



Universitat Autònoma de Barcelona

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:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

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

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

TESI DOCTORAL

INFLUÈNCIA PRONÒSTICA DEL CODI INFART EN ELS PACIENTS AMB INFART AGUT DE MIOCARDI AMB ELEVACIÓ DEL SEGMENT ST ANÀLISI DEL CONTROL DELS FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR



Tesi per optar al grau de Doctor:

Núria Ribas Barquet

Directors:

Dr. Roberto Elosua Llanos

Dr. Cosme Garcia Garcia

Tutor:

Dra. Mercè Cladellas Capdevila



Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

BARCELONA 2018

Als meus directors de tesi, al Dr. Cosme Garcia per l'entusiasme i la il·lusió dipositats en aquest treball i al Dr. Roberto Elosua per la seva paciència i la seva valuosa ajuda.

A tots els companys que em van ensenyar la meva professió i a tots aquells que me la continuen ensenyant cada dia. En especial als meus companys de la Unitat Coronària amb els que compartim el "busca", els bons moments i els no tan bons.

Als malalts i les seves famílies, per mostrar-me tot el que em queda per aprendre.

Als meus pares per haver-me guiat fins aquí.

Als meus fills, Rita, Miquel i Lluís, pel seu amor incondicional, sou el meu millor regal. Al meu fill Martí per tot el que hem deixat de viure junts.

A tu Jose per fer-me riure, fer que tot sigui fàcil, pel teu amor i per tot allò que hem construït junts.

A tots els amics i tots aquells que d'una manera o altra han col·laborat en l'elaboració d'aquesta tesi.

A tots, moltes gràcies, sense vosaltres no hagués estat possible.

- ARA-II:** antagonistes dels receptors de l'angiotensina II
- cLDL:** colesterol LDL
- cHDL:** colesterol HDL
- FEVE:** Fracció d'ejecció del ventricle esquerre
- HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- IAM:** infart agut de miocardi
- IAMEST:** infart agut de miocardi amb elevació del segment ST
- IAMSEST:** infart agut de miocardi sense elevació del segment ST
- ICP:** intervencionisme coronari percutani
- ICPP:** intervencionisme coronari percutani primari
- IECA:** inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina
- PCSK9:** convertasa de proteïnes subtilisina/kexina 9
- SCA:** síndrome coronària aguda
- SCASEST:** síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST
- SCAEST:** síndrome coronària aguda amb elevació del segment ST

Els últims anys s'ha reduït la mortalitat intrahospitalària de l'infart agut de miocardi, en gran part, gràcies als tractaments de reperfusió, inicialment la fibrinòlisi i posteriorment mitjançant intervencionisme coronari percutani. Recentment s'ha invertit de forma significativa en el tractament de la fase aguda de l'infart amb elevació del segment ST amb la creació de xarxes assistencials que prioritzen l'angioplàstia primària com a teràpia de reperfusió com el codi IAM a Catalunya. L'objectiu del codi IAM és que tots els pacients amb IAMEST rebin el tractament de reperfusió més indicat (d'elecció intervencionisme coronari percutani) en els intervals de temps adequats mitjançant una sectorització territorial del flux de pacients.

El codi IAM va entrar en funcionament al juny del 2009. La implementació del codi IAM es va correlacionar amb un augment del percentatge de IAMEST tractats amb teràpia de reperfusió que va passar del 64% al 89%, mitjançant l'ús generalitzat de l'angioplàstia primària (99% respecte 44%, $p < 0,001$). El codi IAM també es va correlacionar amb un descens significatiu de la mortalitat intrahospitalària (del 7,2% al 2,5%, $p < 0,001$) si bé no es van apreciar diferències significatives en la mortalitat a llarg termini. Pel que fa a la mortalitat intrahospitalària, es va objectivar com el descens de la mortalitat es va anar produint al llarg del temps de forma progressiva. Per aquest motiu es va afegir aquesta tendència en el temps a l'anàlisi multivariat. El descens de la mortalitat intrahospitalària objectivat en l'era post-Codi IAM va quedar neutralitzat en afegir al model el tractament mèdic òptim (post-Codi IAM: OR 1,14, IC 95% 0,32 – 4,08, $p = 0,840$), suggerint que el tractament mèdic pot ser tan important com la reperfusió per disminuir la mortalitat intrahospitalària.

Després de la implementació del codi IAM es va apreciar com només un 62% dels pacients tenia un control adequat de la pressió arterial, un 29% tenia el cLDL per sota dels nivells desitjats, un 60% dels fumadors havien deixat de fumar i un 36% dels diabètics tenien la hemoglobina glicosilada dins els marges de referència a l'any del seguiment. Dels malalts que van sobreviure als 6 mesos de l'IAMEST, un 6% van morir i 11% van reingressar per causa cardiovascular després d'un seguiment de 20 mesos. L'absència de determinació de cLDL i cHDL en el seguiment es va associar amb un pitjor pronòstic a llarg termini.

D'altra banda, també es va avaluar el control de la dislipèmia en la primera analítica de seguiment després d'una síndrome coronària aguda i la utilitat d'una eina clínica de fàcil aplicabilitat (les taules de *Masana*) per millorar el control de la dislipèmia. Als quatre mesos d'una síndrome coronària aguda, només un 45% dels pacients va assolir l'objectiu de cLDL, essent aquest percentatge major quan el tractament fou planificat segons les recomanacions de *Masana* (56% respecte 30%, $p < 0,001$). En l'anàlisi multivariant, el gènere masculí ($p < 0,001$), l'absència de dislipèmia prèvia ($p < 0,001$) i l'aplicació de les taules de *Masana* ($p = 0,007$) foren predictors independents per assolir el cLDL objectiu.

Les troballes d'aquests treballs ens haurien de fer reconsiderar l'actitud i el tractament dels pacients amb IAMEST: mentre la implementació del codi IAM s'ha acompanyat de millores en el maneig i pronòstic de la fase aguda d'aquests pacients, el potencial benefici pronòstic a llarg termini podria estar interferit per un control inadequat dels factors de risc cardiovascular. Els nostres resultats suggereixen que caldria unir esforços per promoure la implementació adequada de les mesures de prevenció secundària. En aquest context, l'ús d'eines de fàcil aplicabilitat com les taules de *Masana* per ajustar la teràpia hipolipemiant pot millorar el control de la dislipèmia en aquests pacients que, a dia d'avui, és clarament insuficient.

In recent years, the in-hospital mortality of ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) has been decreased, in large part, mostly due to reperfusion therapy, initially fibrinolytic treatment and later, primary percutaneous coronary intervention (PPCI). Recently, the treatment of the acute phase of the STEMI has been significantly invested with the creation of healthcare reperfusion networks that prioritize PPCI, such as *codi IAM* (STEMI network) in Catalonia. The purpose of the STEMI network is to ensure that every patient with STEMI receives the most appropriate reperfusion therapy with the appropriate time intervals through a territorial sectorisation of the flow of patients.

STEMI network became operative in June 2009. The implementation of STEMI network was correlated with an increase in the percentage of STEMI patients treated with reperfusion therapy that went from 64% to 89% due to the widespread use of PPCI (99% with respect to 44%, $p < 0.001$). STEMI network was also associated with a significant decrease in in-hospital mortality (from 7.2% to 2.5%, $p < 0.001$) although no significant differences were appreciated in long-term mortality. Regarding in-hospital mortality, there was a progressive decrease over the years, this tendency was added to multivariate analysis. The decrease in in-hospital mortality observed after implementation of STEMI network was neutralized when incorporating optimal medical treatment to the model (post STEMI code: OR 1.14, 95% CI 0.32 - 4.08, $p = 0.840$), suggesting that optimal medical treatment can be as important as reperfusion to decrease in-hospital mortality.

After the implementation of STEMI network, only 62% of the patients had blood pressure under control, 29% had LDL cholesterol below the desired levels, 60% of smokers had quit smoking and 36% of diabetic patients had glycosylated haemoglobin within the therapeutic objective after one-year follow-up. The accumulated mortality of 6-months survivors was 6% and 11% of patients were readmitted by cardiovascular disease at 20 months of clinical follow-up. Additionally, an inadequate assessment of LDL cholesterol and HDL cholesterol levels was associated with less favourable long-term cardiovascular outcome after STEMI.

On the other hand, usefulness of an easy clinical applicability tool (like *Masana* tables) to improve the control of dyslipidaemia after an acute coronary syndrome was assessed. After 4 months of follow-up, 45% of patients achieved the objective of LDL cholesterol, being this percentage highest when treatment was planned according to *Masana* recommendations (56% with respect to 30%, $p < 0.001$). In multivariate analysis, male gender ($p < 0.001$), the absence of previous dyslipidaemia ($p < 0.001$) and the application of *Masana* tables ($p = 0.007$) were independent predictors to achieve LDL cholesterol objective.

Our findings should make us reconsider the current therapeutic yield of urgent myocardial reperfusion strategies in the setting of a STEMI: while the implementation of assistance networks (such as the STEMI code program) has improved the acute management of STEMI, the potentially beneficial impact of such strategies may be limited by a suboptimal long-term implementation of the secondary prevention strategies. In this sense, usefulness of an easy clinical applicability tool (like *Masana* tables) can help clinicians achieve dyslipidaemia control which nowadays is clearly insufficient.

