'han registrat dades clíniques, analítiques, ecocardiogràfiques i l'anatomia coronària de tots els pacients. Per altra banda, s'han exclòs dels anàlisis els pacients amb classe Killip-Kimball IV o xoc cardiogènic, ja que malgrat que són la màxima expressió de la IC a l'infart poden tenir associats múltiples factors com la inflamació i altres variables que podrien actuar de confusors als resultats obtinguts.

Pel que fa a les determinacions de biomarcadors, s'ha obtingut una mostra de sèrum per venopunció de tots els pacients, dins de les primeres 12 hores d'ingrés. Les mostres s'han processat al laboratori i s'han conservat a -80°C. En aquestes mostres s'han analitzat els nivells de ANGPT-2 i HIF-1 α mitjançant assaig immunoenzimàtic (ELISA). S'han analitzat també els nivells de NT-proBNP com a biomarcador de referència amb valor pronòstic establert⁽¹²⁷⁾. Posteriorment, es fa seguiment a 30 dies i a un any, amb l'objectiu de determinar el valor pronòstic dels nous biomarcadors a la nostra cohort.

Finalment, per completar l'objectiu de la tesi, s'ha realitzat un **tercer treball** que determina el valor pronòstic de la FA com a complicació durant la fase aguda d'un IAMEST. En aquest cas, es tracta d'un estudi multicèntric que inclou pacients de dos hospitals de Barcelona (Hospital Germans Tries i Pujol i Hospital del Mar), com ja s'ha descrit prèviament. S'inclouen els pacients que ingressen entre gener de 2007 i desembre de 2015, amb IAMEST complicat amb FA les primeres 48 hores. S'exclouen aquells que tenien FA permanent prèvia. S'aparellen amb un grup control (pacients amb IAMEST no complicat amb FA) segons edat, amb un marge de 5 anys, i fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE), amb un marge de 10%. Es registren les característiques basals, l'anatomia coronària, les mesures ecocardiogràfiques i el tractament a l'alta. Es realitza seguiment a 10 anys per estudiar la recurrència de FA, ictus isquèmic i mortalitat per qualsevol causa. Addicionalment, es comparen les característiques basals dels pacients que presenten ictus durant el seguiment amb els que no, amb l'objectiu d'identificar predictors d'ictus isquèmic en aquest perfil de pacients.

Analisi estadístic

Pel que fa a l'anàlisi estadístic, s'ha adaptat en funció de les característiques específiques de cada estudi. En els tres treballs, les variables categòriques es descriuen com a freqüències i percentatges, mentre que les variables contínues s'expressen com a mitjanes amb desviació estàndard o com a medianes amb rang interquartílic, segons

la seva distribució, que es verifica mitjançant diagrames QQ o test de Shapiro-Wilk. Per a la comparació entre grups, s'han utilitzat χ^2 o test de Fisher per a les variables categòriques i proves t de Student, ANOVA, Kruskal-Wallis o test de rangs de Wilcoxon per a les contínues, segons correspongués. La supervivència i el temps fins a l'esdeveniment s'han analitzat mitjançant corbes de Kaplan-Meier, amb comparació entre grups per prova log-rank, i s'ha emprat regressió de Cox per estimar les associacions amb obtenció de hazards ratios (HR) i intervals de confiança del 95%, ajustant els models multivariants amb covariables específiques segons els objectius de cada treball.

Concretament, en el **primer estudi** es consideren com a objectius principals la letalitat a 30 dies, la mortalitat entre 30 dies i 5 anys, i un objectiu combinat amb reingrés cardiovascular. L'anàlisi multivariant per a letalitat a 30 dies s'ajusta per edat, sexe, antecedents de malaltia cerebrovascular, IAM previ o cirurgia de revascularització coronària prèvia, aturada cardíaca, FEVE a l'ingrés, nivells de glucosa i flux TIMI inferior a 3 després de la revascularització urgent. Els resultats a llarg termini s'ajusten per edat, sexe, diabetis *mellitus*, FEVE a l'alta i presència de malaltia coronària multivas o de tronc comú.

En el **segon estudi**, els esdeveniments considerats són letalitat als 30 dies de l'ingrés, mortalitat global a un any entre els supervivents als 30 dies i la combinació de reingrés de causa cardiovascular i mortalitat a un any. S'ajusten models de regressió de Cox per covariables clíniques (edat, sexe, classe Killip-Kimball i FEVE) i paral·lelament per l'escala GRACE, atesa la seva validesa pronòstica. S'ha comparat la capacitat de discriminació dels models mitjançant l'àrea sota la corba ROC (AUC) i la reclassificació dels índex NRI (*Net Reclassification Improvement*) i IDI (*Integrated Discrimination Improvement*).

En el **tercer estudi** les covariables considerades per a l'anàlisi multivariat depèn de cada objectiu avaluat. Les covariables considerades per avaluar la mortalitat inclouen FA prèvia, classe Killip III o IV a l'ingrés, puntuació CHA₂DS₂-VASc i anticoagulació a l'alta. L'anàlisi de ictus inclou la FA prèvia, el diàmetre auricular esquerre, classe Killip III o IV a l'ingrés, puntuació CHA₂DS₂-VASc i anticoagulació a l'alta. Finalment, les covariables examinades per a recurrència de FA són la presència de FA prèvia, persistència de FA a l'alta, diàmetre auricular esquerre i classe Killip-Kimball III o IV a l'ingrés.

Per al primer i al tercer treball s'ha fet servir el programa IBM SPSS Statistics 24, i per al segon s'ha utilitzat el programa R (versió 4.3.1). Es consideren estadísticament significatius els valors de p inferiors a 0,05.



RESULTATS

5. RESULTATS

Els tres treballs que componen aquesta tesi doctoral es centren en aspectes pronòstics de l'IAM, fent especial èmfasi en subgrups de pacients amb complicacions afegides, com la insuficiència cardíaca o la fibril·lació auricular.

En aquest apartat s'exposen els resultats obtinguts als tres assajos.

Patró electrocardiogràfic inicial en pacients amb xoc cardiogènic

El primer dels tres estudis inclou un total de **239 pacients amb IAM complicat amb xoc cardiogènic**. D'ells, el 26,4% són dones i l'edat mitja és de 69,7 anys. Respecte al patró electrocardiogràfic inicial, aquests pacients es divideixen en dos grups segons si presenten elevació de l'ST a l'ECG inicial o no. El 79,5% (190 pacients) pertanyen al grup amb elevació de l'ST.

Les característiques basals dels dos grups, incloent antecedents, presentació clínica i complicacions cardíques associades a l'IAM, es comparen a la **Taula 1**.

Els pacients **sense elevació de l'ST** (49 pacients, és a dir, un 20,5% de la mostra total) tenen major prevalença de factors de risc cardiovascular, incloent història prèvia de tabaquisme, hipertensió arterial i diabetis *mellitus*. A més, tenen més comorbiditats com vasculopatia perifèrica, malaltia renal crònica en fase terminal, IC prèvia i antecedent de cardiopatia isquèmica en forma de IAM o de revascularització coronària previs.

Per altra banda, els pacients **amb elevació de l'ST** presenten infarts de major mida, reflectit en un pic de CK-MB significativament més elevat (mitja de 278,7 ng/ml vs. 85,0 ng/ml; $p<0,001$), tot i que la FEVE és similar als dos grups (34,3% vs. 35,7%; $p=0,551$). A més, els pacients amb IAMEST presenten pitjor situació hemodinàmica inicial, amb xifres més baixes de pressió arterial (PA), pH més baix i nivells més elevats de lactat i glucosa. Respecte a les complicacions cardíques associades, són més freqüents també en aquests pacients, destacant les complicacions mecàniques, que són exclusives d'aquest grup (17,9% vs. 0,0%; $p<0,001$), i el bloqueig auriculoventricular de tercer grau (23,7% vs. 8,2%; $p=0,017$). En quant a la mortalitat intrahospitalària, és significativament més elevada en els pacients amb elevació de l'ST (63,2% vs. 36,7%; $p=0,001$).

Taula 1. Característiques basal i curs clínic en base a si presenten elevació de l'ST o no.

	Tots els pacients (n=239)	IAMEST (n=190)	IAMSEST (n=49)	Valor P
Característiques demogràfiques				
Edat, anys	69,7 (11,6)	69,4 (11,9)	71,0 (10,1)	0,330
Sexe, femení	63 (26,4)	11 (22,4)	52 (27,4)	0,486
Antecedents				
Tabaquisme	72 (30,1)	62 (32,6)	10 (20,4)	0,096
Ex-tabaquisme	72 (30,1)	47 (24,7)	25 (51,0)	<0,001
Hipertensió arterial	159 (66,5)	119 (62,6)	40 (81,6)	0,012
Diabetis mellitus	95 (39,7)	69 (36,3)	26 (53,1)	0,033
Malaltia cerebrovascular	23 (9,6)	19 (10,0)	4 (8,2)	1,000
Vasculopatia perifèrica	43 (18,0)	26 (13,7)	17 (34,7)	0,001
Malaltia renal crònica terminal	4 (1,7)	1 (0,5)	3 (6,1)	0,028
IC prèvia	14 (5,9)	7 (3,7)	7 (14,3)	0,005
IM previ	41 (17,2)	19 (10,0)	22 (44,9)	<0,001
Presentació clínica inicial				
Pressió arterial sistòlica, mmHg	98,4 (26,8)	96,5 (27,2)	105,6 (24,0)	0,034
Pressió arterial diastòlica, mmHg	60,8 (18,1)	60,4 (19,1)	62,5 (13,8)	0,387
Freqüència cardíaca, bpm	92,8 (29,9)	90,6 (30,4)	101,1 (26,7)	0,029
Localització anterior (en IAMEST)	117 (61,6)	117 (61,6)	-	-
FEVE, %	32,1 (14,5)	32,6 (15,3)	30,4 (10,6)	0,231
CK-MB pic, ng/mL	229,0 [79,5-528,0]	278,7 [108,9-600,6]	85,0 [30,1-183,0]	<0,001
Hemoglobina, g/dL	12,2 (2,3)	12,3 (2,4)	11,8 (1,8)	0,150
Glucosa, mg/dL	254,0 (117,9)	262,7 (120,1)	222,7 (104,9)	0,037
Creatinina, mg/dL	1,50 [1,10-2,00]	1,43 (1,10-1,90)	1,60 (1,03-2,21)	0,306
Filtrat glomerular, ml/min/1.73 m ²	48,5 (24,6)	49,1 (23,1)	46,4 (29,6)	0,505
pH	7,24 (0,16)	7,22 (0,16)	7,30 (0,15)	0,004
Lactat, mmol/L	6,1 (5,1)	6,6 (5,1)	4,2 (4,7)	0,040
Complicacions cardíques associades a l'infart				
Aturada cardíaca	102 (42,7)	83 (43,7)	19 (38,8)	0,536
Fibril·lació ventricular	53 (22,2)	45 (23,7)	8 (16,3)	0,269
Taquicàrdia ventricular	45 (18,8)	38 (20,0)	7 (14,3)	0,362
Bloqueig auriculoventricular	49 (20,5)	45 (23,7)	4 (8,2)	0,017
FA	61 (25,5)	49 (25,8)	12 (24,5)	0,852
Complicacions mecàniques	34 (14,2)	34 (17,9)	0 (0,0)	<0,001
Mortalitat intrahospitalària	138 (57,7)	120 (63,2)	18 (36,7)	0,001

En quant a l'**anatomia coronària** de cada grup i els resultats de la revascularització estan descrits a la **Taula 2**. Els pacients amb IAMSEST tenen més proporció de malaltia de tres vasos (80,4% vs. 34,9%; $p<0,001$) i afectació de tronc comú (58,7% vs. 20,6%; $p<0,001$), sent aquest últim el vas més freqüentment responsable de l'IAM en els pacients sense elevació de l'ST. Cap pacient d'aquest grup té malaltia coronària d'un sol vas.

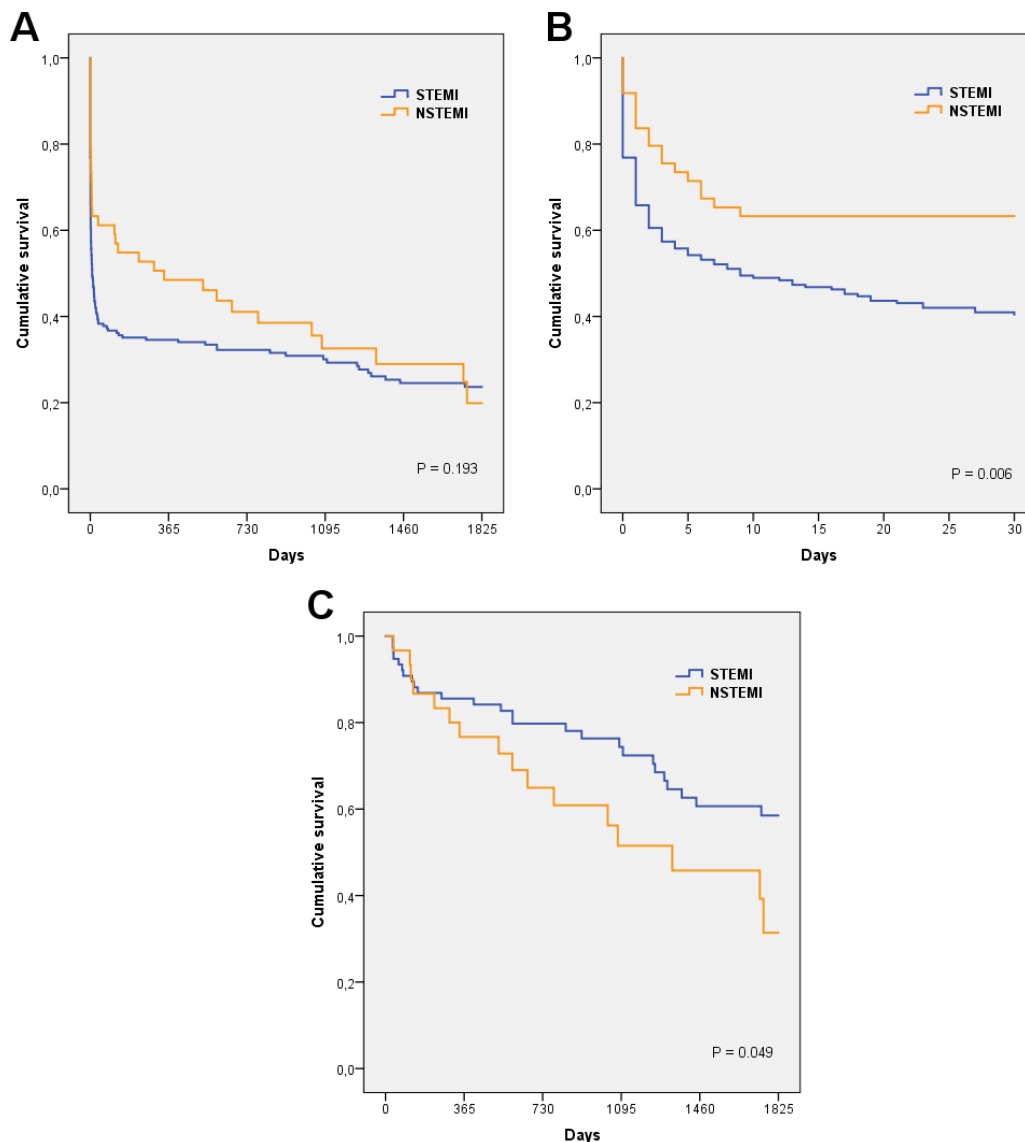
En canvi, fins a un terç dels pacients amb IAMEST tenien malaltia d'un vas, sent l'artèria descendent anterior la responsable en gairebé la meitat dels casos. Respecte al flux coronari inicial, l'artèria responsable està oclosa (flux inicial TIMI 0-1) en un percentatge significativament major de pacients amb IAMEST (74,3% vs. 17,4%; $p<0,001$), mentre que als pacients amb IAMSEST el flux està preservat (TIMI 2-3) en el 60,9% dels casos. Tot i que la **taxa de revascularització** és alta i similar als dos grups (gairebé del 90%), l'èxit angiogràfic després de l'angioplàstia coronària (definit com flux final TIMI 3), és significativament superior als pacients sense elevació de l'ST (93,0% vs. 68,7%; $p<0,001$).