I. AGRAÏMENTS**II. ABREVIATURES****III. RESUM****IV. SUMMARY**

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. <i>Malaltia cardiovascular. Magnitud del problema</i>	3
1.2. <i>Síndrome coronària aguda. Incidència i pronòstic al nostre medi</i>	3
1.3. <i>Tractament de reperfusió en la SCAEST</i>	5
1.4. <i>Tractament a llarg termini després d'una SCA</i>	8
2. JUSTIFICACIÓ	13
3. HIPÒTESI I OBJECTIUS	17
3.1. <i>Hipòtesi</i>	19
3.2. <i>Objectius</i>	19
4. MATERIAL I MÈTODES	21
4.1. <i>Població</i>	23
4.2. <i>Variables de interès recollides durant l'ingrés hospitalari</i>	23
4.3. <i>Programa codi IAM</i>	24
4.4. <i>Taules de planificació terapèutica de Masana</i>	26
4.5. <i>Seguiment d'esdeveniments clínics</i>	27
4.6. <i>Seguiment del control dels factors de risc cardiovasculars</i>	28
4.7. <i>Anàlisi estadística</i>	30
5. RESULTATS	33
5.1. <i>Influència de la implementació del Codi IAM en el pronòstic dels pacients amb SCAEST</i>	35
5.2. <i>Avaluació i influència pronòstica de les estratègies de prevenció secundària després de la implementació del Codi IAM</i>	39
5.3. <i>Ús de les taules de Masana per millorar el control de la dislipèmia després d'una SCA</i>	47
6. DISCUSSIÓ	53
7. CONCLUSIONS FINALS	65
8. LÍNIES DE FUTUR	69
9. PUBLICACIONS	75
10. BIBLIOGRAFIA	111



Introducció



1.1. MALALTIA CARDIOVASCULAR. MAGNITUD DEL PROBLEMA

Les malalties cardiovasculars, en primer lloc, la cardiopatia isquèmica i, en segon lloc, l'ictus, són les principals causes de mortalitat a Europa, essent les responsables de 3,9 milions de defuncions a l'any que són el 45% de totes les defuncions a Europa. Tot i que en les últimes dècades hi ha hagut un descens progressiu de la mortalitat cardiovascular estandarditzada per edat, la majoria de països europeus, el número absolut de casos de malaltia cardiovascular mortals s'ha anat incrementant de forma progressiva. Aquesta aparent paradoxa s'explica per l'envelliment de la població. La dieta, la hipertensió arterial i la dislipèmia, són els principals factors que contribueixen al desenvolupament de la malaltia cardiovascular segons *l'European Cardiovascular Disease Statistics 2017* ¹.

La mortalitat per malaltia cardiovascular i, en particular, per cardiopatia isquèmica ha anat disminuint els últims anys als països desenvolupats ^{1,2-4}. Segons un article publicat al *New England Journal of Medicine* per *Ford et al.*, un 47% d'aquest descens s'atribueix als tractaments mèdics i aproximadament l'altre 50% a canvis en els factors de risc cardiovascular ⁵. Pel que fa al tractaments mèdics, les mesures de prevenció secundària són l'estratègia que més ha contribuït al descens de la mortalitat i els procediments com la revascularització miocardiàca han contribuït només en un 7% segons aquest treball ⁵. Aquestes troballes són consistents amb altres treballs fets a EEUU i a d'altres països ⁵⁻¹². A Espanya, el resultats són molt similars, s'ha estimat que el 50% del descens de la mortalitat per cardiopatia isquèmica s'explica per canvis en els factors de risc cardiovascular i el 47% pels tractaments (11% tractaments a la fase aguda de la SCA (síndrome coronària aguda), 10% prevenció secundària, 9% tractament de la insuficiència cardíaca, 17% altres tractaments) ¹³.

1.2. SÍNDROME CORONÀRIA AGUDA. INCIDÈNCIA I PRONÒSTIC AL NOSTRE MEDI

La SCA és la manifestació clínica més freqüent de la malaltia coronària ¹⁴. Les dades sobre la incidència de la síndrome coronària aguda a Espanya són escasses. L'estudi IBERICA va estimar la incidència de infart agut de miocardi a 6 Comunitats Autònomes entre 1997-98, i va estimar que la incidència anual d'infart agut de miocardi a la població entre 25-74 anys

1 INTRODUCCIÓ

era 210/100.000 homes i 52/100.000 en dones¹⁵. Recentment i amb dades de l'estudi REGICOR dels anys 2008 i 2009 s'ha estimat la incidència de IAM (infart agut de miocardi) a la població de més de 34 anys (*Taula 1*)¹⁶.

Taula 1: Incidència acumulada de l'infart agut de miocardi segons sexe i franja d'edat a l'estudi REGICOR 2007-2008 (/100.000 habitants/any).

SEXE	EDAT	INCIDÈNCIA	SEXE	EDAT	INCIDÈNCIA
Homes	35-64 anys	194	Dones	35-64 anys	38
	65-74 anys	651		65-74 anys	225
	75-84 anys	1.379		75-84 anys	766
	85-94 anys	3.033		85-94 anys	1.778

Un treball publicat¹⁷ basat en registres previs així com en altres estudis poblacionals varen estimar que el nombre de SCA a Espanya a l'any 2013 va ser de 115.752 nous casos i pronostiquen un augment d'aquet nombre durant els propers anys degut a l'envelliment progressiu de la població.

A Espanya s'han anat realitzant al llarg del temps estudis observacionals sobre la SCA com l'estudi PRIAMHO-I¹⁸, PRIAMHO-II¹⁹, DESCARTES²⁰ i MASCARA²¹ entre d'altres que han permès conèixer el perfil dels pacients, el maneig i l'evolució d'aquesta patologia al nostre país.

Un del últims registres espanyols multicèntric sobre la SCA és l'estudi DIOCLES²² realitzat l'any 2012 que analitza 2.557 pacients ingressats per síndrome coronària aguda. D'aquests, el 63% tenien una SCASEST, un 31% una SCAEST i un 7% una SCA inclassificable. Eren en la seva majoria homes, aproximadament la meitat tenien antecedents de hipertensió arterial i dislipèmia i una tercera part eren diabètics i fumadors. Tal i com s'havia observat en registres previs²³ els pacients amb SCASEST i SCA inclassificable eren més grans, amb més proporció de dones, major prevalença dels factors de risc cardiovascular, llevat del tabaquisme, i més comorbiditat. Cal mencionar que en aquest estudi respecte estudis previs com el MASCARA²¹ s'observa un augment de la realització de coronariografies. Un 82% dels pacients amb SCAEST van rebre

tractament de reperfusió, en dues tercers parts fou mitjançant ICP, i es realitzà coronariografia en un 52% dels pacients amb SCAEST. Observen també un augment en la prescripció de tots els tractaments de prevenció secundària respecte treballs previs. La mortalitat intrahospitalària fou del 4.1%, essent superior en la SCA inclassificable que en la SCAEST (síndrome coronària aguda amb elevació del segment ST) i la SCAEST (síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST), 7,8%, 6,6% i 2,4%, respectivament. Totes elles xifres inferiors a les observades en registres previs, **Figura 1**. Aquest treball analitza també la mortalitat del subgrup de pacients amb SCAEST, trobant diferències segons el tractament de reperfusió utilitzat, sent lleugerament inferiors en el subgrup de pacients tractats amb angioplàstia primària respecte els que reben fibrinòlisi.

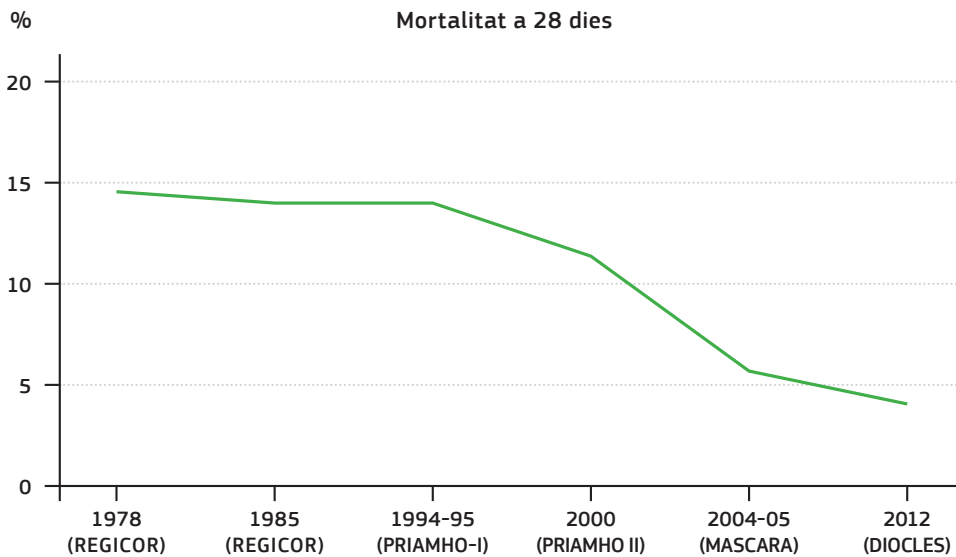


Figura 1: Evolució al llarg del temps de la mortalitat a 28 dies de l'infart agut de miocardi segons diferents registres espanyols.

1.3. TRACTAMENT DE REPERFUSIÓ EN LA SCAEST

L'any 1976²⁴ es va identificar la ruptura de la placa arterioescleròtica amb la conseqüent formació de trombus i oclusió de les arteries coronàries com la principal causa dels IAMEST (infart agut de miocardi amb elevació del segment ST). Va ser a partir de llavors que es van desenvolupar tractaments per restaurar el flux coronari inicialment mitjançant la fibrinòlisi

1 INTRODUCCIÓ

que va impactar de forma significativa en la mortalitat i el pronòstic dels pacients amb IAMEST²⁷. Més tard es van desenvolupar els tractaments de reperfusió mecànica mitjançant intervencionisme coronari percutani, inicialment amb angioplàstia simple i en un segon temps mitjançant l'implant de stents²⁹⁵.

Actualment, el tractament de reperfusió està indicat en tots els pacients amb IAMEST de menys de 12 hores d'evolució³⁵.

Reperfusió farmacològica

Diversos treballs publicats a la dècada del 80 van demostrar com la fibrinolisi²⁵⁻²⁹ era un tractament eficaç per disminuir la mortalitat cardiovascular i per reduir el tamany de l'infart i es va convertir en la teràpia estàndard dels pacients amb IAMEST. La fibrinòlisi però, té unes limitacions importants, les contraindicacions pel seu ús que es produeixen en quasi un 25% dels pacients, la seva limitada capacitat per restaurar el flux coronari i un increment del risc d'hemorràgia intracranial, sobretot a la població de major edat. Això va condicionar que en quasi un 30% dels pacients amb IAMEST no es realitzés teràpia de reperfusió en l'era de la fibrinolisi^{18,19}.

Reperfusió mecànica

A la dècada dels 90 varen sorgir els primers estudis amb la utilització de l'intervencionisme coronari percutani (ICP) com a teràpia de reperfusió i des d'aleshores s'han publicat nombrosos treballs²⁹⁻³⁴ que comparen l'intervencionisme coronari percutani amb la fibrinòlisi en els pacients amb IAMEST. L'angioplàstia primària ofereix una sèrie d'avantatges a la fibrinòlisi com la pràctica absència de contraindicacions per la seva realització, una major capacitat per restaurar el flux coronari i una menor dependència del temps per ser eficaç des de l'inici dels símptomes. Un metanàlisi de 23 articles publicat per *Keeley et al.*²⁹ que comparaven l'angioplàstia primària amb la fibrinòlisi sistèmica va mostrar una menor mortalitat a curt termini (7% vs 9%, $p=0,0002$), menor incidència de infart no fatal (3% vs 7%, $p<0,0001$), menor incidència de ictus (1% vs 2%, $p=0,0004$) i una menor incidència de l'objectiu combinat

de mort, infart no fatal i ictus (8% vs 14%, $p < 0.0001$) en el grup d'ICPP. A més, aquestes diferències van romandre significatives durant el seguiment, **Figura 2**.

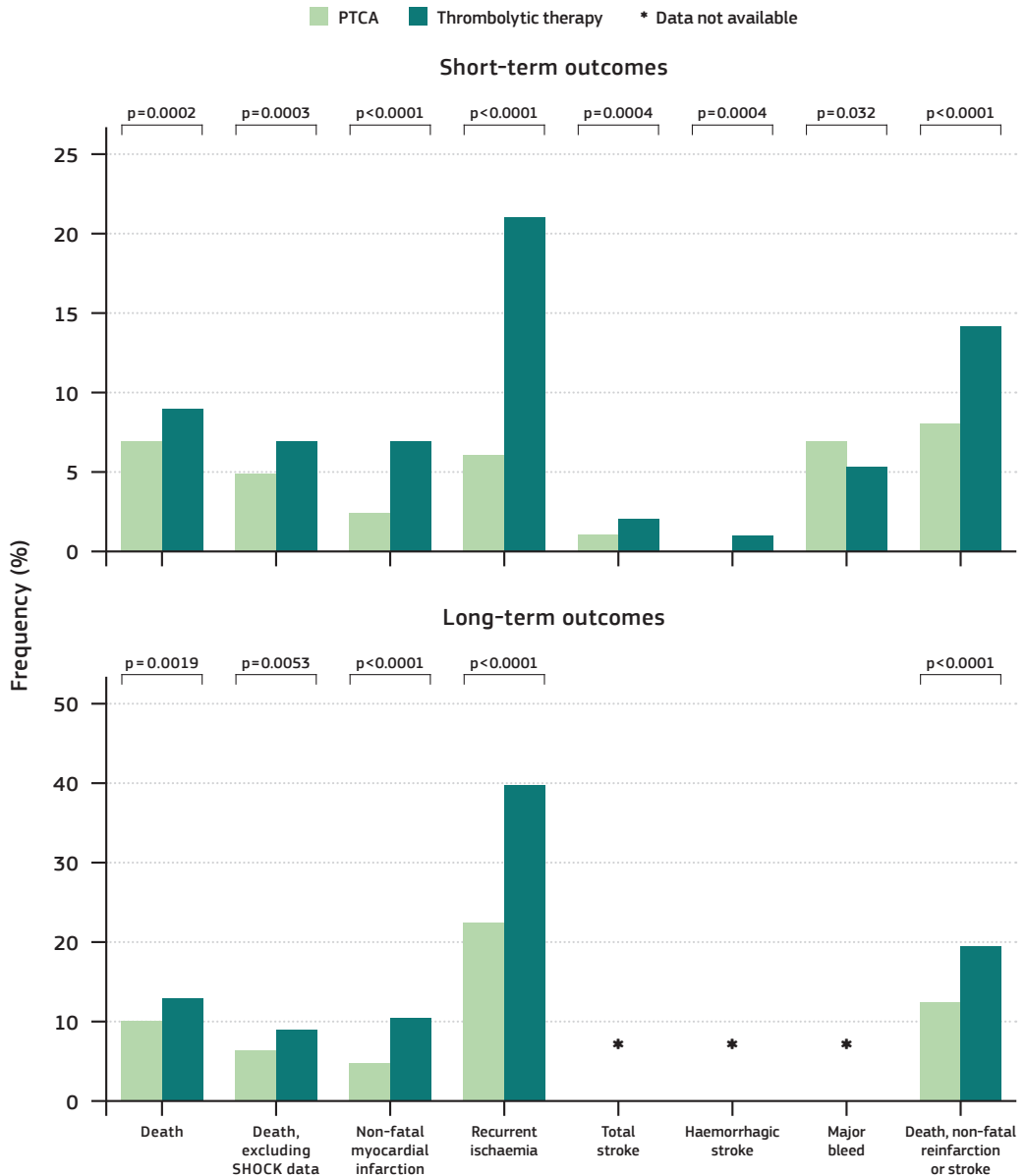


Figura 2: Metanàlisi que compara els resultats a curt i llarg termini dels pacients tractats amb angioplàstia primària respecte tractament fibrinolític.

Keeley EC et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.

Amb el permís de Lancet Publishing Group

1 INTRODUCCIÓ

En aquest sentit, actualment les guies de pràctica clínica³⁵ recomanen tractar la SCAEST amb angioplàstia primària sempre que es pugui realitzar dins els primers 120 minuts des del primer contacte mèdic. Per poder garantir aquest temps, cal crear circuits i protocols assistencials per coordinar els diferents professionals que intervenen en l'atenció del pacient amb IAMEST³⁶.

Xarxes de reperfusió mecànica

En els últims anys s'han realitzat grans esforços en el tractament de la fase aguda de la SCAEST mitjançant la creació de xarxes de reperfusió que prioritzen l'angioplàstia primària com a tractament d'elecció, entre les quals hi ha el codi IAM a Catalunya³⁷. El codi IAM va entrar en funcionament al juny del 2009 amb l'objectiu d'optimitzar la reperfusió urgent dels pacients amb SCAEST. Consisteix en l'activació d'un conjunt de dispositius assistencials encaminats a atendre els pacients amb SCAEST en una xarxa integrada que coordina de forma urgent els centres sanitaris sense disponibilitat de intervencionisme coronari percutani (ICP), els hospitals amb disponibilitat de ICP i els serveis d'emergències mèdiques. La finalitat d'aquest programa és que tot pacient amb SCAEST rebi el tractament de reperfusió més adequat (d'elecció l'ICP i l'angioplàstia de rescat en aquells casos que fracassa el tractament fibrinolític) en els intervals de temps adequats mitjançant una sectorització territorial del flux de pacients.

1.4. TRACTAMENT A LLARG TERMINI DESPRÉS D'UNA SCA

Mesures de prevenció secundària

Es recomana la instauració de les mesures de prevenció secundària en tot pacient que hagi sofert una SCA donat que són les que més impacte tenen en el pronòstic a llarg termini^{35,38}.

Les mesures de prevenció secundària inclouen: els canvis en l'estil de vida (com l'abandonament del consum de tabac, la pràctica d'exercici físic, assoliment del normopes i canvis en la dieta); la modificació i optimització dels factors de risc cardiovascular; i el tractament mèdic òptim. Per fomentar els canvis en l'estil de vida i la modificació dels factors de risc

cardiovascular és de gran utilitat la inclusió dels pacients en programes de rehabilitació cardíaca³⁹.

Pel que fa al tractament mèdic òptim les recomanacions actuals són³⁵:

- ▶ Tractament hipolipemiant per aconseguir un cLDL (colesterol LDL) < 70 mg/dL,
- ▶ Teràpia antiagregant,
- ▶ Tractament amb IECA (inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina) que es reserva pels pacients que tenen disfunció ventricular, insuficiència cardíaca, hipertensió arterial o diabetis mellitus,
- ▶ Tractament hipotensor per aconseguir pressió arterial objectiu inferior a 140/90 mmHg,
- ▶ Tractament amb betablocadors en els pacients amb disfunció sistòlica del ventricle esquerre, indicació més controvertida en els pacients amb fracció d'ejecció preservada i revascularització complerta,
- ▶ Tractament amb antagonistes dels receptors aldosterona en els pacients amb FEVE (fracció ejecció ventricle esquerre) $\leq 40\%$ i insuficiència cardíaca o diabetis mellitus,

Tractament de la diabetis mellitus amb objectiu de HbA1c (hemoglobina glicosilada) < 7,5% tot i que amb certes modificacions segons el subgrup de pacients.

Abordatge actual de la dislipèmia

El tractament de la dislipèmia és un dels factors que més impacte té en el pronòstic dels pacients després de patir una síndrome coronària aguda. La introducció als anys 80 de les estatines va canviar el paradigma del tractament hipolipemiant, nombrosos treballs van demostrar l'impacte en la morbiditat cardiovascular^{40,41} amb la reducció del cLDL i el major benefici amb la major reducció del cLDL⁴²⁻⁴⁴.

Les guies actuals de pràctica clínica de la SCAEST i SCASEST^{35,38} recomanen l'inici d'estatines d'alta potència de forma precoç durant l'ingrés a tot pacient amb SCA amb un objectiu de tractament de cLDL < 70 mg/dL. L'ús d'estatines a dosi més baixes es reserva per pacients amb risc de presentar efectes secundaris com la població de major edat,

1 INTRODUCCIÓ

amb insuficiència hepàtica o renal, sota polifarmàcia o bé amb efectes secundaris previs a estatines.

Es consideren estatines d'alta potència aquelles que poden aconseguir reduccions del cLDL superiors al 50%. Segons la classificació de l'ACC/AHA ⁴⁵, es consideren estatines d'alta potència: atorvastatina a dosi de 40 i 80 mg i rosuvastatina a dosi de 20 i 40 mg. Això vol dir que hi ha un subgrup de pacients que parteixen de concentracions de basals de cLDL > 140 mg/dL que amb el tractament aïllat amb una estatina, tot i que sigui d'alta potència, no assoliran l'objectiu de cLDL < 70 mg/dL.