Taula 2. Anatomia coronària i resultats de la revascularització en base a si presenten elevació de l'ST o no.

	Tots els pacients (n=239)	IAMEST (n=190)	IAMSEST (n=49)	Valor P
Anatomia coronària				
Coronariografia	221 (92,5)	175 (92,1)	46 (93,9)	1,000
Artèries coronàries amb estenosi $\geq 70\%$				
0	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0,0)	1,000
1	52 (23,5)	52 (29,7)	0 (0,0)	<0,001
2	69 (31,2)	60 (34,3)	9 (19,6)	0,055
3	98 (44,3)	61 (34,9)	37 (80,4)	<0,001
Tronc comú amb estenosi $\geq 50\%$	63 (28,5)	36 (20,6)	27 (58,7)	<0,001
Artèria responsable de l'infart				
Cap/desconeguda	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0,0)	1,000
Tronc comú	46 (20,8)	27 (15,4)	19 (41,3)	<0,001
Descendent anterior	94 (42,5)	79 (45,1)	15 (32,6)	0,126
Circumflexa	25 (11,3)	19 (10,9)	6 (13,0)	0,677
Coronària dreta	48 (21,7)	45 (25,7)	3 (6,5)	0,004
Flux inicial (TIMI)				
0	138 (62,4)	130 (74,3)	8 (17,4)	<0,001
1	19 (8,6)	17 (9,7)	2 (4,3)	0,377
2	23 (10,4)	15 (8,6)	8 (17,4)	0,081
3	41 (18,6)	13 (7,4)	28 (60,9)	<0,001
Revascularització coronària				
Revascularització	211 (88,3)	166 (87,4)	45 (91,8)	0,465
Primeres 24 hores	208 (98,6)	166 (100)	42 (93,3)	0,009
Flux després de revascularitzar (TIMI)				
0	17 (8,1)	16 (9,6)	1 (2,3)	0,206
1	11 (5,3)	11 (6,6)	0 (0,0)	0,125
2	27 (12,9)	25 (15,1)	2 (4,7)	0,078
3	154 (73,7)	114 (68,7)	40 (93,0)	0,001

Respecte a la **supervivència**, als 30 dies la mortalitat és significativament major al grup amb IAMEST (59,5% vs. 36,7%; $p=0,006$), tal i com es mostra a les corbes de supervivència de Kaplan-Meier (**Figura 5B**). Després d'ajustar per les variables de confusió, l'elevació de l'ST es manté com un factor predictor independent de mortalitat a 30 dies (HR 1,99, IC95%: 1,04-3,83; $p=0,038$). Tanmateix, a llarg termini, amb una mediana de seguiment de 2,9 anys entre els pacients supervivents a 30 dies, la mortalitat acumulada és superior al grup amb IAMSEST (64,0% vs. 40,0%; $p=0,049$). No obstant, després de fer l'ajust multivariable (**Taula 3**), aquesta diferència en mortalitat entre 30 dies i 5 anys perd significació estadística. En conseqüència, la mortalitat global als 5 anys (incloent la mortalitat inicial a 30 dies) esdevé similar entre els dos grups.

Figura 5. Corbes de Kaplan-Meier segons la presentació amb (STEMI) o sense elevació de l'ST (NSTEMI) mostrant la supervivència acumulada no ajustada. **(A)** Mort per qualsevol causa des de l'ingrés fins als 5 anys. **(B)** Mort per qualsevol causa durant els primers 30 dies. **(C)** Mort per qualsevol causa de 30 dies fins als 5 anys.



Taula 3. Anàlisi de regressió de Cox dels resultats.

Mortalitat a 30 dies per qualsevol causa (N=239)						
	Univariable			Multivariable		
	HR	IC 95%	Valor P	HR	IC 95%	Valor P
IAMEST*	1,91	1,16-3,14	0,011	1,99	1,04-3,83	0,038
Edat	1,04	1,02-1,05	<0,001	1,05	1,02-1,07	<0,001
Sexe, femení	1,31	0,91-1,91	0,151	1,35	0,82-2,22	0,247
Malaltia cerebrovascular	1,40	0,93-2,36	0,210	1,15	0,61-2,15	0,667
IAM previ o CABG	0,77	0,49-1,23	0,282	1,07	0,58-1,96	0,825
Aturada cardíaca	2,45	1,73-3,47	<0,001	2,54	1,62-4,00	<0,001
FEVE inicial	0,98	0,96-0,99	<0,001	0,98	0,97-1,00	0,045
Glucosa inicial	1,00	1,00-1,00	0,007	1,00	1,00-1,00	0,593
Filtrat glomerular inicial	0,99	0,98-1,00	0,003	0,99	0,98-1,00	0,047
TIMI<3 post-revascularització	0,41	0,28-0,60	<0,001	0,47	0,30-0,75	0,001
Mortalitat entre 30 dies i 5 anys (N=106)						
	Univariable			Multivariable		
	HR	IC 95%	Valor P	HR	IC 95%	Valor P
IAMEST*	0,54	0,29-1,01	0,052	0,83	0,41-1,70	0,614
Edat	1,03	1,00-1,06	0,035	1,02	0,99-1,05	0,230
Sexe, femení	0,53	0,23-1,27	0,157	0,63	0,26-1,54	0,313
Diabetis <i>mellitus</i>	2,70	1,43-5,08	0,002	1,95	0,99-3,83	0,052
FEVE a l'alta	0,96	0,94-0,99	0,002	0,97	0,94-1,00	0,026
Malaltia 3 vasos o tronc comú	2,07	1,08-3,96	0,028	1,40	0,69-2,84	0,356
Mortalitat o reingrés cardiovascular entre 30 dies i 5 anys (N=106)						
	Univariable			Multivariable		
	HR	IC 95%	Valor P	HR	IC 95%	Valor P
IAMEST*	0,70	0,40-1,22	0,210	1,11	0,59-2,09	0,756
Edat	1,04	1,01-1,06	0,012	1,03	1,00-1,06	0,059
Sexe, femení	0,79	0,40-1,57	0,500	0,79	0,39-1,61	0,515
Diabetis <i>mellitus</i>	2,35	1,37-4,00	0,002	1,85	1,04-3,30	0,035
FEVE a l'alta	0,97	0,95-1,00	0,016	0,98	0,96-1,00	0,069
Malaltia 3 vasos o tronc comú	1,86	1,07-3,24	0,028	1,30	0,69-2,45	0,415

*IAMEST com a referència.

La principal causa de mortalitat a llarg termini en els supervivents a 30 dies és la malaltia no cardiovascular, seguida de IC i mort sobtada, sense diferències significatives entre grups. Els **reingressos per causa cardiovascular** entre els supervivents a 30 dies són freqüents (28,7% dels pacients), sent **la IC la causa principal** als dos grups, sense diferències en la taxa total de readmissions entre grups.

Biomarcadors emergents en l'IAMEST: HIF-1 α i ANGPT-2

El segon treball que compona aquesta tesi doctoral inclou un total de 504 pacients amb IAMEST, dels quals 252 es compliquen amb IC congestiva (Killip-Kimball classes II i III) i 252 no presenten IC (Killip-Kimball classe I). Les característiques basals dels dos grups de pacients es mostren a la **Taula 4**. L'edat mitja és de 68 anys, el 26,6% són dones i el 38% tenen diabetis *mellitus*. En comparació amb els pacients sense IC, els que es presenten en Killip II o III tenen major prevalença d'IC prèvia i malaltia cerebrovascular, així com infarts més extensos, de localització predominantment anterior, amb nivells més elevats de CK-MB i major disfunció ventricular esquerra. A més, s'observa també en aquest grup major freqüència de complicacions relacionades amb l'infart, com aturada cardíaca, fibril·lació ventricular, fibril·lació auricular, pericarditis, insuficiència renal aguda, i major letalitat intrahospitalària.

Taula 4. Característiques basals i presentació clínica dels pacients, segons classe Killip-Kimball.

	Tots els pacients (n=504)	Killip I (n=252)	Killip II-III (n=252)	Valor P
Característiques demogràfiques i antecedents				
Edat, anys	69,0 [58,0-79,0]	69,0 [58,0-78,2]	68,0 [58,0-79,0]	0,916
Sexe, femení	134 (26,6%)	66 (26,2%)	68 (27,0%)	0,920
Tabaquisme actiu	198 (39,3%)	93 (36,9%)	105 (41,7%)	0,316
Hipertensió arterial	263 (52,2%)	158 (62,7%)	105 (61,9%)	0,927
Diabetis <i>mellitus</i>	191 (37,9%)	95 (37,7%)	96 (38,1%)	1,000
Accident cerebrovascular	38 (7,5%)	10 (4,0%)	28 (11,1%)	0,004
Vasculopatia perifèrica	34 (6,7%)	19 (7,5%)	25 (9,9%)	0,430
IC prèvia	17 (3,4%)	3 (1,2%)	14 (5,6%)	0,014
Infart previ	64 (12,7%)	29 (11,5%)	35 (13,9%)	0,504
Presentació clínica				
Escala GRACE, punts	160 [141-187]	147 [129-163]	183 [158-204]	<0,001
Localització IAMEST anterior	256 (50,8%)	90 (35,7%)	166 (65,9%)	<0,001
Complicacions				
Aturada cardíaca	43 (8,5%)	9 (3,6%)	34 (13,5%)	<0,001
Fibril·lació ventricular	49 (9,7%)	13 (5,2%)	36 (14,3%)	0,001
BAV avançat	28 (5,6%)	11 (4,4%)	17 (6,8%)	0,331
Complicacions mecàniques	3 (0,6%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1,000
Disfunció ventricle dret	32 (6,3%)	11 (4,4%)	21 (8,3%)	0,100
Fibril·lació auricular	38 (7,5%)	11 (4,4%)	27 (10,7%)	0,011
Pericarditis	33 (6,5%)	7 (2,8%)	26 (10,3%)	0,001
Insuficiència renal aguda	62 (12,3%)	6 (2,4%)	56 (22,2%)	<0,001
Mortalitat intrahospitalària	30 (6,0%)	4 (1,6%)	26 (10,3%)	<0,001
FEVE, %	50,0 [41,8-58,0]	55,0 [50,0-60,0]	44,0 [37,5-50,0]	<0,001

BAV: bloqueig auriculoventricular.

En quant a les diferències en l'**anatomia coronària i la revascularització**, descrites a la **Taula 5**, en el grup amb IC hi ha afectació més freqüent de l'artèria descendent anterior (66,3% vs. 37,5%; $p<0,001$), i un percentatge més elevat de pacients tenen afectació de tronc comú (8,4% vs. 3,2%; $p=0,020$). A més, aquest grup de pacients es revascularitza de forma més tardana (229 minuts vs. 178 minuts; $p<0,001$).

Respecte als **resultats de laboratori inicials (Taula 5)**, els pacients amb IC tenen una menor depuració de creatinina i nivells més elevats de NT-proBNP. Les mostres de plasma per a l'anàlisi de biomarcadors s'obtenen amb una mediana de 209 minuts després de l'inici dels símptomes. Tant les concentracions d'ANGPT-2 (4.417 [3.488-5.966] vs. 3.835 [2.941-4.969] pg/mL) com les de HIF-1 α (1.688 [1.201-2.437] vs 1.384 [994-1.800] pg/mL) resulten significativament més elevades en els pacients amb IC.

Taula 5. Anatomia coronària i resultats de laboratori, segons classe Killip-Kimball.