L'estudi IMPROVE IT ⁴⁶ publicat a l'any 2015 va randomitzar 18.144 pacients amb SCA a estatines o estatines més ezetimiba. Després d'un seguiment a 7 anys l'esdeveniment combinat de mort cardiovascular, ingrés per angina inestable, revascularització coronària o ictus fou menor en el grup randomitzat a tractament combinat d'estatina amb ezetimiba ($p = 0,016$). Des d'aquesta publicació, les guies recomanen l'addició d'ezetimiba en pacients que persisteixen amb cLDL ≥ 70 mg/dL tot i estatines a dosi màximes tolerades. L'addició d'ezetimiba pot afegir un 20% més de potència al tractament hipolipemiant amb estatines, permetent que un major número de pacients assoleixin l'objectiu de cLDL.

Tot i aquestes recomanacions, les evidències científiques sobre el grau de control del cLDL a la vida real mostren resultats desencoratjadors, sobretot en prevenció secundària ⁴⁷⁻⁴⁹. La infradosificació dels fàrmacs, la falta de titulació dels fàrmacs hipolipemiants, la no-combinació de fàrmacs i la poca adherència dels pacients a les medicacions són possibles explicacions a aquest fet ⁴⁷⁻⁵⁰.

D'altra banda, en els pacients de molt alt risc cardiovascular té rellevància també el temps ⁵¹⁻⁵³ que es triga en assolir el control de la dislipèmia i no només l'objectiu terapèutic. Per això, és crucial conèixer la potència del tractament hipolipemiant que estem indicant i fer una correcta planificació de la intervenció farmacològica hipolipemiant.

Masana et al. publiquen a l'any 2005 ⁵⁴ (amb dues actualitzacions posteriors ^{55,56}) unes taules per poder planificar la teràpia hipolipemiant. Les taules estan centrades en les concentracions basals de cLDL, la xifra objectiu de cLDL segons els risc cardiovascular i la potencia teòrica dels fàrmacs hipolipemiant ^{57,58}. Basant-se en aquests tres paràmetres es determina el tipus i dosi d'estatina així com la necessitat d'afegir ezetimiba per aconseguir l'objectiu terapèutic en cada pacient. Tot i la seva fàcil utilització i la seva àmplia difusió en les guies de pràctica clínica d'atenció primària ⁵⁹, hi ha molt poca evidència de la seva eficàcia. Fins l'actualitat només s'han publicat els resultat d'una versió informatitzada (HTE-DLP) ⁶⁰ en 77 pacients ambulatoris d'alt risc cardiovascular. L'aplicabilitat i el rendiment terapèutic no ha estat estudiat en la síndrome coronària aguda.

Recentment s'han introduït al mercat noves molècules, els inhibidors del PCSK9, amb resultats esperançadors pel control de la dislipèmia i el pronòstic dels pacients de molt alt risc cardiovascular que no assoleixen els objectius de cLDL amb el tractament habitual. La proteïna PCSK9 s'uneix als receptors de cLDL i en bloqueja la seva recirculació i expressió a la membrana cel·lular disminuint l'eliminació de les partícules de cLDL. Els inhibidors de PCSK9 s'uneixen a aquestes proteïnes impeding la seva unió als receptors de cLDL i augmentant l'eliminació de cLDL. L'ús d'aquest nou fàrmac en el estudis FOURIER ⁶¹ i ODDISEY ⁶² ha demostrat reduccions dràstiques de les concentracions de cLDL amb un impacte positiu sobre la morbiditat cardiovascular ⁶³.



Justificació



En els últims anys s'ha fet una gran inversió en el tractament de la fase aguda de l'IAMEST amb la instauració de xarxes de reperfusió regionals, com el codi IAM a Catalunya, que prioritzen l'angioplàstia primària com a tractament de reperfusió en els pacients amb IAMEST. No tenim massa dades sobre la influència que el codi IAM ha aportat a la millora del pronòstic dels pacients amb IAMEST al nostre medi. Tot i que la majoria d'estudis previs randomitzats mostren com l'intervencionisme coronari percutani ha millorat el pronòstic a curt i mig termini dels pacients amb IAMEST, la influència de la reperfusió mecànica a més llarg termini podria estar interferida per un mal control dels factors de risc cardiovascular.

Tota aquesta inversió en el tractament de la fase aguda de l'IAMEST no ha estat acompanyada d'una inversió en el maneig posterior d'aquests pacients. I dades de registres en vida real de pacients amb cardiopatia isquèmica estable mostren un control subòptim dels factors de risc cardiovascular.

Masana i col·laboradors van publicar una taula per planificar el tractament hipolipemiant i afavorir l'assoliment de l'objectiu de cLDL en cada pacient basant-se en les concentracions de cLDL basal, el percentatge de reducció necessari del cLDL i la potència dels fàrmacs hipolipemiants. Tot i que aquestes taules s'han utilitzat en l'àmbit d'atenció primària, no tenim dades sobre la seva eficàcia ni sobre la seva possible utilització en els pacients amb SCA.

L'actual tesi pretén:

- 1.** Avaluar la influència de la implementació d'una xarxa autonòmica de reperfusió (el codi IAM) que prioritza l'angioplàstia primària en els pacients amb SCAEST en la mortalitat intrahospitalària i a llarg termini.
- 2.** Avaluar el grau de compliment de les mesures de prevenció secundària després de la instauració d'una xarxa de reperfusió autonòmica (el codi IAM) i analitzar el seu impacte pronòstic.
- 3.** Demostrar com la utilització de les taules de Masana en la prescripció del tractament hipolipemiant de la SCA millora l'assoliment de l'objectiu terapèutic de cLDL en el seguiment.



Hipòtesi i objectius



3.1. HIPÒTESI

- a) El pronòstic intrahospitalari i a llarg termini de l'IAMEST ha millorat després de la instauració d'una xarxa que prioritza la reperfusió mitjançant IPC. La milloria del pronòstic es pot atribuir a la implementació de la xarxa de reperfusió que afavoreix un major percentatge de reperfusió mitjançant reperfusió mecànica.
- b) El control dels factors de risc cardiovascular després d'un SCAEST tractat en l'era del codi IAM és subòptim. Un control inadequat dels factors de risc cardiovascular empitjora el pronòstic a llarg termini en aquests pacients.
- c) El control de la dislipèmia després d'haver patit una SCA és subòptim. La utilització de les taules de *Masana* pot contribuir a millorar el control de la dislipèmia en els pacients que han patit una SCA.

3.2. OBJECTIUS

L'**objectiu principal** d'aquesta tesi és:

- a) Comparar l'evolució i el pronòstic intrahospitalari a curt i a llarg termini dels pacients amb SCAEST tractats abans i després de la implementació d'una xarxa de reperfusió autònoma (codi IAM) instauració del codi IAM i avaluar la influència pronòstica de la implementació de la xarxa de reperfusió.

Els **objectius secundaris** de la present tesi són:

- a) Avaluar el control a llarg termini dels factors de risc cardiovascular en els pacients que han patit una SCAEST tractats després de la implementació del codi IAM i analitzar l'impacte pronòstic a llarg termini d'un control inadequat dels factors de risc cardiovascular.
- b) Avaluar el control del cLDL en el seguiment després d'haver patit una SCA. Analitzar si la prescripció del tractament hipolipemiant segons les recomanacions de Masana et al podrien millorar l'assoliment de l'objectiu terapèutic de cLDL.



Material i mètodes



4.1. POBLACIÓ

El primer i segon treball que componen aquesta tesi doctoral s'han elaborat a partir d'un registre hospitalari que inclou de forma prospectiva i consecutiva tots els pacients que ingressen a la Unitat Coronària d'un sol centre (Hospital del Mar) atesos per un IAMEST entre Gener de 2002 i Desembre de 2013. Els pacients que no estaven establerts a Catalunya (estrangers i desplaçats) no es van incloure a l'estudi per un presumible seguiment inadequat.

Pel que fa al tercer treball de la tesi, es tracta d'un estudi retrospectiu en el que es van incloure tots els ingressos consecutius al Servei de Cardiologia d'un sol centre (Hospital del Mar) entre el gener de 2015 i maig de 2016 per una Síndrome Coronària Aguda amb i sense elevació del segment ST. Es van excloure els pacients que van morir durant els primers tres mesos, els pacients que no estaven establerts a Catalunya (estrangers i desplaçats) per un presumible seguiment inadequat, i aquells que no tenien un perfil lipídic en el primer any de seguiment.

L'estudi es va dissenyar i implementar segons les Guies de Bona pràctica Clínica i segons els principis de la Declaració de Hèlsinki.

4.2. VARIABLES DE INTERÈS RECOLLIDES DURANT L'INGRÉS HOSPITALARI

Les característiques demogràfiques (com l'edat i el gènere), les comorbiditats, (antecedents personals i familiars de cardiopatia isquèmica, insuficiència renal, anèmia, malaltia pulmonar obstructiva crònica...), els tractaments previs a l'ingrés així com els factors de risc cardiovascular es recollien al moment de l'ingrés del pacient durant l'esdeveniment índex. Els factors de risc cardiovascular es varen definir amb aquests criteris:

1. Tabaquisme actiu: pacients fumadors o exfumadors de menys d'1 any;
2. Hipertensió arterial, diabetis mellitus o dislipèmia: si l'antecedent era referit pel propi pacient o constava a la historia clínica o bé rebien tractament farmacològic.

També es varen recollir durant l'estada hospitalària les característiques clíniques de l'esdeveniment com el tipus de SCA, la localització de l'infart i la classificació Killip, els temps

de isquèmia, la fracció d'ejecció del ventricle esquerre, les complicacions com l'edema pulmonar, el xoc cardiogènic o la presència d'arrítmies ventriculars malignes. Es va determinar la funció renal, la hemoglobina i la hemoglobina glicosilada basal. Tanmateix es va realitzar una analítica basal durant les primeres 24 hores de ingrés amb colesterol total, fraccions de colesterol i triglicèrids. La determinació de cLDL es va realitzar mitjançant fórmula de Friedewald si la concentració de triglicèrids era inferior a 400 mg/dL o mitjançant mètode enzimàtic si la concentració de triglicèrids era superior o igual a 400 mg/dL.

Tanmateix es varen registrar els tractaments farmacològics i no farmacològics administrats durant l'estada hospitalària com la teràpia de reperfusió, el tipus de reperfusió (fibrinòlisi o ICP) així com els procediments invasius (cateterisme cardíac, ventilació mecànica, vies centrals...) realitzats durant l'ingrés.

Al moment de l'alta hospitalària es va registrar el tractament hipolipemiant prescrit. Els tractaments dels pacients es va fer seguint les guies de pràctica clínica vigents i el criteri del metge tractant.

4.3. PROGRAMA CODI IAM

El codi IAM³⁷ es va implementar a Catalunya al Juny del 2009 per aconseguir una reperfusió òptima mitjançant ICP. El codi IAM és una xarxa regional que es va desenvolupar a Catalunya (Espanya) per tal de facilitar, ampliar i agilitzar l'accés a l'intervencionisme coronari percutani dels pacients amb IAMEST. Consisteix en una xarxa assistencial coordinada pels serveis d'emergències mèdiques que integra els centre d'atenció primària, els hospitals sense disponibilitat de IPC, els centres amb disponibilitat de ICP i els serveis d'emergències mèdiques. En el moment que un pacient es diagnostica de IAMEST, s'activa el codi IAM als centres d'emergències mèdiques que informa al centre receptor amb disponibilitat de ICP i paral·lelament coordina el trasllat del pacient cap al centre amb disponibilitat de ICP. Inicialment, a Catalunya només hi havia 5 centres amb disponibilitat d'intervencionisme coronari percutani 24 hores al dia i tots ells estaven ubicats a la ciutat de Barcelona. La resta dels centres tenien

disponibilitat d'intervencionisme coronari percutani durant la jornada laboral i fora d'aquest horari tenien un centre de referència on derivar als pacients per a la realització d'intervencionisme coronari percutani (**Figura 3**). A partir del 2015, a més dels 5 centres inicials (24 hores al dia), s'hi van afegir 3 nous centres distribuïts pel territori de Catalunya (un a Girona -Hospital Josep Trueta-, un a Tarragona –Hospital Joan XXIII– i un a Lleida –Hospital Arnau de Vilanova-). L'objectiu del codi IAM es que el tractament de reperfusió dels pacients IAMEST sigui majoritàriament mitjançant reperfusió mecànica i que la reperfusió es faci en els intervals de temps adequats des de la primera consulta mèdica. Quan es preveu que la disponibilitat de ICP no és en el temps adequat i no hi ha contraindicacions, s'administra tractament fibrinolític i es trasllada el pacient a un centre amb disponibilitat de IPC primària per fer angioplàstia de rescat en cas de fallida de la fibrinòlisi. Durant les primeres 24 hores el pacient retorna al seu centre hospitalari de referència sempre que no hi hagi complicacions.

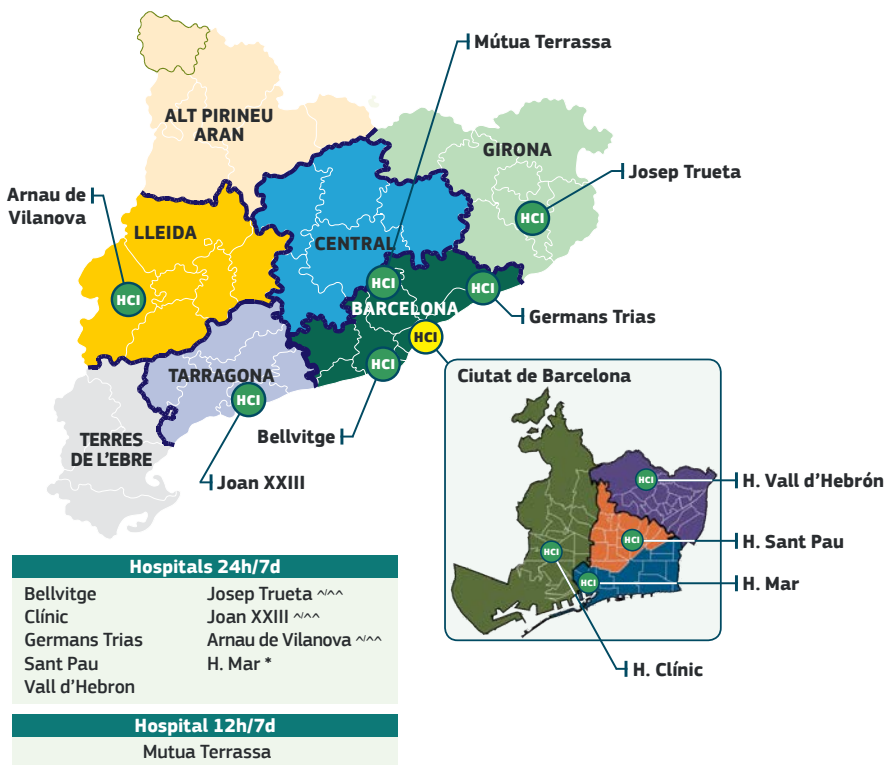


Figura 3: Sectorització de Catalunya per la realització d'intervencionisme coronari percutani durant l'horari laboral i el seus centres corresponents amb guàrdies 24 hores.

* 10 dies al mes; ^ 2012, 1ª ampliació a 12 hores; ^^ 2015, 2ª ampliació a 24 hores

Abans de la instauració del codi IAM (Juny 2009) l'intervencionisme coronari percutani primari es feia en el nostre centre durant la jornada laboral (8:00 - 22:00) i fora d'aquest horari es feia fibrinòlisi farmacològica. Després de la implementació del codi IAM (Juny 2009), l'intervencionisme coronari percutani era l'estratègia de reperfusió preferent en tots els pacients amb IAMEST. Durant la jornada laboral (8:00 - 22:00) l'ICP es feia al nostre centre i fora d'aquest horari laboral els pacients es transferien a un hospital molt proper al nostre amb capacitat de ICP 24 hores al dia.

En funció del període d'admissió, els pacients es varen classificar en dos grups: pre-Codi (del Gener del 2002 al Maig del 2009) i període post-Codi (del Juny del 2009 al Desembre de 2013).

4.4. TAULES DE PLANIFICACIÓ TERAPÈUTICA DE MASANA

En el tercer treball que compon aquesta tesi s'utilitzen les taules de *Masana et al.* en la seva versió actualitzada del 2010⁵⁵ (*Figura 4*). Per aplicar les taules de *Masana* cal conèixer la concentració basal de de cLDL (Primera columna de la taula). Aquells pacients que ja rebien tractament hipolipemiant s'assumeix que el cLDL basal teòric és un 30% superior al cLDL observat sota tractament. En base a la concentració basal de cLDL i, segons els risc cardiovascular, s'estableix el cLDL objectiu. En les següents columnes es defineixen el fàrmac i la dosi o combinació de fàrmacs hipolipemiant recomanats segons l'objectiu. Les cel·les en vermell reflecteixen les diferents opcions terapèutiques per aconseguir els objectius en prevenció secundària després d'una SCA (cLDL < 70 mg/dL).

Es va considerar que s'havien seguit les taules de planificació terapèutica si el tractament hipolipemiant escollit era equivalent o superior al recomanat per les taules segons els nivells de basals de cLDL. Donat que les taules de Masana contempnen la utilització del tractament combinat amb ezetimiba, es va definir tractament hipolipemiant d'alta intensitat (inclou estatinas en monoteràpia o bé combinació d'estatinas amb ezetimiba) aquell capaç d'aconseguir reduccions de cLDL del 50-60% i de molt alta intensitat aquell capaç d'aconseguir reduccions superiors al 60%⁶⁴.

LDL INICIAL mg/dl (mmol/l)	% RED LDL <130 (3.37)	% RED LDL <100 (2.59)	% RED LDL <70 (1.81)	F80	P40	S20	S40	S80	A10	A20	A40	A80	R5	R10	R20	R40	F80+EZ	P40+EZ	S10+EZ	S20+EZ	S40+EZ	S80+EZ	A10+EZ	A20+EZ	A40+EZ	A80+EZ	R5+EZ	R10+EZ	R20+EZ	R40+EZ
300(7.77)	57	67	77																											
295(7.64)	56	66	76																											
290(7.51)	55	65	76																											
285(7.38)	54	65	75																											
280(7.25)	53	64	75																											
275(7.12)	53	64	74																											
270(6.99)	52	63	74																											
265(6.86)	51	62	73																											
260(6.73)	50	61	73																											
255(6.60)	49	61	72																											
250(6.47)	48	60	72																											
245(6.34)	47	59	71																											
240(6.22)	46	58	71																											
235(6.09)	45	57	70																											
230(5.96)	43	56	69																											
225(5.83)	42	55	69																											
220(5.70)	41	54	68																											
215(5.57)	39	53	67																											
210(5.44)	38	52	67																											
205(5.31)	37	51	66																											
200(5.18)	35	50	65																											
195(5.05)	33	49	64																											
190(4.92)	31	47	63																											
185(4.79)	30	46	62																											
180(4.66)	28	44	61																											
175(4.53)	26	43	60																											
170(4.40)	24	41	59																											
165(4.27)	21	39	57																											
160(4.14)	19	37	56																											
155(4.01)	16	35	55																											
150(3.88)	13	33	53																											
145(3.75)	10	31	52																											
140(3.62)	7	29	50																											
135(3.50)	4	26	48																											
130(3.37)		23	46																											
125(3.24)		20	44																											
120(3.11)		17	42																											
115(2.98)		13	39																											
110(2.85)		9	36																											
105(2.72)		5	33																											

Figura 4: Guia per la prescripció del tractament hipolipemiant orientat a la obtenció dels objectius terapèutics.

(Publicat amb permís de l'editor. Font original: Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. Masana LL y Plana N. Med Clin (Barc). 2010;135:120-123 Copyright © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.)