	Tots els pacients (n=504)	Killip I (n=252)	Killip II-III (n=252)	Valor P
Anatomia coronària i revascularització				
Coronariografia	500 (99.2%)	251 (99,6%)	249 (98,8%)	0,624
Artèries coronàries amb estenosi $\geq 70\%$				0,102
0	2 (0.4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
1	233 (46.2%)	126 (50,2%)	107 (43,0%)	
2	148 (29.4%)	76 (30,3%)	72 (28,9%)	
3	117 (23.2%)	48 (19,1%)	69 (27,7%)	
Tronc comú amb estenosi $\geq 50\%$	29 (5.7%)	8 (3,2%)	21 (8,4%)	0,020
Artèria responsable de l'infart				<0,001
Descendent anterior	259 (51.4%)	94 (37,5%)	165 (66,3%)	
Circumflexa	68 (13.5%)	43 (17,1%)	25 (10,0%)	
Coronària dreta	163 (32.3%)	110 (43,8%)	53 (21,3%)	
Tronc comú	5 (1.0%)	3 (1,2%)	2 (0,8%)	
TIMI inicial				0,294
0	324 (64.3%)	156 (62,2%)	168 (67,5%)	
1	39 (7.7%)	17 (6,8%)	22 (8,8%)	
2	44 (8.7%)	25 (10,0%)	19 (7,6%)	
3	93 (18.5%)	53 (21,1%)	40 (16,1%)	
Angioplàstia primària exitosa	463 (91.9%)	233 (92,5%)	230 (91,3%)	0,625
Temps dolor-reperfusió, minuts	200 [131-309]	178 [121-276]	229 [148-403]	<0,001
Resultats de laboratori inicials				
Hemoglobina, g/dL	13.1 [11.8-14.2]	13.1 [12,0-14,1]	13,1 [11,5-14,2]	0,922
Filtrat glomerular, mL/min	79.3 [56.2-109.4]	83.3 [60,5-107]	71,9 [53,1-111]	0,048
CK-MB pic, ng/mL	168.8 [66.1-355.9]	107 [47,3-214]	290 [121-487]	<0,001
NT-proBNP, pg/mL	394 [104-1852]	207 [71,5-759]	984 [211-3349]	<0,001
ANGPT-2, pg/mL	4100 [3137-5487]	3835 [2941-4969]	4417 [3488-5966]	<0,001
HIF-1α, pg/mL	1485 [1086-2075]	1384 [994-1800]	1688 [1201-2437]	<0,001

S'han dividit els nivells dels dos biomarcadors en quartils (**Taules 6 i 7**), i valors més elevats (Q4) es relacionen amb pitjor classe Killip-Kimball, puntuacions més elevades a l'escala GRACE, i major incidència de complicacions, incloent més aturada cardíaca, bloqueig auriculoventricular, insuficiència renal aguda i major mortalitat intrahospitalària. En el cas de l'HIF-1 α , els nivells més elevats també s'han relacionat a major disfunció ventricular, tant del ventricle esquerre com del ventricle dret.

Taula 6. Característiques per quartils segons nivells d'ANGPT-2.

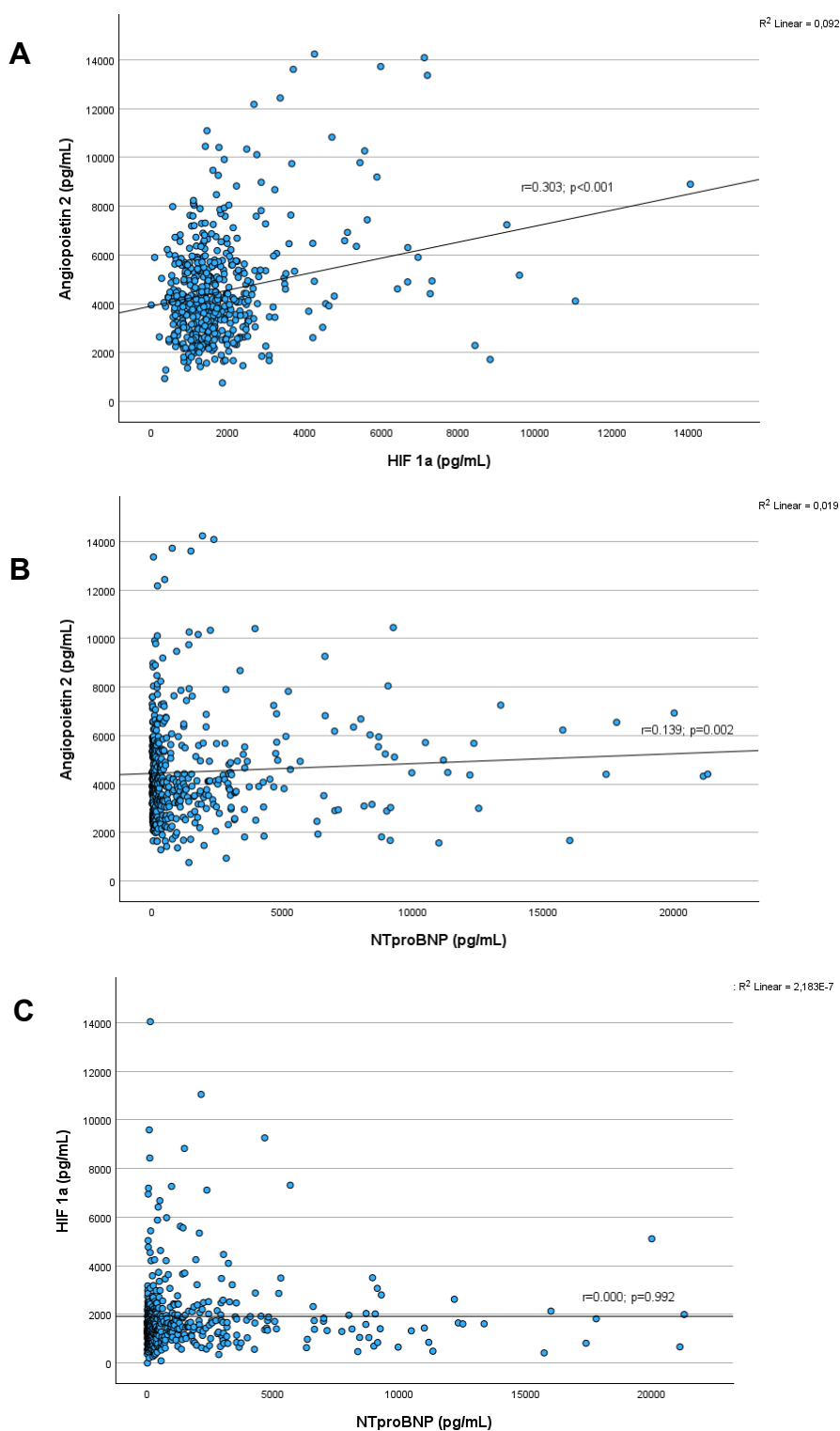
	Q1 (N=122)	Q2 (N=122)	Q3 (N=122)	Q4 (N=122)	Valor P
Nivells de ANGPT-2, pg/ml	2532 [2167-2784]	3655 [3430-3883]	4672 [4321-5101]	6666 [5903-7973]	<0,001
Killip-Kimball II o III	50 (41,0%)	50 (41,0%)	62 (50,8%)	79 (64,8%)	<0,001
Escala GRACE, punts	159 [141-180]	159 [138-179]	157 [137-183]	176 [149-199]	0,001
Localització IAMEST					0,719
Anterior	63 (51,6%)	63 (51,6%)	64 (52,5%)	56 (45,9%)	
Inferolateral	59 (48,4%)	59 (48,4%)	58 (47,5%)	66 (54,1%)	
Complicacions					
Aturada cardíaca	2 (1,6%)	4 (3,3%)	9 (7,4%)	25 (20,5%)	<0,001
Fibril·lació ventricular	3 (2,5%)	7 (5,7%)	9 (7,4%)	29 (23,8%)	<0,001
BAV avançat	4 (3,3%)	2 (1,6%)	6 (4,9%)	16 (13,1%)	0,001
Disfunció ventricle dret	8 (6,6%)	4 (3,3%)	6 (4,9%)	14 (11,5%)	0,058
Fibril·lació auricular	8 (6,6%)	7 (5,7%)	7 (5,7%)	14 (11,5%)	0,253
Pericarditis	8 (6,6%)	8 (6,6%)	9 (7,4%)	7 (5,7%)	0,966
Insuficiència renal aguda	8 (6,6%)	6 (4,9%)	15 (12,3%)	27 (22,1%)	<0,001
Mortalitat intrahospitalària	5 (4,1%)	3 (2,5%)	6 (4,9%)	14 (11,5%)	0,014
FEVE, %	51,0 [43,2-57,0]	50,0 [42,2-59,0]	50,0 [42,0-57,0]	50,0 [40,0-57,0]	0,481

Taula 7. Característiques per quartils segons nivells d'HIF-1 α .

	Q1 (N=122)	Q2 (N=122)	Q3 (N=122)	Q4 (N=122)	Valor P
Nivells de HIF-1 α , pg/ml	805 [617-934]	1313 [1199-1407]	1716 [1623-1901]	2766 [2387-4248]	<0,001
Killip-Kimball II o III	49 (40,2%)	47 (38,5%)	61 (50,0%)	84 (69,4%)	<0,001
Escala GRACE, punts	157 [138-179]	152 [133-173]	161 [141-185]	181 [159-204]	<0,001
Localització IAMEST					0,107
Anterior	54 (44,3%)	56 (45,9%)	71 (58,2%)	64 (52,9%)	
Inferolateral	68 (55,7%)	66 (54,1%)	51 (41,8%)	57 (47,1%)	
Complicacions					
Aturada cardíaca	5 (4,1%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	31 (25,6%)	<0,001
Fibril·lació ventricular	6 (4,9%)	4 (3,3%)	4 (3,3%)	34 (28,1%)	<0,001
BAV avançat	5 (4,1%)	4 (3,3%)	4 (3,3%)	15 (12,4%)	0,004
Disfunció ventricle dret	3 (2,5%)	5 (4,1%)	7 (5,7%)	17 (14,0%)	0,001
Fibril·lació auricular	9 (7,4%)	11 (9,0%)	4 (3,3%)	12 (9,9%)	0,202
Pericarditis	7 (5,7%)	5 (4,1%)	13 (10,7%)	7 (5,8%)	0,188
Insuficiència renal aguda	9 (7,4%)	5 (4,1%)	13 (10,7%)	29 (24,0%)	<0,001
Mortalitat intrahospitalària	0 (0,0%)	7 (5,7%)	6 (4,9%)	15 (12,4%)	0,001
FEVE, %	52,0 [45,0-58,8]	50,0 [43,0-57,0]	49,0 [40,0-57,0]	45,5 [40,0-57,0]	0,039

A més, tal i com mostren els diagrames de dispersió de la **Figura 6**, s'identifica una correlació lineal entre ANGPT-2 i HIF-1 α ($r=0,303$; $p<0,001$), i una correlació dèbil però significativa entre ANGPT-2 i NT-proBNP ($r=0,139$; $p=0,002$). En canvi, no es detecta correlació entre HIF-1 α i NT-proBNP.

Figura 6. Correlació entre les concentracions circulants d'ANGPT-2 i HIF-1 α **(A)**, ANGPT-2 i NT-proBNP **(B)** i HIF-1 α i NT-proBNP **(C)**.



Respecte a la **mortalitat a curt termini**, un total de 33 pacients (6,7%) són èxits durant els primers 30 dies. Aquests presenten infarts de major extensió, amb més disfunció ventricular (mesurada per FEVE), més complicacions relacionades amb l'infart, més afectació de tronc comú esquerre, i nivells més elevats de NT-proBNP. Respecte als dos biomarcadors analitzats, es detecten nivells més elevats de ANGPT-2 i HIF-1 α en aquests pacients. La **Taula 8** compara les característiques dels pacients en funció de la supervivència als 30 dies.

Taula 8. Característiques dels pacients segons mortalitat a 30 dies.

	Supervivents (n=463)	Èxits als 30 dies (n=33)	Valor P
Característiques demogràfiques			
Edat, anys	69,0 [58,0-78,0]	70,0 [62,0-79,0]	0,539
Sexe, femení	127 (27,4%)	6 (18,2%)	0,339
Presentació clínica			
Killip-Kimball II o III	219 (47,3%)	28 (84,8%)	<0,001
Escala GRACE, punts	159 [139-185]	192 [174-216]	<0,001
Localització IAMEST anterior	234 (50,5%)	14 (42,4%)	0,471
Complicacions			
Aturada cardíaca	31 (6,7%)	11 (33,3%)	<0,001
Fibril·lació ventricular	36 (7,8%)	11 (33,3%)	<0,001
Bloqueig auriculoventricular avançat	23 (5,0%)	5 (15,2%)	0,032
Disfunció ventricle dret	28 (6,1%)	4 (12,1%)	0,253
Fibril·lació auricular	37 (8,0%)	1 (3,0%)	0,349
Pericarditis	31 (6,7%)	2 (6,1%)	1,000
Insuficiència renal aguda	46 (9,9%)	15 (45,5%)	<0,001
Mortalitat intrahospitalària	50 [42-58]	44 [40-50]	0,004
Anatomia coronària			
Artèries coronàries amb estenosi $\geq$ 70%			0,281
0	2 (0,4%)	0 (0,0%)	
1	215 (46,5%)	13 (43,3%)	
2	140 (30,3%)	6 (20,0%)	
3	105 (22,7%)	11 (36,7%)	
Tronc comú amb estenosi $\geq$ 50%	21 (4,5%)	7 (23,3%)	0,001
Artèria responsable de l'infart			0,631
Descendent anterior	235 (50,9%)	16 (53,3%)	
Circumflexa	63 (13,6%)	5 (16,7%)	
Coronària dreta	155 (33,5%)	8 (26,7%)	
Tronc comú	4 (0,9%)	1 (3,3%)	
Resultats de laboratori			
CK-MB pic, ng/mL	166 [65,8-352]	296 [95,4-515]	0,032
NT-proBNP, pg/mL	379 [101-1664]	1354 [261-4254]	0,007
ANGPT-2, pg/mL	4030 [3074-5339]	5386 [3653-8013]	0,002
HIF-1 α , pg/mL	1461 [1052-1985]	2039 [1433-4952]	<0,001

En l'anàlisi multivariable mitjançant models de regressió de Cox (**Taula 9**), tant l'ANGPT-2 com l'HIF-1 α s'associen de manera independent amb la mortalitat a 30 dies quan s'analitzen per separat, després d'ajustar per variables clíniques i NT-proBNP. Concretament, per cada increment de 1.000 pg/mL, el risc de mortalitat s'incrementa un 25% amb l'ANGPT-2 i un 29% amb l'HIF-1 α . Tanmateix, quan els dos biomarcadors s'inclouen simultàniament al mateix model, només l'HIF-1 α manté una associació independent i estadísticament significativa amb la mortalitat.

Taula 9. Models de regressió de Cox multivariable per mortalitat a 30 dies.