4.5. SEGUIMENT D'ESDEVENIMENTS CLÍNICS

El seguiment clínic després de l'alta hospitalària es va realitzar pel metge d'atenció primària, a les consultes externes de Cardiologia o bé pel Cardiòleg del centre d'atenció primària. Després de l'estada hospitalària, l'avaluació dels factors de risc cardiovascular, els tractaments i el seguiment clínic dels pacients es va incorporar a la Història Clínica Compartida

de Catalunya. La Història Clínica Compartida de Catalunya és una eina informàtica sanitària que inclou la informació mèdica del pacient dels diferents centres hospitalaris i centres atenció primària. En ella es pot accedir el seguiment clínic, els ingressos hospitalaris, les analítiques, les exploracions complementàries així com el tractament farmacològic.

Es va considerar reingrés cardiovascular l'ingrés per insuficiència cardíaca, la SCA i l'ictus. En alguns casos es va fer contacte telefònic amb els pacients en el cas que es considerés que faltava alguna dada rellevant per l'estudi a la Història Clínica Compartida de Catalunya.

La mortalitat intrahospitalària es va registrar durant l'ingrés. L'estat vital durant el seguiment es va fer mitjançant consulta a l'Índex Nacional de Defuncions per tal d'identificar els casos amb desenllaç fatal. L'Índex Nacional de Defuncions és una base de dades oficial que recull totes les defuncions que van esdevenir a Espanya des del 1987 fins ara. Aquesta base dades, promoguda pel Ministeri de Sanitat Espanyol aporta informació a institucions públiques (centres de recerca, administració pública,...) sobre l'estat vital i la data d'èxitus però no permet consultar la causa específica de mort.

Per tal d'avaluar si la prescripció del tractament hipolipemiant segons les recomanacions de *Masana* et al podrien millorar l'assoliment de l'objectiu terapèutic de cLDL (que és el segon objectiu secundari de la tesi), a més de la concentració de cLDL a les primeres 24 hores d'ingrés i el tractament hipolipemiant a l'alta hospitalària, es va recopilar el primer perfil lipídic realitzat després de l'ingrés per SCA sempre que hagués transcorregut un mínim de un mes i un màxim de 12 mesos des de la SCA.

4.6. SEGUIMENT DEL CONTROL DELS FACTORS DE RISC CARDIOVASCULARS

L'avaluació del control dels factors de risc cardiovascular es va fer en aquells pacients inclosos després de la implementació del codi IAM. Per tal de minimitzar els possibles biaixos en els resultats d'un control subòptim dels factors de risc cardiovascular en les fases més inicials després de l'IAMEST es varen considerar per l'estudi només aquells pacients que van

sobreviure 6 mesos a l'esdeveniment índex. La valoració de les estratègies de prevenció secundària (com el tractament mèdic, l'hàbit tabàquic, la pressió arterial, la hemoglobina glicosilada i el perfil lipídic) es va fer aproximadament als 12 mesos de l'IAMEST. Es va considerar l'anàlítica realitzada més propera a aquesta data amb un interval entre els 6 i els 18 mesos.

El control adequat dels factors de risc cardiovascular es va definir seguint les guies de pràctica clínica^{35,38} seguint aquets criteris:

- ▶ Hipertensió arterial controlada si pressió arterial sistòlica < 140mmHg i diastòlica < 90mmHg,
- ▶ Exfumador si abstinència tabàquica de mínim 6 mesos,
- ▶ Hipercolesterolèmia controlada si cLDL < 70mg/dL o reducció superior o igual al 50% respecte els valors basals,
- ▶ Altres factors lipídics controlats: si colesterol total < 200mg/dL, cHDL (colesterol HDL) > 40mg/dL i triglicèrids < 150mg/dL,
- ▶ Diabetis mellitus controlada si HbA1c < 7,5% en els pacients diabètics.

Un particular factor de risc cardiovascular es va considerar:

- ▶ Controlat, si estava en l'objectiu terapèutic (per exemple, pressió arterial sistòlica 130mmHg i diastòlica 84mmHg)
- ▶ No controlat, quan no s'assolien els paràmetres de l'objectiu terapèutic (per exemple, pressió arterial sistòlica 150mmHg)
- ▶ No avaluat, quan la informació relativa a aquests factors de risc cardiovascular no constava a la Història Clínica Compartida de Catalunya.

Pel que fa a la mortalitat i al reingrés cardiovascular es va fer un seguiment més perllongat fins al 31 Desembre de 2015.

4.7. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les dades on els resultats de les variables quantitatives normals es van expressar com mitjana \pm desviació estàndard, les variables quantitatives no normals com mediana [rang interquartil·lic] i les variables qualitatives s'expressen com freqüència i percentatge. Per a la comparació de les variables quantitatives normals en dos grups independents es va utilitzar la prova T de Student o la prova U de Mann-Whitney si la distribució no seguia una distribució normal. Per la comparació de les variables qualitatives en dos grups independents es va utilitzar la prova Xi-quadrat.

Per determinar l'associació entre teràpia de reperfusió i mortalitat hospitalària i a llarg termini es va utilitzar els models de regressió logística no condicional i de regressió de Cox, respectivament, ajustats per les variables de confusió. Es va analitzar la interacció entre l'ús de la reperfusió, el tractament mèdic i el període d'admissió a l'hospital (pre-Codi i post-Codi) per tal d'avaluar la mortalitat intrahospitalària i a llarg termini (dos anys). Per tal d'ajustar per la tendència secular en el descens de la mortalitat en el període avaluat també es va incorporar al model de regressió de Cox el dia d'ingrés com a terme de spline per donar cabuda a un possible efecte lineal i no lineal.

Per tal d'identificar les variables clíniques associades amb un control adequat dels factors de risc cardiovascular en la nostra població es va realitzar un anàlisi multivariat multinomial considerant tres categories d'interès: factor de risc controlat, no controlat i no avaluat.

Per avaluar la influència del control dels factors de risc cardiovascular en el pronòstic a llarg termini d'aquesta població es va utilitzar un model de regressió de Cox.

En els models multivariants es van incloure aquelles variables associades amb l'esdeveniment de interès en l'anàlisi univariada (valor de $p < 0,05$) i, tanmateix, es van afegir l'edat (com una variable contínua) i el gènere.

Les anàlisis es varen realitzar amb el software estadístic R, versió 3.4.1. (*R: A language and environment for statistical computing, Vienna, Austria.*)



Resultats



5.1. INFLUÈNCIA DE LA IMPLEMENTACIÓ DEL CODI IAM EN EL PRONÒSTIC DELS PACIENTS AMB SCAEST

Població

Es van incloure consecutivament 1268 pacients amb SCAEST. Es van classificar en dos grups: pre-Codi (n = 670) i post-Codi (n = 598) segons si foren tractats abans o després de la implementació del codi IAM a Catalunya (Juny 2009). Les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients es poden veure a la **Taula 2**. Destaca una major proporció de fumadors i de vasculopatia perifèrica en el període post-Codi i de pacients amb diabetis mellitus en el període pre-Codi.

Taula 2: Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients segons els dos períodes analitzats.

	Pre-Codi n=670	Post-Codi n=598	p
Edat (anys)	62,6 (13,6)	63,6 (13,1)	0,189
Homes	510 (76,1%)	453 (75,7%)	0,929
Tabaquisme	275 (41,0%)	287 (48,0%)	0,029
Hipertensió arterial	348 (51,9%)	343 (57,3%)	0,062
Dislipèmia	318 (47,4%)	303 (50,7%)	0,267
Diabetis Mellitus	180 (26,9%)	143 (23,9%)	0,001
Vasculopatia perifèrica	33 (4,9%)	51 (8,6%)	0,013
Història familiar C.I.*	75 (11,2%)	65 (10,8%)	0,789
Infart miocardi previ	72 (10,7%)	67 (11,2%)	0,865
Killip III-IV a l'ingrés	69 (10,3%)	49 (8,3%)	0,075

Els resultats s'expressen com n(%), mitjana (desviació estàndard).

* *Història familiar C.I.*: antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç en familiars de primer grau.

Maneig de la SCAEST

El tractament de reperfusió es va incrementar en el període post-Codi (89,2% vs. 64,4%, $p < 0,001$). Si ens centrem en els pacients tractats amb teràpia de reperfusió, en el període post-Codi hi va haver un clar increment en la utilització de l'ICP (99,0% respecte 43,9%, $p < 0,001$) amb un conseqüent menor ús de la fibrinòlisi. Aquests canvis en l'estratègia del tractament de reperfusió es van associar amb un lleuger increment del temps de isquèmia que va passar de 165 [105 – 325] minuts en el període pre-Codi a 186 [130 – 284] minuts en el període post-Codi, $p < 0,001$. No vam apreciar canvis en temps dolor-1a

monitorització entre ambdós períodes (pre-Codi: 130 [60 – 258] minuts vs. post-Codi: 90 [45 – 201] minuts, $p = 0,254$).

Els tractaments mèdics així com els procediments realitzats durant la seva estada hospitalària estan reflectits a la **Taula 3**. Hi va haver un increment significatiu en la utilització de fàrmacs basats en l'evidència com estatines, betabloquejants i IECA. Sobretot, es va apreciar un increment significatiu en l'ús de la doble antiagregació (clopidogrel i els nous antiagregants plaquetaris que actuen sobre el P2Y12) que probablement estigui relacionat amb un ús més extensiu de l'ICP en el període post-Codi.

Taula 3: Tractament mèdic i procediments utilitzats ens els dos períodes.

	Pre-Codi n=670	Post-Codi n=598	p
FÀRMACS			
Àcid acetil salicílic	647 (96,6%)	594 (99,3 %)	0,001
Clopidogrel	364 (54,3%)	478 (79,9%)	<0,001
Ticagrelor	---	167 (27,9%)	---
Prasugrel	---	20 (3,3%)	---
Inhibidor GP IIb/IIIa	108 (16,1%)	78 (13,1%)	0,252
Heparina	550 (82,1%)	562 (93,9%)	<0,001
Betabloquejants	464 (69,3%)	486 (81,2%)	<0,001
Estatines	601 (89,7%)	586 (98,0%)	<0,001
IECA/ARA-II	470 (70,1%)	465 (77,8%)	0,003
Nitroglicerina	272 (40,6%)	222 (37,2%)	0,241
Eplerenona	---	107 (17,9%)	---
PROCEDIMENTS			
Ventilació mecànica	57 (8,5%)	48 (8,0%)	0,870
Ecocardiograma	270 (40,3%)	335 (56,0%)	<0,001
Coronariografia	370 (55,2%)	541 (90,5%)	<0,001
BCPAo	32 (4,8%)	25 (4,1%)	0,680
Catèter <i>Swan-Ganz</i>	52 (7,8%)	30 (5,1%)	0,080
Reperfusió	431 (64,4%)	533 (89,2%)	<0,001
ICPP	294 (43,9%)	592 (99,0%)	<0,001
Fibrinòlisi	376 (56,1%)	6 (1,0%)	<0,001

Els resultats s'expressen com n (%). **BCPAo**: baló de contrapulsació aòrtic.

Pronòstic intrahospitalari

El pronòstic intrahospitalari i les complicacions es poden veure a la **Taula 4**. Es va observar una reducció en la proporció de pacients que presenten bloqueig aurículo-ventricular en el període post-Codi. Cal remarcar un important descens en la mortalitat intrahospitalària en el període post-Codi (2,51% vs. 7,16%, $p < 0,001$).

Taula 4: Complicacions intrahospitalàries i pronòstic dels dos períodes analitzats.

	Pre-Codi n=670	Post-Codi n=598	p
Reinfart	17 (2,5%)	9 (1,5%)	0,450
Fibril·lació ventricular	30 (4,5%)	35 (5,8%)	0,327
Bloqueig AV complert	58 (8,7%)	33 (5,5%)	0,040
Fibril·lació/flutter auricular	42 (6,3%)	27 (4,5%)	0,211
Comunicació interventricular	8 (1,2%)	4 (0,7%)	0,501
Ruptura múscul papil·lar	5 (0,7%)	3 (0,5%)	0,729
Ruptura paret lliure	5 (0,7%)	4 (0,7%)	1,000
Killip màxim III-IV	92 (13,7%)	69 (11,6%)	0,349
Mortalitat intrahospitalària	48 (7,16%)	15 (2,51%)	<0,001

Els resultats s'expressen com n (%). **AV:** aurículo-ventricular.

Tanmateix en la **Figura 5** es pot apreciar com en tot el període analitzat (tant pre-Codi com post-Codi) s'aprecia una tendència progressiva a una menor mortalitat intrahospitalària. Per aquest motiu es va incloure aquesta tendència en els models multivariats per tal de valorar la influència que la implementació de la xarxa de reperfusió i les altres variables tenien en el descens de la mortalitat intrahospitalària.

Tal i com veiem reflectit a la **Taula 5** es va apreciar una tendència al descens de la mortalitat intrahospitalària en el període post-Codi comparat amb el període pre-Codi quan el model es va ajustar per edat i sexe (Model 1), per comorbiditats (Model 2), per Classificació Killip III-IV (Model 3) i per reperfusió (Model 4) amb odds ratios que oscil·laven entre 0,45 i 0,59 (**Taula 5**). En canvi, quan el model es va ajustar, a més, pel tractament mèdic òptim (aspirina, estatines, betablocadors i IECA) la tendència del benefici en mortalitat intrahospitalària apreciat en el període post-Codi va desaparèixer.

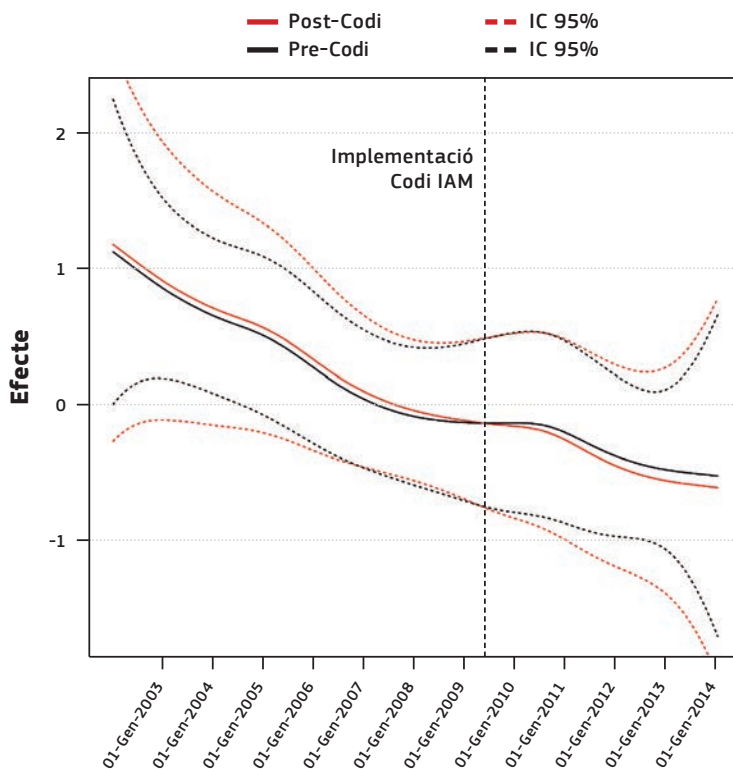


Figura 5: Tendència de la mortalitat intrahospitalària al llarg dels dos períodes (2003-2014).

Taula 5: Associació entre el període codi-IAM i la mortalitat intrahospitalària en diferents models multivariats.

	Pre-Codi n = 670	Post-Codi n = 598	p
		OR [IC 95%]	
Model 1	1	0,45 [0,15 - 1,37]	0,160
Model 2	1	0,48 [0,16 - 1,49]	0,207
Model 3	1	0,59 [0,18 - 1,95]	0,385
Model 4a	1	0,57 [0,16 - 1,97]	0,375
Model 4b	1	0,50 [0,16 - 1,59]	0,239
Model 5	1	1,19 [0,30 - 4,76]	0,805
Model 6	1	1,14 [0,32 - 4,08]	0,840

Model 1: Ajustat per edat i sexe; **Model 2:** Model 1 més hipertensió arterial, diabetis mellitus i tabaquisme; **Model 3:** Model 2 més classe Killip III-IV a l'ingrés; **Model 4a:** Model 3 més reperfusió (incloent fibrinòlisi i ICCPP); **Model 4b:** Model 2 més reperfusió (incloent fibrinòlisi i ICCPP); **Model 5:** Model 4a més tractament mèdic òptim (AAS, betablocadors, IECA/ARAII i estatines); **Model 6:** Model 2 més tractament mèdic òptim (AAS, betablocadors, IECA/ARAII, estatines)

Mortalitat a llarg termini

No es van trobar diferències en la mortalitat a dos anys dels supervivents de la fase aguda entre els dos períodes analitzats (10,0% període pre-Codi i 8,5% post-Codi, $p=0,467$). En la **Figura 6** es poden veure les corbes de Kaplan-Meier amb la supervivència acumulada als dos anys.

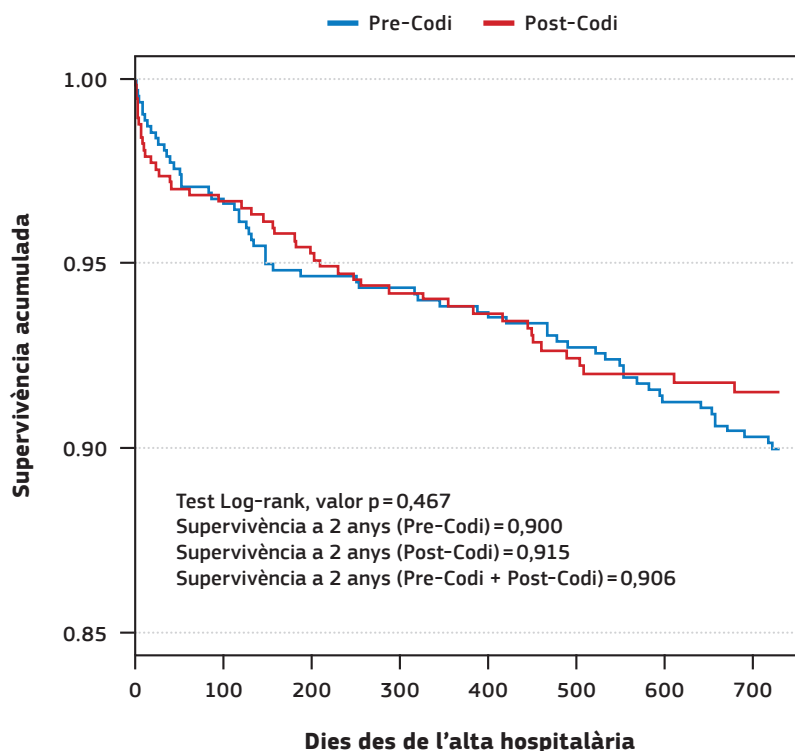


Figura 6: Corbes de supervivència als 2 anys abans i després de la implementació del Codi IAM.

5.2. AVALUACIÓ I INFLUÈNCIA PRONÒSTICA DE LES ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DESPRÉS DE LA IMPLEMENTACIÓ DEL CODI IAM

Població

467 pacients amb SCAEST es van admetre de forma consecutiva al nostre centre sota l'activació del codi IAM entre el juny del 2009 i Març de 2013. D'aquests, 13 pacients foren exclosos perquè eren estrangers o bé desplaçats. Dels 454 pacients restants, 433 (95%) van sobreviure els primers 30 dies i 423 (93%) sobrevisqueren als primers 6 mesos, essent aquets últims la població a estudi (**Figura 7**).

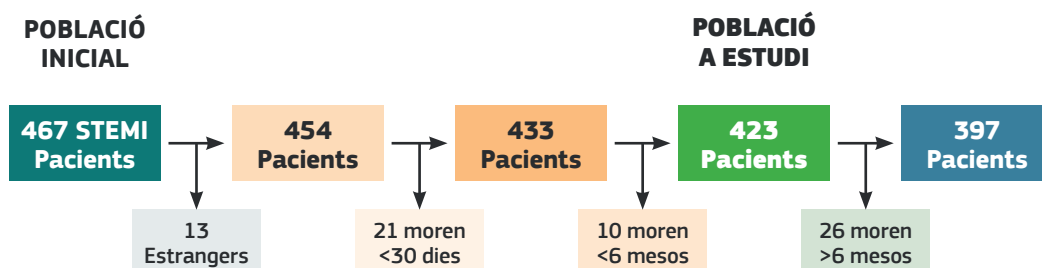


Figura 7: Diagrama de flux de pacients.