	MODEL 0		MODEL 1		MODEL 2		MODEL 3	
	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P	HR (IC 95%)	Valor P
MODEL CLÍNIC + NT-proBNP								
ANGPT-2 (x1000 pg/mL)	-	-	1,25 (1,11-1,41)	<0,001	-	-	1,13 (0,98-1,30)	0,088
HIF-1α (x1000 pg/mL)	-	-	-	-	1,29 (1,20-1,40)	<0,001	1,25 (1,15-1,37)	<0,001
NT-proBNP (x1000 pg/mL)	1,02 (1,00-1,04)	0,050	1,01 (0,99-1,04)	0,227	1,03 (1,00-1,05)	0,018	1,02 (1,00-1,04)	0,064
Edat	1,02 (0,98-1,05)	0,322	1,03 (0,99-1,06)	0,127	1,02 (0,98-1,05)	0,301	1,03 (0,99-1,06)	0,172
Dona	0,35 (0,12-1,06)	0,062	0,32 (0,11-0,94)	0,039	0,26 (0,08-0,83)	0,022	0,24 (0,07-0,76)	0,015
Killip-Kimball II o III	4,06 (1,43-11,49)	0,008	2,76 (0,93-8,18)	0,067	3,59 (1,23-10,48)	0,019	2,82 (0,93-8,55)	0,066
FEVE	0,98 (0,94-1,02)	0,271	0,97 (0,93-1,01)	0,145	0,98 (0,94-1,02)	0,235	0,97 (0,94-1,01)	0,193
GRACE SCORE + NT-proBNP								
ANGPT-2 (x1000 pg/mL)	-	-	1,24 (1,11-1,39)	<0,001	-	-	1,14 (1,01-1,29)	0,040
HIF-1α (x1000 pg/mL)	-	-	-	-	1,25 (1,17-1,34)	<0,001	1,21 (1,12-1,31)	<0,001
NT-proBNP (x1000 pg/mL)	1,01 (0,99-1,03)	0,324	1,01 (0,99-1,03)	0,528	1,02 (1,00-1,04)	0,114	1,01 (0,99-1,04)	0,206
Escala GRACE	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	0,002

A més, s'ha avaluat el **rendiment pronòstic dels biomarcadors** en comparació al model que inclou paràmetres clínics (edat, sexe, classe Killip-Kimball i FEVE) i NT-proBNP. Aquest model presenta un àrea sota la corba (AUC) de 76,7 [68,1-85,3], com es mostra a la **Taula 10**. La inclusió de ANGPT-2 en aquest model produeix un increment no significatiu de l'AUC (79.9 [71.5-88.3]; p=0.194), però una millora neta significativa

de la reclassificació segons NRI continu (34.9 [1;72.7]; $p=0.040$). En canvi, la incorporació de HIF-1 α al mateix model genera un increment més marcat i estadísticament significatiu tant en la discriminació (AUC 82.7 [74.5-90.9]; $p=0.043$) com en la reclassificació per NRI continu (63,4 [27;97]; $p<0,001$). Quan es repeteixen els anàlisis multivariants utilitzant l'escala GRACE com a model clínic de referència, els resultats són similars. Tot això, suggereix que l'HIF-1 α podria aportar informació pronòstica addicional respecte al ANGPT-2 i al NT-proBNP per a l'estratificació de risc a curt termini.

Taula 10. Rendiment comparatiu dels models predictius multivariants basats en variables clíniques i en l'escala GRACE, per mortalitat a 30 dies.

	+ ANGPT-2		+ HIF-1 α		+ ANGPT-2 + HIF-1 α	
Model de referència	AUC	Valor P	AUC	Valor P	AUC	Valor P
Clínic* + NT-proBNP AUC: 76,7 [68,1-85,3]	79,9 [71,5-88,3]	0,194	82,7 [74,5-90,9]	0,043	83,8 [75,8-91,9]	0,019
GRACE + NT-proBNP AUC: 76,7 [69,7-83,7]	80,3 [72,8-87,9]	0,192	81,4 [74,2-88,7]	0,030	82,7 [75,2-90,3]	0,022
Model de referència	NRI continu	Valor P	NRI continu	Valor P	NRI continu	Valor P
Clínic* + NT-proBNP	34,9 [1; 72,7]	0,040	63,4 [27; 97]	<0,001	70,1 [31,6; 107,7]	<0,001
GRACE + NT-proBNP	38,8 [-2,7; 72,8]	0,053	69,5 [33,9; 106,6]	<0,001	42,3 [10,0; 83,0]	0,007

*El model clínic inclou edat, sexe, classe Killip-Kimball i FEVE. AUC: àrea sota la corba.

Finalment, pel que fa al **seguiment a un any**, incloent únicament els pacients que sobreviuen els primers 30 dies, el 5,2% dels pacients són èxits i el 14,9% presenten reingrés de causa cardiovascular, principalment per IC. En aquest cas, no es detecten associacions entre els esdeveniments i els nivells plasmàtics de ANGPT-2 o HIF-1 α , com mostra la **Taula 11**.

Taula 11. Nivells de concentracions circulants d'ANGPT-2 i HIF-1 α en el moment de l'ingrés i relació segons esdeveniments a un any entre els supervivents a 30 dies.

	Mortalitat a 1 any per qualsevol causa			Mortalitat a 1 any per qualsevol causa o reingrés cardiovascular		
	No esdeveniment N = 437	Esdeveniment N = 24	Valor P	No esdeveniment N = 382	Esdeveniment N = 79	Valor P
ANGPT-2 (pg/mL)	4010 [3078;5346]	3995 [2904;5254]	0,549	4058 [3137;5350]	3886 [2941;5288]	0,695
HIF-1α (pg/mL)	1452 [1034;1980]	1696 [1367;2153]	0,737	1419 [1002;1957]	1643 [1312;2153]	0,767

Fibril·lació auricular en fase aguda de l'IAVEST

El tercer treball analitza 4.184 pacients ingressats per IAMEST, dels quals el 6.4% (269 pacients) desenvolupen FA les primeres 48 hores d'ingrés. Aquests s'emparellen per edat i FEVE amb un grup de pacients control, que presenten IAMEST no complicat amb FA. S'obtenen un total de 470 pacients, 235 al grup amb FA i 235 al grup control.

Les **característiques basals** dels dos grups es mostren a la **Taula 12**. L'edat mitja són 69,0 anys, i el 31,7% són dones. No hi ha diferències en quant a prevalença de factors de risc cardiovasculars, però els pacients amb FA tenen més antecedent de malaltia vascular perifèrica (17,0% vs. 9,4%; $p=0,020$) i més història de FA paroxística prèvia (10,6% vs. 3,0%; $p=0,002$). De les dades analítiques, cal destacar que el grup amb FA té menys taxa de filtrat glomerular i nivells més baixos d'hemoglobina. En quant a l'anatomia coronària, aquest grup de pacients té més incidència de malaltia de tronc comú (7,6% vs. 4,9%; $p=0,040$), i dins dels paràmetres ecocardiogràfics cal mencionar que tenen un major diàmetre auricular esquerre (43,0mm vs. 40,0mm; $p=0,001$).

Tabla 12. Característiques basals en funció de si es presenten amb FA o sense.

	Grup FA-IAVEST (n=235)	Grup control (n=235)	Valor P
Edat, anys	69,0 [61,0-78,0]	69,0 [60,0-77,0]	0,455
Sexe, dona	83 (35,3%)	66 (28,1%)	0,113
Factors de risc cardiovascular			
Tabaquisme	87 (37,2%)	88 (37,4%)	0,743
Hipertensió arterial	138 (58,7%)	142 (60,4%)	0,635
Diabetis <i>mellitus</i>	65 (27,7%)	72 (30,6%)	0,543
Dislipèmia	129 (54,9%)	126 (53,6%)	0,881
Comorbiditats			
IAM previ	29 (12,3%)	39 (16,6%)	0,238
Angina prèvia	35 (14,9%)	28 (11,9%)	0,417
FA paroxística prèvia	25 (10,6%)	7 (3,0%)	0,002
Ictus	9 (3,83%)	17 (7,2%)	0,157
Malaltia vascular perifèrica	40 (17,0%)	22 (9,4%)	0,020
Malaltia renal crònica ¹	26 (11,1%)	19 (8,1%)	0,347
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	21 (8,94%)	23 (9,8%)	0,754

*Emparellats per edat i FEVE. ¹Definit com filtrat glomerular estimat < 60 mL/min/1.73 m².

Les **complicacions durant la hospitalització (Taula 13)** són més freqüents al grup amb FA. Presenten més incidència d'IC (només el 54,9% dels pacients del grup amb FA es presenta en Killip-Kimball classe I, mentre que aquest percentatge és del 74,0% al grup control), xoc cardiogènic (17,4% vs. 8,5%; $p=0,006$), taquicàrdia ventricular sostinguda (12,8% vs. 4,7%; $p=0,003$) i bloqueig auriculoventricular avançat (13,2% vs.

6,0%; $p=0,012$). La mortalitat intrahospitalària és significativament major al grup amb FA (11,9% vs. 7,2%; $p=0,008$). Respecte al **tractament a l'alta** (descriu a la **Taula 14**), en un major percentatge de pacients del grup amb FA s'inicia anticoagulació crònica (19,3% vs. 6,4%; $p<0,001$) i amiodarona (15,9% vs. 1,0%; $p<0,001$).

Taula 13. Característiques clíniques a l'ingrés, paràmetres analítics, coronariografia, mesures ecocardiogràfiques i complicacions, en funció de si presenten FA en fase aguda o no.

	Grup FA-IAMEST (n=235)	Grup control (n=235)	Valor P
Característiques clíniques a l'ingrés			
Pressió arterial sistòlica	120 [101-138]	130 [112-158]	<0,001
Pressió arterial diastòlica	70,0 [60,0-81,0]	76,0 [64,0-90,5]	<0,001
Freqüència cardíaca	86,0 [65,0-105]	80,0 [71,0-95,0]	0,115
Killip-Kimball a l'ingrés			<0,001
I	129 (54,9%)	174 (74,0%)	
II	41 (17,4%)	23 (9,8%)	
III	26 (11,1%)	19 (8,1%)	
IV	39 (16,6%)	19 (8,1%)	
Paràmetres analítics			
Glucosa (mg/dl)	141 [112-186]	132 [104-179]	0,135
Filtrat glomerular estimat (ml/min)	61,0 [46,8-83,0]	72,0 [60,0-90,0]	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,6 [11,5-14,0]	13,3 [11,9-14,5]	0,004
Pic de creatinin-quinasa (U/l)	1558 [816-3396]	1443 [625-2649]	0,047
Coronariografia			
Angioplàstia primària	191 (81,3%)	191 (81,3%)	0,606
Temps d'isquèmia (minuts)	206 [139-329]	192 [130-342]	0,314
Malaltia coronària d'un vas	85 (37,6%)	96 (42,9%)	0,220
Malaltia coronària de dos vasos	70 (31,0%)	63 (28,1%)	
Malaltia coronària de tres vasos	61 (27,0%)	62 (27,7%)	
Afectació de tronc comú	17 (7,56%)	11 (4,9%)	0,040
Localització de l'IAM			
Anterior	103 (43,8%)	114 (48,5%)	0,081
Inferior	125 (53,2%)	115 (48,9%)	
Lateral	7 (3,0%)	6 (2,6%)	
Mesures ecocardiogràfiques			
FEVE (%)	47,0 [35,0-55,0]	47,0 [35,0-55,5]	0,801
Diàmetre aurícula esquerra (mm)	43,0 [39,0-47,0]	40,0 [37,0-44,0]	0,001
Complicacions durant l'ingrés			
Insuficiència cardíaca	67 (28,5%)	44 (18,7%)	0,017
Xoc cardiogènic	41 (17,4%)	20 (8,5%)	0,006
Disfunció ventricle dret	21 (8,9%)	13 (5,5%)	0,213
Fibril·lació ventricular	27 (11,5%)	19 (8,1%)	0,277
Taquicàrdia ventricular sostinguda	30 (12,8%)	11 (4,7%)	0,003
Bloqueig auriculoventricular avançat	31 (13,2%)	14 (6,0%)	0,012
Complicacions mecàniques	10 (4,3%)	12 (5,1%)	1,000
Mortalitat intrahospitalària	28 (11,9%)	17 (7,2%)	0,008

En el **seguiment a llarg termini** (mediana de 7,17 anys i fins a 10 anys) es detecten diferències significatives entre grups. La mortalitat per qualsevol causa als 10 anys és superior al grup amb FA (51,6% vs. 36,2%; $p=0,003$), tal i com es descriu a la **Taula 14**. No obstant, després d'ajustar pels principals predictors clínics (**Taula 15**), com FA prèvia, Killip-Kimball III o IV a l'ingrés, risc trombòtic i tractament anticoagulant, aquesta diferència deixa de ser significativa. Respecte a la recurrència de la FA, és superior al grup complicat amb FA (44,4% vs. 14,7%; $p<0,001$), i la presència de FA durant la fase aguda de l'IAM s'identifica com un predictor independent de recurrència a llarg termini (HR 3,10, IC 95%: 1,97-4,86; $p<0,001$). No obstant, no es detecten diferències en la incidència de accident cerebrovascular isquèmic durant el seguiment a 10 anys.

Taula 14. Tractament a l'alta, risc trombòtic i esdeveniments a 10 anys de seguiment, en funció de si presenten FA en fase aguda o no.

	Grup FA-IAMEST (n=235)	Grup control (n=235)	Valor P
Tractament a l'alta			
Anticoagulació oral	40 (19,3%)	14 (6,4%)	<0,001
Clopidogrel	180 (87,0%)	173 (79,4%)	0,213
Ticagrelor	11 (5,3%)	15 (6,9%)	0,277
Prasugrel	8 (3,9%)	18 (8,3%)	0,003
Amiodarona	33 (15,9%)	2 (1,0%)	<0,001
β -bloquejant	172 (83,1%)	163 (74,8%)	0,346
Antagonistes de canals de calci	17 (8,2%)	9 (4,3%)	0,107
Risc trombòtic			
CHA ₂ DS ₂ -VASc a l'alta	3 [2-4]	3 [2-4]	0,397
FA persistent a l'alta	9 (4,3%)	1 (0,5%)	0,010
Esdeveniments a 10 anys de seguiment			
Recurrència FA	92 (44,2%)	32 (14,7%)	<0,001
Ictus isquèmic	21 (10,1%)	20 (9,3%)	0,886
Mortalitat	107 (51,6%)	79 (36,2%)	0,003

Taula 15. Anàlisi de resultats per regressió de Cox.

	MORTALITAT			ICTUS ISQUÈMIC			RECURRÈNCIA FA		
	HR	IC 95%	Valor P	HR	IC 95%	Valor P	HR	IC 95%	Valor P
FA en fase aguda	1,28	0,94-1,74	0,119	0,92	0,44-1,90	0,815	3,10	1,97-4,86	<0,001
FA prèvia	1,01	0,60-1,96	0,974	0,94	0,29-3,03	0,922	3,49	1,98-6,14	<0,001
FA a l'alta	-	-	-	-	-	-	1,23	0,49-3,06	0,660
Diàmetre AE	-	-	-	1,02	0,97-1,09	0,428	1,07	1,03-1,10	<0,001
Killip III o IV	2,20	1,57-3,09	<0,001	0,77	0,28-2,10	0,615	1,16	0,70-1,93	0,569
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,48	1,35-1,63	<0,001	1,50	1,20-1,89	<0,001	-	-	-
Anticoagulació alta	1,21	0,80-1,83	0,357	2,94	1,15-7,50	0,024	-	-	-

AE: aurícula esquerra.

Finalment, s'ha realitzat un **anàlisi comparatiu entre els pacients que van patir ictus (n=41) i els que no (n=384)** durant el seguiment a 10 anys. Els pacients amb ictus són més ancians (72 vs. 67 anys; $p<0,001$), tenen més antecedent de FA paroxística prèvia i un risc trombòtic més alt segons puntuació CHA₂DS₂-VASc (4 vs. 3; $p<0,001$). També presenten més insuficiència mitral significativa (14,6% vs. 6,7%; $p=0,037$) i una mortalitat a 10 anys superior (53,7% vs. 40,9%; $p<0,001$). Paradoxalment, al grup de pacients amb ictus, una proporció més alta rebia tractament anticoagulant (23,9% vs. 10,7%; $p<0,001$). Aquests resultats es mostren a la **Taula 16**.

Taula 16. Perfil clínic dels pacients que desenvolupen ictus durant el seguiment.

	Ictus (n=41)	No ictus (n=384)	Valor P
Característiques basals			
Edat, anys	72,0 [66,0-78,0]	67,0 [59,0-77,0]	<0,001
Sexe, femení	14 (34,1%)	118 (30,7%)	0,646
Tabaquisme	9 (22,0%)	159 (41,4%)	0,081
Hipertensió arterial	29 (70,7%)	225 (58,6%)	0,233
Dislipèmia	22 (53,7%)	231 (60,1%)	0,394
Diabetis <i>mellitus</i>	17 (41,5%)	105 (27,3%)	0,058
Ictus previ	1 (2,4%)	18 (4,7%)	0,812
FA prèvia	6 (14,6%)	20 (5,2%)	0,016
Característiques de l'IAM			
Killip-Kimball III o IV	7 (17,1%)	73 (19,0%)	0,493
FEVE, %	47,0 [40,0-55,0]	48,0 [36,2-56,0]	0,677
Diàmetre aurícula esquerra (mm)	44,5 [37,2-47,0]	41,0 [38,0-45,0]	0,207
Localització anterior	16 (41,0%)	164 (42,7%)	0,930
Malaltia coronària de 3 vasos	11 (27,5%)	93 (24,2%)	0,070
Malaltia de tronc comú	2 (5,1%)	5 (1,3%)	0,753
Característiques a l'alta i seguiment			
CHA₂DS₂-VASc a l'alta	4 [3-5]	3 [2-4]	<0,001
FA persistent a l'alta	1 (2,4%)	9 (2,3%)	0,898
Anticoagulació oral a l'alta	12 (29,3%)	41 (10,7%)	<0,001
Recurrència de FA a 10 anys	19 (46,3%)	103 (26,8%)	0,034
Mortalitat a 10 anys	22 (53,7%)	157 (40,9%)	<0,001



DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral permeten aprofundir de manera significativa en el coneixement sobre el pronòstic, la fisiopatologia i les implicacions clíniques de l'IAM, una de les principals causes de morbidimortalitat cardiovascular a nivell mundial. L'estudi d'aquesta entitat adquireix una importància especial quan es posa el focus en els contextos més complexos i greus, com són el xoc cardiogènic, l'IC i les complicacions arrítmiques, com la FA. Aquests escenaris clínics, que sovint coexisteixen i es potencien mútuament, representen situacions de vulnerabilitat per als malalts i un repte terapèutic per als professionals sanitaris.

A continuació, aquesta discussió posarà en relleu com les troballes dels tres treballs inclosos en la present tesi poden contribuir a millorar el maneig en la pràctica clínica diària. Concretament, subratllen com les dades obtingudes poden ajudar a refinar els processos d'estratificació del risc en pacients amb IAM, identificar millor els subgrups amb un pronòstic més desfavorable i establir estratègies de seguiment més acurades i personalitzades.

Patró electrocardiogràfic inicial en el xoc cardiogènic

El primer dels tres treballs, analitza el patró electrocardiogràfic i la seva relació amb el xoc cardiogènic en el context d'un IAM. A la nostra sèrie de pacients, d'entrada destaca el fet de que hi ha un 30% més de pacients amb elevació de l'ST. Aquesta dada és consistent amb la literatura, donat que en registres previs s'ha descrit que en el xoc cardiogènic secundari a IAM, més del 50% presenten elevació de l'ST a l'ECG inicial^(128,129). Això es podria explicar per la fisiopatologia més abrupta i greu de l'IAMEST, que es sol associar a una oclusió coronària completa i persistent, mentre que l'IAMSEST sol associar-se a oclusions parcials o transitòries i a una extensió menor de lesió miocàrdica. Així la presentació clínica més severa de l'IAMEST facilita la progressió cap al xoc cardiogènic en una proporció més gran de casos.

Respecte a la mortalitat, els pacients amb elevació de l'ST presenten una letalitat a curt termini significativament més elevada en comparació amb els pacients amb IAMSEST. Concretament, la mortalitat a 30 dies va ser un 38% superior al grup de pacients amb IAMSEST. Aquest fet també és coherent amb l'evidència prèvia^(83,85), que descriu que l'afectació transmural de l'IAMEST implica un major risc hemodinàmic inicial

i, per tant, una situació clínica més greu en fase aguda. A més, a la nostra cohort, els pacients amb elevació de l'ST presenten amb més freqüència complicacions cardíaques en fase aguda, incloent les complicacions mecàniques, fet que també contribueix en la supervivència a curt termini.

Tot i que registre previs, com el publicat per Anderson l'any 2013⁽⁸²⁾, havien assenyalat una mortalitat hospitalària superior en pacients amb IAMSEST i xoc cardiogènic, aquestes diferències podrien estar influïdes per factors com els criteris de selecció del xoc. Al seu registre, el 12,2% dels pacients amb IAMEST desenvolupaven xoc i aquests tenien una mortalitat intrahospitalària del 33%. En canvi, al nostre estudi el 5,6% dels pacients amb IAMEST es compliquen amb xoc, i la mortalitat intrahospitalària és del 63,2%, fet que posa de manifest les diferències de selecció entre els dos estudis. A més, a la cohort de Anderson es descriu que els pacients amb IAMSEST eren significativament més grans i es van revascularitzar amb menys freqüència que els pacients amb IAMEST (35% vs. 87%). Tant la variabilitat en l'edat mitja entre grups com les diferències en quant a l'accés a la revascularització, poden esbiaixar els resultats a l'hora de comparar la mortalitat entre grups. En aquest punt, cal destacar que la nostra cohort es caracteritza per la homogeneïtat en termes d'edat i una taxa de revascularització elevada i similar entre els dos grups (superior al 90% en ambdós). A més, tots els pacients han estat atesos a unitats de crítics especialitzades. Aquesta uniformitat en les condicions clíniques i assistencials contribueix a reduir possibles biaixos de selecció i reforça la validesa interna de les nostres conclusions, assegurant que les diferències pronòstiques observades reflecteixin el pes del patró electrocardiogràfic i no desigualtats en el tractament o en els recursos disponibles.

Un aspecte a destacar és que, malgrat la similitud en la taxa de revascularització entre els dos grups, s'han observat diferències importants en quant als resultats angiogràfics després de la intervenció. Concretament, els pacients amb IAMEST presenten una proporció més elevada de flux coronari subòptim final, fet que pot limitar la recuperació miocàrdica efectiva. Aquest resultat s'ha confirmat com un predictor independent de mortalitat hospitalària i reforça l'evidència existent que subratlla la reperfusió efectiva i precoç com un element clau per millorar el pronòstic del xoc cardiogènic d'origen isquèmic^(59,90).

La literatura publicada ja descriu que en l'IAMEST el flux coronari final sovint resulta subòptim, independentment de la presència de xoc cardiogènic. Aquest fenomen pot aparèixer fins i tot després d'una revascularització epicàrdica reeixida, ja que fins a la meitat dels pacients presenten obstrucció o disfunció microvascular, la qual cosa limita

la reperfusió miocàrdica efectiva. En conseqüència, això s'associa amb una recuperació funcional limitada del miocardi, major disfunció ventricular i un increment del risc de remodelatge ventricular advers⁽¹³⁰⁾. Tot i aquestes limitacions, a les guies de pràctica clínica⁽¹⁴⁾ s'assenyala la reperfusió precoç mitjançant intervencionisme coronari percutani com el pilar fonamental en el maneig del xoc cardiogènic secundari a IAM, atès que és l'única estratègia que ha demostrat reduir la mortalitat als assaigs clínics aleatoritzats^(36,131). No obstant això, la qualitat del flux coronari aconseguit i la restauració de la perfusió microvascular són determinants essencials en el pronòstic, més enllà de l'apertura del vas epicàrdic. Així, l'evidència actual reforça que una reperfusió efectiva i precoç no només millora la supervivència, sinó que també redueix complicacions derivades del dany miocàrdic residual i del xoc cardiogènic persistent⁽¹³²⁾.

Seguint amb el paper de la revascularització precoç en aquests pacients, recentment, el registre Shock-CAT⁽³⁸⁾ ha permès descriure la mortalitat del xoc cardiogènic al nostre medi i l'impacte dels nostres circuits assistencials. En aquest sentit, els autors destaquen que la implantació del Codi IAM a Catalunya ha estat un dels factors claus en la millora de la supervivència dels pacients amb xoc cardiogènic secundari a IAM. La disponibilitat d'una xarxa territorial organitzada, amb accés ràpid i equitatiu a l'angioplàstia primària i a unitats especialitzades de cures crítiques, ha contribuït a reduir el temps de reperfusió i a incrementar la taxa de revascularització precoç, traduint-se en una disminució de la mortalitat respecte a sèries històriques prèvies.

A més, cal destacar que els resultats del nostre estudi introdueixen un matís rellevant, i és que malgrat aquesta mortalitat inicial superior dels pacients amb IAMEST, la supervivència a cinc anys esdevé comparable entre ambdós grups, degut a la mortalitat progressiva més alta observada entre aquells que es presenten sense elevació de l'ST. Aquest patró pronòstic es podria atribuir al perfil clínic més complex dels pacients amb IAMSEST, caracteritzat per una major càrrega de comorbiditats i una malaltia coronària més greu i extensa, sovint amb afectació de tronc comú i malaltia multivas, aquesta darrera present en el 100% dels pacients d'aquest grup. Tots aquests factors afavoreixen el risc de disfunció ventricular i condicionen un pronòstic menys favorable a llarg termini. Respecte a la literatura publicada en quant a la mortalitat a llarg termini dels pacients segons si es presenten amb elevació de l'ST o no, els resultats són variables i majoritàriament inclouen pacients sense xoc cardiogènic^(83,84,87).

Pel que fa a la taxa de reingressos, el seguiment a llarg termini evidencia que aproximadament un terç dels pacients supervivents requereixen reingrés hospitalari per causa cardiovascular en els cinc anys posteriors, sent la IC la principal causa, molt per

sobre de les síndromes coronaries recurrents. Aquest patró suggereix que el deteriorament progressiu de la funció ventricular, sumat a les comorbiditats associades, exerceix un paper central en el pronòstic a llarg termini d'aquests pacients.

Així, es fa evident la necessitat de fer-ne un seguiment estret per part de unitats multidisciplinàries d'IC. D'aquesta manera s'aconsegueix una detecció precoç de descompensacions, reduint la morbiditat i optimitzant l'ús de recursos sanitaris. A més, en aquestes unitats s'afavoreix una titulació ràpida i adequada dels fàrmacs pronòstics, com la introducció precoç de inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT-2) i dels inhibidors del receptor de l'angiotensina-neprilisina (ARNI)⁽¹³³⁾, que han demostrat disminuir de forma significativa el risc de hospitalització i mortalitat cardiovascular en aquest perfil de pacients.

Biomarcadors emergents en l'IAMEST: HIF-1 α i ANGPT-2

Un altre aspecte rellevant que aborda aquesta tesi és la necessitat d'incorporar noves eines per a una estratificació de risc més acurada, especialment mitjançant l'estudi de biomarcadors que reflecteixin mecanismes fisiopatològics complementaris als paràmetres hemodinàmics i anatòmics tradicionals. Seguint aquesta línia, el segon treball es focalitza en analitzar per primera vegada el comportament i el valor pronòstic de dos biomarcadors emergents, l'ANGPT-2 i l'HIF-1 α , en pacients amb IAMEST complicat amb IC.

Els resultats del nostre estudi posen de manifest que concentracions elevades d'aquestes proteïnes circulants s'associen a una major incidència de complicacions i mortalitat a 30 dies, mantenint-se com a predictors independents fins i tot després d'ajustar per variables clíniques i nivells de NT-proBNP, el biomarcador de referència actual per a la IC. De fet, i encara més important, les nostres dades suggereixen que podrien tenir un valor pronòstic incremental respecte al NT-proBNP i que, especialment en el cas de l'HIF-1 α , fins i tot podrien superar-lo en la predicció d'esdeveniments a curt termini, incloent-hi la mortalitat a 30 dies.

Des del punt de vista fisiopatològic, l'ANGPT-2 exerceix un paper central en la regulació de la permeabilitat endotelial i la resposta inflamatòria. En situacions d'hipòxia, els nivells d'ANGPT-2 augmenten i afavoreixen la disfunció endotelial i processos d'angiogènesi maladaptativa, que s'han relacionat amb complicacions severes com el xoc cardiogènic, la disfunció multiorgànica i la inflamació sistèmica^(105,106,134), ressaltant

la seva rellevància en la fisiopatologia cardiovascular. Per tant, l'ANGPT-2 pot actuar com un biomarcador clínicament rellevant en reflectir el grau d'activació endotelial i de lesió vascular en el context de l'IAMEST.

Pel que fa a l'HIF-1 α , com ja s'ha explicat a la introducció, és un factor de transcripció fonamental en la resposta cel·lular a la hipòxia, donat que regula gens vinculats a l'angiogènesi i altres factors cardioprotectors^(119,122). En condicions isquèmiques, l'HIF-1 α promou l'alliberament de VEGF, eritropoetina i cardiotrofina-1, millorant així la perfusió tissular i protegint els cardiomiòcits. La naturalesa dinàmica de l'HIF-1 α , regulada estretament pels nivells d'oxigen cel·lular, impedeix establir valors de referència universals. En condicions normòxiques, la seva vida mitjana és extremadament curta a causa de la ràpida degradació, mentre que en situacions d'hipòxia, la seva estabilització i acumulació varien en funció del context fisiopatològic. S'ha demostrat que la seva activació transitòria podria reduir la mida de l'infart i limitar la fibrosi mitjançant la formació de vasos col·laterals, segons estudis previs⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. No obstant, també s'ha descrit que una activitat excessiva durant les primeres fases pot induir estrès oxidatiu i arrítmies ventriculars greus, com la fibril·lació ventricular⁽¹²³⁾. Aquest doble rol subratlla la complexitat de la seva interpretació com a marcador pronòstic.

En relació als marcadors ja estudiats prèviament, el NT-proBNP s'ha establert com el biomarcador de referència per predir la mortalitat i la IC en el context de l'IAM. L'NT-proBNP s'allibera en resposta a l'augment de l'estrès de paret i l'estirament dels miòcits ventriculars, secundari a un increment de pressions intracardíaques, reflectint l'estrès hemodinàmic i la sobrecàrrega miocàrdica en context de l'IAM⁽¹⁰⁰⁾. Tot i això, alguns treballs apunten que el seu valor predictiu addicional pot ser limitat quan s'afegeix a models de risc clínics establerts, com l'escala GRACE⁽⁹⁹⁾.

Els nostres resultats coincideixen amb aquesta observació, ja que mostren que l'NT-proBNP no millora de forma significativa la capacitat de predicció quan s'afegeix a l'escala GRACE per predir la mortalitat a 30 dies. Aquesta troballa és rellevant perquè l'NT-proBNP, tot i ser àmpliament acceptat com a biomarcador de referència, té certes limitacions quan s'utilitza com a eina complementària a escales de risc validades. El principal motiu podria ser que l'NT-proBNP no reflecteixi alguns dels mecanismes i vies patogèniques implicats en l'IAM, que podrien influir en l'aparició de complicacions com el xoc cardiogènic o les arrítmies. En aquest context, els nostres resultats suggereixen que la utilització exclusiva de l'NT-proBNP com a eina d'estratificació de risc pot resultar insuficient per assolir una valoració pronòstica precisa.

Respecte als nous biomarcadors, les nostres dades indiquen que l'ANGPT-2 i l'HIF-1 α podrien aportar un valor predictiu addicional, ja que estan implicats en processos biològics que són complementaris als mecanismes reflectits pels marcadors clàssics. Per una banda, l'ANGPT-2 podria identificar aquells pacients amb una resposta inflamatòria més intensa i amb major risc de complicacions sistèmiques, mentre que l'HIF-1 α podria reflectir l'extensió del dany isquèmic en el context de l'IAM i la capacitat de resposta adaptativa del miocardi. Aquesta complementarietat fisiopatològica suggereix que la seva incorporació a escales pronòstiques podria millorar l'estratificació precoç del risc i guiar decisions terapèutiques més individualitzades durant la fase aguda de l'IAMEST, com ara la intensificació de la vigilància hemodinàmica inicial, anticipar estratègies de suport hemodinàmic, o identificar més precoçment pacients candidats a teràpies antiremodelatge ventricular.

D'entre els dos biomarcadors, l'HIF-1 α ha mostrat un rendiment predictiu més consistent i robust en els nostres models, reforçant el seu potencial com a marcador especialment rellevant per al pronòstic a 30 dies. Aquest resultat és coherent amb el fet que l'HIF-1 α reflecteix de manera directa i immediata l'impacte de la hipòxia cel·lular durant les primeres fases de l'esdeveniment isquèmic. Malgrat tot, cal reconèixer la nostra mida mostral reduïda i la necessitat de futurs estudis per confirmar aquests resultats abans d'introduir el seu ús a la pràctica clínica habitual.

Pel que fa al pronòstic a llarg termini, en el nostre treball no s'han detectat associacions estadísticament significatives entre la supervivència i els nivells de HIF-1 α i ANGPT-2. Aquest fet suggereix que el valor predictiu d'aquests biomarcadors se centra principalment en la fase inicial de la malaltia, on la hipòxia i la resposta inflamatòria exerceixen un paper determinant en l'evolució clínica immediata. Una explicació potencial d'aquestes troballes rau en la naturalesa dinàmica d'ambdós biomarcadors, estretament vinculats a la resposta isquèmica aguda, i això pot limitar la seva utilitat com a predictors estables d'esdeveniments a llarg termini quan es mesuren únicament durant la fase aguda de l'IAM.

Cal tenir en compte, a més, que el pronòstic a llarg termini dels pacients amb IAM està condicionat per altres factors, com l'extensió de la malaltia coronària o la presència de comorbiditats, que no estan reflectits directament pels nivells d'ANGPT-2 o HIF-1 α . També s'ha de considerar que el nostre disseny no inclou la mesura seriada dels biomarcadors, la qual cosa hauria permès explorar si la seva evolució temporal pot tenir un valor addicional en la predicció de complicacions a llarg termini. És plausible que la persistència de nivells elevats setmanes després de l'esdeveniment agut pogués

identificar aquells pacients amb un estat inflamatori més sostingut i, potencialment, amb un risc més alt d'evolució desfavorable.

Per tant, l'HIF-1 α i l'ANGPT-2 emergeixen com a biomarcadors nous que aporten un valor pronòstic incremental quan s'afegeixen a les escales de risc clínic per a la mortalitat a curt termini, encara que cap dels dos ha demostrat associacions significatives més enllà dels 30 dies post-esdeveniment. Aquestes troballes suggereixen que ambdós marcadors poden ser útils per millorar l'estratificació precoç del risc i guiar les decisions terapèutiques durant la fase aguda de l'IAMEST. D'entre els dos, l'HIF-1 α ha mostrat un rendiment predictiu més consistent, reforçant el seu potencial com a biomarcador especialment prometedori per al pronòstic immediat en aquest context clínic.

Fibril·lació auricular en fase aguda de l'IAMEST

Seguint aquesta línia de factors pronòstics i complicacions associades a l'IAM, el tercer treball es focalitza en la fibril·lació auricular durant la fase aguda de l'IAMEST. La FA continua sent una complicació freqüent en pacients amb IAMEST, fins i tot en l'era de les xarxes de reperfusió emergent, amb una prevalença superior al 6%. Aquest subgrup de pacients es caracteritza per tenir una presentació clínica més greu, amb major incidència de IC i de xoc cardiogènic, així com a una taxa de mortalitat hospitalària més elevada.

Els nostres resultats confirmen que la FA en fase aguda és un predictor independent de recurrència de l'arrítmia a llarg termini, amb una incidència tres vegades superior als 10 anys en comparació amb els pacients que no presenten FA. Aquest fet té implicacions clíniques rellevants, ja que la recurrència s'associa a major risc de descompensacions de IC i reingressos hospitalaris de causa cardiovascular. En quant a mortalitat al seguiment, els pacients complicats amb FA mostren pitjor supervivència a llarg termini, però aquesta associació deixa de ser significativa després d'ajustar per potencials factors de confusió, suggerint que la FA pot actuar més com a marcador de severitat clínica que com a factor causal directe de la mortalitat.

Des del punt de vista fisiopatològic, a la literatura s'han descrit diversos mecanismes que poden explicar l'aparició de FA durant un IAM, com la isquèmia auricular, la inflamació i l'activació de la resposta neurohormonal⁽¹³⁵⁾. Tanmateix, la major proporció de pacients amb IC en aquest grup suggereix una interrelació important, i és que la FA aguda pot empitjorar la situació hemodinàmica i actuar com a desencadenant de la IC,

mentre que en pacients amb IAM complicat amb IC, la sobrecàrrega auricular per l'augment de pressions intracavitàries també podria afavorir l'aparició de FA.

Un altre possible factor predisposant que es planteja en els nostres resultats és la existència prèvia de cardiomiopatia auricular subjacent, un concepte cada vegada més reconegut i que es defineix com canvis estructurals i electromecànics que provoquen disfunció auricular, i incrementen la susceptibilitat a presentar FA⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾. A més, aquests mateixos estudis mostren que la cardiomiopatia auricular no només predisposa a la FA, sinó que també s'associa a un increment significatiu del risc d'episodis tromboembòlics, independentment d'altres factors de risc cardiovasculars. La presència d'anomalies estructurals i el remodelat fibròtic de la paret auricular, juntament amb alteracions en la contractilitat i en el flux intracavitari, faciliten la estasi sanguínia i promouen un estat protrombòtic a nivell auricular. Diverses patologies, com cardiopaties estructurals o alteracions metabòliques, poden afectar el miocardi auricular⁽¹³⁹⁾, i les tècniques d'imatge poden ajudar a detectar-la mitjançant la determinació de la mida auricular esquerra i l'*strain* auricular. La nostra cohort mostra que els pacients amb FA presenten un diàmetre auricular major, més proporció de regurgitació mitral significativa i una major propensió a recurrències de FA, factors que ja apunten cap a una possible cardiomiopatia auricular subjacent. Pel que fa a la regurgitació mitral associada a un SCA ja s'ha relacionat prèviament amb la FA aguda i amb un major risc de recurrència^(140,141), i a la nostra sèrie s'ha associat també a un risc d'ictus més elevat, fet que reforça l'increment de risc trombòtic en aquest perfil de pacients. Com a limitació, a la nostra cohort només disposàvem del diàmetre auricular i del grau de insuficiència mitral com a dades indicatives de miocardiopatia atrial. Per tant, de cara a futures investigacions, podria ser valuós recollir més dades descriptives sobre la funció auricular, i avaluar la seva associació amb l'aparició de FA i amb els esdeveniment trombòtics durant el seguiment a llarg termini.

Respecte a la proporció de pacients del grup amb FA que presenten recurrència de FA durant el seguiment a 10 anys, aquesta és rellevant. La taxa significativa de recurrència pot conduir a un augment de la morbmortalitat d'aquests pacients, sent una causa potencial de IC aguda, dany miocàrdic i reingressos relacionats amb patologia cardiovascular. A la nostra cohort, en més del 80% dels pacients s'inicia tractament betabloquejant prèviament a l'alta; en la majoria dels casos, la indicació no és el seu efecte antiarrítmic, sinó que s'inicien com a fàrmac pronòstic en pacients amb disfunció ventricular, o com a tractament antianginos en pacients sense revascularització completa. Tot i així, la recidiva de FA supera el 40% en el grup de pacients complicat amb FA durant

l'IAVEST. Això podria suggerir que un determinat subgrup de pacients amb elevat risc de recidiva, com són pacients amb antecedent de FA prèvia, amb dilatació severa de l'aurícula esquerra, necessitat de cardioversió durant l'ingrés o IC greu durant la fase aguda de l'IAVEST, es podria beneficiar de una titulació més ajustada de betabloquejant o, fins i tot, de l'associació d'altres fàrmacs antiarítmics. Aquests pacients podrien beneficiar-se d'un seguiment cardiològic més estret i de la detecció precoç de FA asimptomàtica mitjançant monitoratge amb Holter periòdic, fet que permetria valorar la instauració precoç de tractament antiarítmic i anticoagulant. Aquest enfocament podria minimitzar el risc d'esdeveniments adversos en aquest grup de pacients.

Finalment, destacar la importància d'una correcta avaluació del risc tromboembòlic a llarg termini en aquests pacients, donat que la necessitat d'anticoagulació crònica en casos de FA transitòria induïda per IAM continua sent objecte de debat^(71,75). La majoria d'estudis que avaluen el pronòstic dels pacients amb FA en la fase aguda de l'IAM conclouen que aquests pacients tenen un risc més alt d'ictus durant el seguiment, i suggereixen iniciar anticoagulació a l'alta hospitalària. No obstant això, alguns estudis, com els publicats per Shiyovich l'any 2019⁽⁷¹⁾ i per Axelrod l'any 2020⁽⁷⁵⁾, assenyalen que hi ha diferències en la patogènesi i en el pronòstic depenent de si la FA apareix de forma precoç (dins de les primeres 24 hores) o tardana (després de 24 hores), plantejant dubtes sobre la necessitat d'anticoagulació crònica en pacients amb FA d'aparició precoç, sobretot quan aquesta és de curta durada. Al nostre estudi, s'han analitzat els pacients amb FA aguda dins de les primeres 48h, sense distingir entre FA precoç o tardana, pel que no s'ha pogut avaluar aquesta diferència. Al comparar el grup de pacients amb FA i el grup control, no s'han trobat diferències significatives en la incidència de ictus al llarg de 10 anys de seguiment. No obstant, s'ha detectat una limitació important, i és que els pacients amb FA tenen una proporció considerablement més alta de pacients anticoagulants. La decisió d'anticoagular els pacients en el moment de l'alta depenia del criteri del metge responsable, i la predisposició habitual era anticoagular aquells pacients amb FA persistent durant hores després de la reperfusió coronària (no s'ha enregistrat la durada), recurrència de FA durant l'hospitalització, dilatació auricular esquerra severa o alt risc trombòtic segons escala CHA₂DS₂-VASc, sempre que el risc hemorràgic fos acceptable. També hi ha pacients amb anticoagulació crònica per una altra indicació, aliena a la FA. A més, durant el seguiment, en la majoria dels pacients que presenten una recurrència de FA es va iniciar anticoagulació, fet que representa el 44.2% dels pacients del grup complicat amb FA. Per tant, la proporció elevada de pacients en tractament anticoagulant crònic podria ser la raó per la qual no s'han detectat diferències en la incidència d'ictus isquèmic.

Respecte al perfil dels pacients que pateixen ictus en el seguiment, com ja s'ha descrit als resultats, són de major edat, amb més antecedent de FA prèvia i tenen un risc trombòtic superior. Tot això reforça la necessitat de valorar de forma individualitzada aquesta indicació, i considerar-la especialment en pacients amb dilatació auricular, regurgitació mitral significativa i recurrència documentada. En aquest context, les tècniques d'imatge avançades, com la determinació de l'*atrial strain*⁽¹³⁸⁾, podrien esdevenir eines útils en la detecció precoç de la cardiomiopatia auricular i la valoració del risc trombòtic.

Tot això, ens porta a concloure que la decisió d'iniciar anticoagulació en el moment de l'alta en aquests pacients hauria de ser individualitzada.

En conjunt, els resultats d'aquesta tesi doctoral posen de manifest la complexitat multifactorial del pronòstic dels pacients amb IAM, especialment en situacions clíniques greus. Aquest escenari reforça la necessitat d'una **estratificació de risc més precisa i individualitzada**, que no es limiti només a les variables clíniques i angiogràfiques convencionals, sinó que incorpori també biomarcadors emergents i la identificació precoç de factors de risc addicionals.

Els nostres resultats subratllen també la importància de dissenyar estratègies de **seguiment proactiu i multidisciplinar**, especialment en aquells pacients amb resultat de revascularització coronària subòptima, disfunció ventricular, comorbiditat associada o predisposició a recurrència d'arrítmies, amb l'objectiu de reduir ingressos i millorar la qualitat de vida. A més, aquestes troballes obren noves vies per a la recerca aplicada, evidenciant que biomarcadors com l'ANGPT-2 i l'HIF-1 α podrien complementar els models de predicció actuals i ajudar a millorar la avaluació de risc en fase aguda.

Tanmateix, cal validar aquests resultats mitjançant estudis multicèntrics i cohorts més àmplies que permetin determinar com integrar aquets nous paràmetres en la pràctica clínica diària i contribuir així a una atenció **més personalitzada i basada en l'evidència**.

6.1. Limitacions

Els tres estudis que componen aquesta tesi tenen limitacions pròpies que cal tenir en compte a l'hora de interpretar els resultats. En primer lloc, tots són estudis observacionals, basats en registres prospectius però amb alguns anàlisis retrospectius, fet que pot introduir biaixos de selecció o confusió. A més, el disseny majoritàriament unicèntric limita la generalització dels resultats a altres poblacions o entorns assistencials, malgrat la validesa interna del registre. En el cas del treball sobre biomarcadors, els nivells s'han mesurat en un únic moment, fet que pot no reflectir els canvis dinàmics al llarg del temps. Les determinacions en sèrie podrien aportar informació addicional sobre l'evolució temporal dels marcadors emergents.

Pel que fa a l'estudi de la FA en el context de l'IAMEST, cal considerar que el maneig terapèutic (tant l'ús de fàrmacs antiarrítmics com anticoagulants) va ser indicat segons criteri mèdic individual, fet que pot haver influït en la incidència de complicacions posteriors. Així mateix, la proporció més elevada de pacients anticoagulats al grup amb FA podria haver condicionat la taxa d'ictus o altres esdeveniments durant el seguiment. També és rellevant esmentar que en el moment d'iniciar la inclusió de pacients no existia una definició precisa de "FA precoç", motiu pel qual s'han inclòs tots els casos detectats dins de les primeres 48 hores després de l'infart. A més, en aquest estudi no s'han determinat de forma sistemàtica alguns biomarcadors, com el NT-proBNP, que podrien haver aportat informació pronòstica addicional, ni s'ha realitzat una valoració detallada de l'aurícula esquerra, més enllà del diàmetre per ecocardiografia.

Finalment, els estudis compten amb una mida mostral moderada, fet que fa interpretar els resultats amb cautela i ressalta la necessitat de realitzar estudis multicèntrics més amplis que permetin validar i generalitzar els resultats obtinguts. Malgrat aquestes limitacions, el disseny basat en registres prospectius, l'ampli període de seguiment i l'abordatge en condicions de pràctica clínica real confereixen als treballs un valor epidemiològic i clínic rellevant.



CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

- El pronòstic a curt termini dels pacients amb xoc cardiogènic secundari a un IAM varia significativament segons el patró electrocardiogràfic inicial. S'ha confirmat que els pacients amb elevació del segment ST presenten una letalitat als 30 dies aproximadament un 40% superior en comparació amb els pacients sense elevació del ST. No obstant això, els pacients amb IAMSEST mostren una mortalitat més elevada a llarg termini, probablement degut a una major càrrega de comorbiditats i afectació coronària multivas, fet que comporta que la mortalitat a 5 anys sigui similar entre ambdós grups. Així doncs, el patró electrocardiogràfic condiona de manera diferenciada la supervivència a curt i llarg termini en aquest perfil de pacients.
- La determinació de biomarcadors emergents com ANGPT-2 i HIF-1 α durant la fase aguda de l'IAMEST, en combinació amb factors clínics pronòstics establerts, ha demostrat aportar informació addicional per a l'estratificació del risc. Nivells elevats d'aquests biomarcadors s'associen amb IC i altres complicacions, i mostren un valor pronòstic independent per a la mortalitat a curt termini. Destaca especialment l'HIF-1 α per la seva capacitat de millorar la discriminació i la reclassificació del risc, fet que dona suport al seu potencial ús per guiar decisions terapèutiques durant la fase aguda. No obstant això, no s'ha observat una associació amb el pronòstic a llarg termini d'aquests pacients.
- L'aparició de FA durant la fase aguda de l'IAMEST s'ha relacionat amb una major incidència d'IC, xoc cardiogènic i mortalitat intrahospitalària, independentment de l'edat i de la FEVE. Durant el seguiment a 10 anys, els pacients amb FA presenten un risc tres vegades superior de recurrència de la pròpia arrítmia i una mortalitat més elevada, amb una supervivència inferior al 50% durant el seguiment. No obstant, no s'han detectat diferències significatives en la incidència de ictus isquèmic entre els pacients complicats amb FA i el grup control.



LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

8. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

Els resultats obtinguts en aquest treball posen de manifest la necessitat de continuar aprofundint en la caracterització pronòstica dels pacients amb IAM complicat, especialment aquells que desenvolupen IC o FA durant la fase aguda. En aquest sentit, una de les línies futures d'investigació més rellevants consisteix en la identificació de biomarcadors o de marcadors d'extensió del dany en el context del xoc cardiogènic. Aquest subgrup de pacients presenta una mortalitat especialment elevada, i la disponibilitat d'eines pronòstiques precoces podria facilitar la selecció òptima de candidats a teràpies avançades, com les assistències mecàniques. En aquest àmbit, seria pertinent explorar tant indicadors bioquímics com variables hemodinàmiques i d'imatge que reflecteixin la gravetat del compromís multiorgànic i la potencial recuperació miocàrdica.

Una segona línia d'interès inclou la necessitat de validar el valor pronòstic dels biomarcadors HIF-1 α i ANGPT-2 mitjançant estudis en cohorts més àmplies i amb disseny prospectiu. L'estudi de la seva cinètica mitjançant determinacions seriades, així com la seva integració amb variables clíniques, podria permetre la construcció de models predictius més robustos de mortalitat. Això permetria una estratificació de risc més precisa i personalitzada.

Finalment, una altra futura línia d'investigació consisteix en l'avaluació del valor pronòstic de paràmetres ecocardiogràfics avançats, com ara l'*strain* auricular o el volum de l'aurícula esquerra, així com la determinació també de biomarcadors específics dels pacients que presenten FA durant la fase aguda de l'IAM. Aquesta línia de recerca podria contribuir a millorar la predicció de complicacions tromboembòliques, recurrència d'arrítmies i progressió a IC, així com a optimitzar la selecció de pacients candidats a tractaments preventius, com l'anticoagulació crònica.



BIBLIOGRAFIA

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 Feb 22;43(8):716–99.
2. World Health Organization (WHO) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. Available from: https://ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
4. Institut d'Estadística de Catalunya [Internet]. Available from: <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=aec&n=15803>
5. Faixedas MT, Mauri J, Pueyo MJ, members of the Pla director de malalties cardiovasculars. The Codi IAM registry: acute myocardial infarction code registry in Catalonia. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2022 Apr;75(4):291–3.
6. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021 Jun;11(2):169–77.
7. Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA, Asaria P, Francis DP. 2014 global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):293–8.
8. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, Moreyra AE, Kostis JB, for the Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS14) Study Group. Trends in Mortality of Acute Myocardial Infarction After Discharge From the Hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Nov;3(6):581–9.
9. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, et al. Trends in Incidence, Severity, and Outcome of Hospitalized Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):863–9.
10. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Dec;17(1):53.
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
12. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023 Aug 29;148(9):e9–119.

13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231–64.
14. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720–826.
15. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jun;66(6):472–81.
16. Carberry J, Marquis-Gravel G, O'Meara E, Docherty KF. Where Are We With Treatment and Prevention of Heart Failure in Patients Post-Myocardial Infarction? *JACC Heart Fail*. 2024 Jun;S2213177924004104.
17. Sulo G, Igland J, Nygård O, Vollset SE, Ebbing M, Poulter N, et al. Prognostic Impact of In-Hospital and Postdischarge Heart Failure in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Analysis Using Data From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar;6(3):e005277.
18. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar;6(3):179–86.
19. Granger CB. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345.
20. Myftiu S, Bara P, Sharka I, Shkoza A, Belshi X, Rruci E, et al. Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 Sep 6;4(3):435–8.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
22. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012 Jan;30(1):97–103.
23. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct;40(8):1389–94.
24. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457–64.
25. 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 SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J*. 2017 Nov 1;38(41):3056–65.
26. French JK, Armstrong PW, Cohen E, Kleiman NS, O'Connor CM, Hellkamp AS, et al. Cardiogenic shock and heart failure post-percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: Observations from “Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction”. *Am Heart J*. 2011 Jul;162(1):89–97.

27. Ali M, Lange SA, Wittlinger T, Lehnert G, Rigopoulos AG, Noutsias M. In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI. *Herz*. 2018 Dec;43(8):741–5.
28. Carreras-Mora J, Vidal-Burdeus M, Rodríguez-González C, Simón-Ramón C, Rodríguez-Sotelo L, Sionis A, et al. Lung Ultrasound in the Acute Phase of ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction: 1-Year Prognosis and Improvement in Risk Prediction. *J Am Heart Assoc*. 2024 Oct 29;e035688.
29. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van De Werf F, 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. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727.
30. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):222–37.
31. Hung J, Teng TK, Finn J, Knuiman M, Briffa T, Stewart S, et al. Trends From 1996 to 2007 in Incidence and Mortality Outcomes of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Study of 20 812 Patients With First Acute Myocardial Infarction in Western Australia. *J Am Heart Assoc*. 2013 Sep 26;2(5):e000172.
32. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1315–41.
33. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, De Groot J, Bade J, et al. Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction: Incidence and Mortality from a Community-Wide Perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med*. 1991 Oct 17;325(16):1117–22.
34. Jentzer JC, Pöss J, Schaubroeck H, Morrow DA, Hollenberg SM, Mebazaa A. Advances in the Management of Cardiogenic Shock. *Crit Care Med*. 2023 Sep;51(9):1222–33.
35. Osman M, Syed M, Patibandla S, Sulaiman S, Kheiri B, Shah MK, et al. Fifteen-Year Trends in Incidence of Cardiogenic Shock Hospitalization and In-Hospital Mortality in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 3;10(15):e021061.
36. Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, Hochman JS, Thiele H, Rao SV. Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA*. 2021 Nov 9;326(18):1840.
37. Mebazaa A, Combes A, Van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018 Jun;44(6):760–73.
38. García-García C, López-Sobrino T, Sanz-Girgas E, Cueto MR, Aboal J, Pastor P, et al. Cardiogenic shock mortality according to Aetiology in a Mediterranean cohort: Results from the Shock-CAT study. *ESC Heart Fail*. 2025 Apr;12(2):1336–45.

39. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26;341(9):625–34.
40. Hochman JS. One-Year Survival Following Early Revascularization for Cardiogenic Shock. *JAMA*. 2001 Jan 10;285(2):190.
41. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, et al. Trends in Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):448.
42. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):1016–30.
43. Thiele H, Ohman EM, De Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019 Aug 21;40(32):2671–83.
44. Backhaus T, Fach A, Schmucker J, Fiehn E, Garstka D, Stehmeier J, et al. Management and predictors of outcome in unselected patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Bremen STEMI Registry. *Clin Res Cardiol*. 2018 May;107(5):371–9.
45. García-García C, Oliveras T, El Ouaddi N, 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 Jul 27;9(8):2398.
46. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, et al. Ten-Year Trends in the Incidence and Treatment of Cardiogenic Shock. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 4;149(9):618.
47. Hill KL, Rustin MA, Asche MA, Bennett CE, Patel PC, Jentzer JC. Cardiogenic Shock Classification and Associated Mortality Risk. *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):771–83.
48. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287–96.
49. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1286–97.
50. Lauten A, Engström AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, et al. Percutaneous Left-Ventricular Support With the Impella-2.5–Assist Device in Acute Cardiogenic Shock: Results of the Impella–EUROSHOCK-Registry. *Circ Heart Fail*. 2013 Jan;6(1):23–30.
51. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, et al. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1382–93.

52. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, Van Diepen S, Basir MB, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar;79(9):933–46.
53. Baran DA, Long A, Jentzer JC. The Stages of CS: Clinical and Translational Update. *Curr Heart Fail Rep*. 2020 Dec;17(6):333–40.
54. Hanson ID, Tagami T, Mando R, Kara Balla A, Dixon SR, Timmis S, et al. SCAI shock classification in acute myocardial infarction: Insights from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Nov;96(6):1137–42.
55. Jentzer JC, Baran DA, Kyle Bohman J, Van Diepen S, Radosevich M, Yalamuri S, et al. Cardiogenic shock severity and mortality in patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenator support. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Dec 27;11(12):891–903.
56. Lawler PR, Berg DD, Park JG, Katz JN, Baird-Zars VM, Barsness GW, et al. The Range of Cardiogenic Shock Survival by Clinical Stage: Data From the Critical Care Cardiology Trials Network Registry. *Crit Care Med*. 2021 Aug;49(8):1293–302.
57. Garan AR, Kanwar M, Thayer KL, Whitehead E, Zweck E, Hernandez-Montfort J, et al. Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality. *JACC Heart Fail*. 2020 Nov;8(11):903–13.
58. Pareek N, Dworakowski R, Webb I, Barash J, Emezu G, Melikian N, et al. SCAI cardiogenic shock classification after out of hospital cardiac arrest and association with outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2021 Feb 15 [cited 2024 Jul 29];97(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.28984>
59. Harjola V, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015 May;17(5):501–9.
60. 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. *Circulation* [Internet]. 2017 Oct 17 [cited 2024 Jun 25];136(16). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000525>
61. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, Hochman J, Huber K, Lettino M, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Mar;9(2):183–97.
62. Iborra-Egea O, Montero S, Bayes-Genis A. An outlook on biomarkers in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Aug;26(4):392–7.
63. Iborra-Egea O, Rueda F, García-García C, Borràs E, Sabidó E, Bayes-Genis A. Molecular signature of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(39):3839–48.

64. 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 Aug 21;40(32):2684–94.
65. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction. *Yale J Biol Med*. 2023 Mar 31;96(1):83–94.
66. Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *EP Eur*. 2014 Nov 1;16(11):1655–73.
67. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1038–45.
68. Lee JH, Kim SH, Lee W, Cho Y, Kang SH, Park JJ, et al. New-onset paroxysmal atrial fibrillation in acute myocardial infarction: increased risk of stroke. *BMJ Open*. 2020 Sep 23;10(9):e039600.
69. He J, Yang Y, Zhang G, Lu XH. Clinical risk factors for new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e15960.
70. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016 Jun 15;102(12):926–33.
71. Shiyovich A, Axelrod M, Gilutz H, Plakht Y. Early Versus Late New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction: Differences in Clinical Characteristics and Predictors. *Angiology*. 2019 Nov;70(10):921–8.
72. Hofer F, Kazem N, Hammer A, El-Hamid F, Koller L, Niessner A, et al. Long-term prognosis of de novo atrial fibrillation during acute myocardial infarction: the impact of anti-thrombotic treatment strategies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 May 23;7(3):189–95.
73. Fauchier L, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Angoulvant D, Danchin N, et al. Outcomes in patients with acute myocardial infarction and new atrial fibrillation: a nationwide analysis. *Clin Res Cardiol*. 2021 Sep;110(9):1431–8.
74. Obayashi Y, Shiomi H, Morimoto T, Tamaki Y, Inoko M, Yamamoto K, et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 21;10(18):e021417.
75. Axelrod M, Gilutz H, Plakht Y, Greenberg D, Novack L. Early Atrial Fibrillation During Acute Myocardial Infarction May Not Be an Indication for Long-Term Anticoagulation. *Angiology*. 2020 Jul;71(6):559–66.
76. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience
This study was funded by grants from Genentech, South San Francisco, California; Bayer Corporation, New York, New York; CIBA-Corning, Medfield, Massachusetts; ICI Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware; and Sanofi Pharmaceuticals, Paris, France. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug;30(2):406–13.

77. Lehto M. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005 Jan 25;26(4):350–6.
78. Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzebski J, et al. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *Am J Cardiol*. 2016 Apr;117(8):1213–8.
79. De Waha S, Schoene K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Pöss J, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II trial. *Clin Res Cardiol*. 2018 Mar;107(3):233–40.
80. Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SWL, Lau CP, et al. Transient Atrial Fibrillation Complicating Acute Inferior Myocardial Infarction. *Chest*. 2007 Jul;132(1):44–9.
81. Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L. Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation in Combination With Acute Myocardial Infarction Influences Long-Term Outcome: A Prospective Cohort Study From the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3225–31.
82. Anderson ML, Peterson ED, Peng SA, Wang TY, Ohman EM, Bhatt DL, et al. Differences in the Profile, Treatment, and Prognosis of Patients With Cardiogenic Shock by Myocardial Infarction Classification: A Report From NCDR. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):708–15.
83. García-García C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V, et al. Long-Term Prognosis of First Myocardial Infarction According to the Electrocardiographic Pattern (ST Elevation Myocardial Infarction, Non-ST Elevation Myocardial Infarction and Non-Classified Myocardial Infarction) and Revascularization Procedures. *Am J Cardiol*. 2011 Oct;108(8):1061–7.
84. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database. *Int J Cardiol*. 2011 Oct;152(1):70–7.
85. 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. Taniyama Y, editor. *PLOS ONE*. 2021 Nov 17;16(11):e0259268.
86. Pöss J, Köster J, Fuernau G, Eitel I, De Waha S, Ouarrak T, et al. Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr;69(15):1913–20.
87. Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, Selzer F, Williams DO. Comparison of Outcome in Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2007 Jul;100(2):190–5.
88. Goldberg RJ, Makam RCP, 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 Mar;9(2):117–25.
89. Zeymer U. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J*. 2004 Feb;25(4):322–8.
90. Overtchouk P, Barthélémy O, Hauguel-Moreau M, Guedeney P, Rouanet S, Zeitouni M, et al. Angiographic predictors of outcome in myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK angiographic substudy. *EuroIntervention*. 2021 Feb;16(15):e1237–44.
91. Sud K, Haddadin F, Tsutsui RS, Parashar A, Bandyopadhyay D, Ellis SG, et al. Readmissions in ST-Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock (from Nationwide Readmission Database). *Am J Cardiol*. 2019 Dec;124(12):1841–50.
92. Lemor A, Hernandez GA, Patel N, Blumer V, Sud K, Cohen MG, et al. Predictors and etiologies of 30-day readmissions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Feb 15;93(3):373–9.
93. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010 Dec;8(1):34.
94. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N -Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):275–81.
95. Morrow DA. Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Testing During Follow-up of Patients With Unstable Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2005 Dec 14;294(22):2866.
96. He W fei, Jiang L, Chen Y yue, Liu Y hui, Chen P yuan, Duan C yang, et al. The association of baseline N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with short and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in non-ST segment elevation acute coronary syndrome with multivessel coronary artery disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Dec;21(1):202.
97. Coppola G, Corrado E, Augugliaro S, Mulè MC, Rotolo A, Ciaramitaro G, et al. Short term prognostic role of NT-proBNP in patients after myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol*. 2009 Feb;57(1):13–21.
98. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci*. 2009 Jul 1;117(1):31–9.
99. Schellings D, Adiyaman A, Dambrink JH, Gosselink M, Kedhi E, Roolvink V, et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 Nov;Volume 12:471–6.

100. Klingenberg R, Aghlmandi S, Räber L, Gencer B, Nanchen D, Heg D, et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Mar;7(2):129–38.
101. Zeng X, Li L, Su Q. The prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2025 Apr 14];50(4). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.2011.824/html>
102. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2163–8.
103. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, Sicard P, Buffet P, L'Huillier I, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ*. 2009 May 6;338(may06 1):b1605–b1605.
104. Chen Y, Tao Y, Zhang L, Xu W, Zhou X. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2019 Apr 1;95(1122):210–6.
105. Lee SJ, Lee C kun, Kang S, Park I, Kim YH, Kim SK, et al. Angiopoietin-2 exacerbates cardiac hypoxia and inflammation after myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2018 Oct 8;128(11):5018–33.
106. Pöss J, Ukena C, Kindermann I, Ehrlich P, Fuernau G, Ewen S, et al. Angiopoietin-2 and outcome in patients with acute decompensated heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2015 May;104(5):380–7.
107. Chong AY, Caine GJ, Lip GYH. Angiopoietin/tie-2 as mediators of angiogenesis: a role in congestive heart failure? *Eur J Clin Invest*. 2004 Jan;34(1):9–13.
108. Chong AY, Caine GJ, Freestone B, Blann AD, Lip GYH. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, and angiopoietin receptor tie-2 levels in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb;43(3):423–8.
109. Pöss J, Fuernau G, Denks D, Desch S, Eitel I, De Waha S, et al. Angiopoietin-2 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock—a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II -Trial. *Eur J Heart Fail*. 2015 Nov;17(11):1152–60.
110. Link A, Pöss J, Rbah R, Barth C, Feth L, Selejan S, et al. Circulating angiopoietins and cardiovascular mortality in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2013 Jun 7;34(22):1651–62.
111. Sandhu R. Reciprocal regulation of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 following myocardial infarction in the rat*1. *Cardiovasc Res*. 2004 Oct;64(1):115–24.
112. Chen S, Guo L, Cui M, Sun L, Mi L. Dynamic changes in serum angiopoietin-1, angiopoietin-2, and angiopoietin-2/angiopoietin-1 ratio in acute myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Biomarkers*. 2012 Aug;17(5):441–6.

113. Benz AP, Hijazi Z, Lindbäck J, Connolly SJ, Eikelboom JW, Kastner P, et al. Plasma angiopoietin-2 and its association with heart failure in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2023 Jul 4;25(7):euad200.
114. Weidemann A, Klanke B, Wagner M, Volk T, Willam C, Wiesener MS, et al. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1 α , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem J*. 2008 Jan 1;409(1):233–42.
115. Robador PA, San José G, Rodríguez C, Guadall A, Moreno MU, Beaumont J, et al. HIF-1-mediated up-regulation of cardiotrophin-1 is involved in the survival response of cardiomyocytes to hypoxia. *Cardiovasc Res*. 2011 Nov 1;92(2):247–55.
116. Hashmi S, Al-Salam S. Hypoxia-inducible factor-1 alpha in the heart: a double agent? *Cardiol Rev*. 2012;20(6):268–73.
117. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Physiol*. 2014 Feb 10;76(1):39–56.
118. Sousa Fialho MDL, Abd Jamil AH, Stannard GA, Heather LC. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2019 Apr;1865(4):831–43.
119. Czibik G, Gravning J, Martinov V, Ishaq B, Knudsen E, Attramadal H, et al. Gene therapy with hypoxia-inducible factor 1 alpha in skeletal muscle is cardioprotective in vivo. *Life Sci*. 2011 Mar;88(11–12):543–50.
120. Sun J, Shen H, Shao L, Teng X, Chen Y, Liu X, et al. HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Dec;11(1):373.
121. Rao Z, Shen D, Chen J, Jin L, Wu X, Chen M, et al. Basic Fibroblast Growth Factor Attenuates Injury in Myocardial Infarction by Enhancing Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Accumulation. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 7;11:1193.
122. Li M, Liu C, Bin J, Wang Y, Chen J, Xiu J, et al. Mutant hypoxia inducible factor-1 α improves angiogenesis and tissue perfusion in ischemic rabbit skeletal muscle. *Microvasc Res*. 2011 Jan;81(1):26–33.
123. Li B, Feng Q, Yu C, Yang J, Qin X, Li X, et al. Predictive value of serum HIF-1 α and VEGF for arrhythmia in acute coronary syndrome patients. *Exp Biol Med*. 2023 Apr;248(8):685–90.
124. Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021 Apr;64(4):709–16.
125. Pichiule P, Chavez JC, LaManna JC. Hypoxic Regulation of Angiopoietin-2 Expression in Endothelial Cells. *J Biol Chem*. 2004 Mar;279(13):12171–80.
126. Skowerski T, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Pajak M, Ochała A, Mizia-Stec K, et al. FOXO1 and ANGPT2 relative gene expression in non-ST-segment elevation myocardial infarction among patients with or without type 2 diabetes. *Adv Interv Cardiol*. 2021;17(2):187–92.
127. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate

- Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):275–81.
128. Diaz-Arocutipa C, Bueno H, Moreno G, Olmos VJ, Vicent L. Differences on In-hospital Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock due to STEMI vs NSTEMI Using A Nationwide Database. *Shock* [Internet]. 2024 Oct 2 [cited 2025 Aug 29]; Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/SHK.0000000000002480>
 129. Zeitouni M, Akin I, Desch S, Barthélémy O, Brugier D, Collet JP, et al. Clinical Outcomes According to ECG Presentations in Infarct-Related Cardiogenic Shock in the Culprit Lesion Only PCI vs Multivessel PCI in Cardiogenic Shock Trial. *Chest*. 2021 Apr;159(4):1415–25.
 130. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction: The Unmet Need to Target Coronary Microvascular Obstruction as Primary Treatment Goal to Further Improve Prognosis. *Circ Res*. 2019 Jul 5;125(2):245–58.
 131. Henry TD, Tomey MI, Tamis-Holland JE, Thiele H, Rao SV, Menon V, et al. Invasive Management of Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2025 Aug 27];143(15). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000959>
 132. Tsai ML, Hsieh MJ, Chen CC, Wu VCC, Lan WC, Huang YT, et al. Prognosis of patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction: The difference between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30426.
 133. Vrachatis DA, Papathanasiou KA, Giotaki SG, Raisakis K, Kaoukis A, Kossyvakis C, et al. Advances in the Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction;The Role of SGLT2is, ARNI, Myotropes, Vericiguat, and Anti-inflammatoryAgents: A Mini-review. *Curr Pharm Des*. 2023 Feb;29(7):509–18.
 134. Sénior JM, Fernández A, Rodríguez A, Muñoz E, Díaz J, Gándara J, et al. Validación y comparación de los puntajes TIMI y GRACE en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Colomb Cardiol*. 2016 Nov;23(6):479–86.
 135. Milika AR, Zorana VM, Mihailo MD, Igor MB, Jovan PP, Danica MP, et al. The Long-Term Risk of Stroke in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated with New-Onset Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2009 Aug;32(8):467–70.
 136. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés De Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan;75(2):222–32.
 137. Goette A, Borof K, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, Kuck KH, et al. Presenting Pattern of Atrial Fibrillation and Outcomes of Early Rhythm Control Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul;80(4):283–95.
 138. Baman JR, Cox JL, McCarthy PM, Kim D, Patel RB, Passman RS, et al. Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Oct;32(10):2845–53.

139. D'Alessandro E, Winters J, Van Nieuwenhoven FA, Schotten U, Verheule S. The Complex Relation between Atrial Cardiomyopathy and Thrombogenesis. *Cells*. 2022 Sep 22;11(19):2963.
140. Galvão Braga C, Ramos V, Vieira C, Martins J, Ribeiro S, Gaspar A, et al. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: Predictors and prognosis. *Rev Port Cardiol*. 2014 May;33(5):281–7.
141. Núñez-Gil IJ, Estrada I, Pérez De Isla L, Feltes G, De Agustín JA, Vivas D, et al. Functional mitral regurgitation after a first non-ST segment elevation acute coronary syndrome: very-long-term follow-up, prognosis and contribution to left ventricular enlargement and atrial fibrillation development. *Heart*. 2013 Oct 15;99(20):1502–8.



ANNEX

10. ANNEX

10.1 Publicacions derivades de la tesi doctoral

10.1.1 Article 1

Non-STEMI vs. STEMI Cardiogenic Shock: Clinical Profile and Long-Term Outcomes.

Martínez MJ, Rueda F, Labata C, Oliveras T, Montero S, Ferrer M, El Ouaddi N, Serra J, Lupón J, Bayés-Genís A, García-García C.

J Clin Med. 2022 Jun 20;11(12):3558.

DOI: 10.3390/jcm11123558.

PMID: 35743628.

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

DOI: 10.3390/jcm11123558

URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9224589/pdf/jcm-11-03558.pdf>

10.1.2 Article 2

Ten-year prognosis of acute atrial fibrillation in ST-elevation myocardial infarction: recurrence and risk stroke.

Martínez Membrive MJ, Subirana I, Fadeuilhe E, Rueda F, Carreras-Mora J, Oliveras T, Giralt T, Labata C, Ferrer M, El Ouaddi N, Montero S, Elosúa R, Ribas N, Bayés-Genís A, García-García C.

Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2025 Apr 26;14(4):214-222.

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072.

PMID: 38825974.

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>

DOI: 10.1093/ehjacc/zuae072

URL: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/14/4/214/7686587>