Les característiques basals clíniques i demogràfiques així com les dades principals de l'anàlisi a l'ingrés del 423 pacients que van sobreviure als primers 6 mesos es poden veure a la *Taula 6* i *7*.

Taula 6: Característiques basals dels pacients amb IAMEST inclosos al registre.

	Global (n=423)	Homes (n=319)	Dones (n=104)	p
Edat (anys)	63 (13,1)	60,9 (12,7)	69,2 (12,4)	<0,001
Fumadors actius	201 (47,9%)	173 (54,4%)	28 (27,5%)	<0,001
Exfumadors	100 (23,8%)	92 (28,9%)	8 (7,8%)	<0,001
Hipertensió arterial	235 (55,5%)	165 (51,7%)	70 (67,3%)	<0,001
Dislipèmia				0,062
Amb ttm.	134 (32,5%)	94 (30,3%)	40 (39,2%)	
Sense ttm.	73 (17,7%)	62 (20%)	11 (10,8%)	
Diabetis mellitus	112 (26,5%)	76 (23,8%)	36 (34,6%)	0,107
Història familiar C.I.*	39 (9,2%)	29 (9,1%)	10 (9,6%)	0,800
Cardiopatia isquèmica	44 (10,4%)	35 (11%)	9 (8,6%)	0,626
Insuficiència renal crònica	14 (3,3%)	7 (2,2%)	7 (6,7%)	0,052
Anèmia	33 (7,8%)	19 (6,3%)	14 (14,1%)	0,023

Història familiar C.I.:* antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç en familiars de primer grau.

Taula 7: Dades analítiques a l'ingrés dels pacients amb IAMEST inclosos al registre.

	Global (n = 423)	Homes (n = 319)	Dones (n = 104)	P
Hb (gr/dL)	14,0 (1,8)	14,4 (1,7)	12,9 (1,7)	<0,001
FG (mL/min/m²)	60 [60-60]	60 [60-60]	60 [60-60]	0,006
Glucosa Basal (mg/dL)	111 [98-136]	110 [98-133]	114 [97-148]	0,423
HbA1c (%) (en DM)	7,25 [6,60-8,53]	7,30 [6,60-8,53]	7,10 [6,60-8,08]	0,643
Colesterol total (mg/dL)	184 (47)	182 (46,9)	187 (47,3)	0,368
Colesterol LDL (mg/dL)	112 (39,7)	112 (39,3)	113 (41)	0,884
Colesterol HDL (mg/dL)	45,8 (13,7)	44,2 (13,2)	50,7 (14)	<0,001
Triglicèrids (mg/dL)	120 [88-168]	124 [91-173]	112 [80-159]	0,061

Els resultats s'expressen com n(%), mitjana (desviació estàndard) o mediana [rang interquartil·lic]. El valor de p expressa la diferència entre dones i homes.

FG: Filtrat glomerular; *Hb:* Hemoglobina; *Ttm.:* Tractament.

En la **Taula 8** es descriuen les dades relacionades amb l'IAM. Es va fer tractament de reperfusió urgent en 370 (87%) pacients, en la gran majoria 363/370 (98%) mitjançant ICP primari. En els altres 7 pacients (2%), es va realitzar fibrinòlisi per un presumible retard fins la realització d'ICP primari. Un temps excessiu entre l'inici del dolor i el primer contacte mèdic va ser la principal raó per no realitzar la teràpia de reperfusió en els 53/423 (13%) pacients restants. La mediana de temps entre el primer contacte mèdic i la reperfusió fou de 94 [69 – 128] minuts.

Taula 8: Dades IAM.

	Global (n = 423)	Homes (n = 319)	Dones (n = 104)	P
PAs ingrés (mmHg)	133 (29)	131 (28,1)	142 (33,7)	0,004
Localització infart				0,713
Anterior	151(35,7%)	112 (35,1%)	39 (37,5%)	
Inferior	231(54,6%)	178 (55,8%)	53 (51%)	
Classe Killip				0,137
I	341 (83,2%)	264 (84,9%)	77 (77,8%)	
II	35 (8,1%)	22 (7,1%)	11 (11,1%)	
III	16 (3,9%)	9 (2,9%)	7 (7,1%)	
IV	21 (4,9%)	16 (5,1%)	4 (4,1%)	
FEVE	52,1 (12)	52,5 (12)	51 (12)	0,283

PAs: Pressió arterial sistòlica.

El tractament farmacològic així com les complicacions durant el seu ingrés es troben resumides a la *Taula 9*.

Taula 9: Complicacions i tractament intrahospitalari.

	Global (n = 423)	Homes (n = 319)	Dones (n = 104)	P
COMPLICACIONS				
Arrítmies malignes (TV/FV)	24 (5,7%)	21 (6,6%)	3 (2,9%)	0,166
Bloqueig AV	23 (5,4%)	16 (5%)	7 (6,7%)	0,674
Electrocatèter temporal	11 (2,6%)	7(2,2%)	4 (3,8%)	0,474
FA/flutter auricular	19 (4,5%)	9 (2,8%)	10 (9,6%)	0,011
Hemorràgia major	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (1%)	0,428
Infart Ventricle Dret	15 (3,5%)	11 (3,4%)	4 (3,8%)	0,768
TRACTAMENT				
Àcid acetilsalicílic	419 (99,1%)	316 (99,1%)	103 (99%)	0,433
Clopidogrel	361 (85,3%)	268 (84%)	93 (89,4%)	0,283
Prasugrel	12 (2,8%)	11 (3,4%)	1 (1%)	0,466
Ticagrelor	76 (18%)	65 (20,4%)	11 (10,6%)	0,113
Anti-GP IIb/IIIa	58 (13,7%)	43 (13,5%)	15 (14,4%)	0,991
Heparina sòdica/HBPM	395 (93,4%)	299 (93,7%)	96 (92,3%)	1
Cumarínics	4 (0,9%)	2 (0,6%)	2 (1,9%)	0,254
IECA/ARAI	328 (77,5%)	243 (76,2%)	85 (81,7%)	0,574
Betablocadors	349 (82,5%)	263 (82,4%)	86 (82,7%)	1
Antagonistes aldosterona	70 (16,5%)	50 (16,7%)	20 (19,2%)	0,545
Nitrats	148 (35%)	104 (32,6%)	44 (42,3%)	0,108
Diürètics	95 (22,5%)	60 (18,8%)	35 (33,7%)	0,003
Estatines	416 (98,3%)	312 (97,8%)	104 (100%)	1
Insulina /ADOs	115 (27,2%)	82 (25,7%)	33 (31,7%)	0,271
Inotròpics	28 (6,6%)	22 (6,9%)	6 (5,8%)	0,861
Vasopressors	21 (5%)	16 (5%)	5 (4,8%)	1

Els resultats s'expressen com n (%). **ADOs:** antidiabètics orals;

Anti-GP IIb/IIIa: inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa; **AV:** aurículo-ventricular; **FA:** fibril·lació auricular;

FV: fibril·lació ventricular; **HBPM:** heparina baix pes molecular; **TV:** taquicàrdia ventricular.

Control dels factors de risc cardiovascular als 12 mesos i variables associades al control adequat.

La prescripció de fàrmacs basats en l'evidència per la prevenció secundària va ser la norma en tota la població a estudi, un 95% dels pacients van rebre estatines, un 90% àcid acetilsalicílic, 86% betablocadors i 78% IECA o ARA-II al final del seguiment. L'avaluació dels factors de risc cardiovascular a l'any del seguiment està resumit a la *Figura 8* i la *Taula 9*.

La pressió arterial i el cLDL no es va determinar en 84 (20%) i 93 (22%) dels pacients respectivament (**Figura 8**). L'hàbit tabàquic no es va avaluar en 41 dels 201 fumadors (20%) inclosos a l'estudi. I finalment, en 38 del 112 diabètics (34%) no es va determinar la Hemoglobina glicosilada (**Figura 8**).

En aquells pacients en els quals es va avaluar de forma adequada els factors de risc cardiovascular es va apreciar un descens significatiu del colesterol total (de 184 [179–188] a 155 [151–159]mg/dL, $p < 0,001$), del cLDL (112 [108–116] a 86 [82–89]mg/dL, $p < 0,001$) i dels nivells de triglicèrids (de 120 [88–168] a 105 [81–150]mg/dL, $p < 0,001$). Tot i així, només un 29% dels pacients tenien el cLDL per sota del llindar terapèutic un any després d'haver patit un IAMEST (**Figura 8**). Quasi dues terceres parts dels pacients tenien un control adequat de la pressió arterial (263 pacients, 62%) i es va apreciar un descens significatiu de les xifres de pressió arterial sistòlica (de 133 [130–136] a 126 [124–128]mmHg, $p < 0,001$). Pel que fa als pacients diabètics, els nivells d'hemoglobina glicosilada van descendir en el seguiment respecte els inicials (de 7,9 [7,5–8,3] a 7,8 [7,3–8,2] %, $p = 0,020$), però només una tercera part dels diabètics (36%) tenien nivells d'Hb glicosilada per sota 7,5% (**Figura 8**). En últim lloc, només 120 dels 201 fumadors (60%) havien abandonat l'hàbit tabàquic al final del seguiment.

Si tenim en compte la població que tenia tots els factors de risc controlats, només 18 dels 311 (5,8%) pacients no diabètics i 2 dels 112 (1,8%) pacients diabètics havien assolit totes les estratègies de prevenció secundària al final del seguiment.

No es van trobar variables clíniques associades al control inadequat dels factors de risc cardiovascular llevat de l'edat que es va associar amb una menor probabilitat d'un control inadequat del cHDL (OR = 0,96, IC 95%: 0,94 – 0,99; $p = 0,005$) i dels triglicèrids (OR = 0,96, IC 95%: 0,93 – 0,99; $p = 0,003$). L'edat es va associar també amb una menor probabilitat de persistir amb l'hàbit tabàquic en el seguiment (OR = 0,93; IC 95%: 0,89 – 0,98; $p = 0,004$). No es van trobar variables associades a la manca de informació sobre el control dels factors de risc cardiovascular.

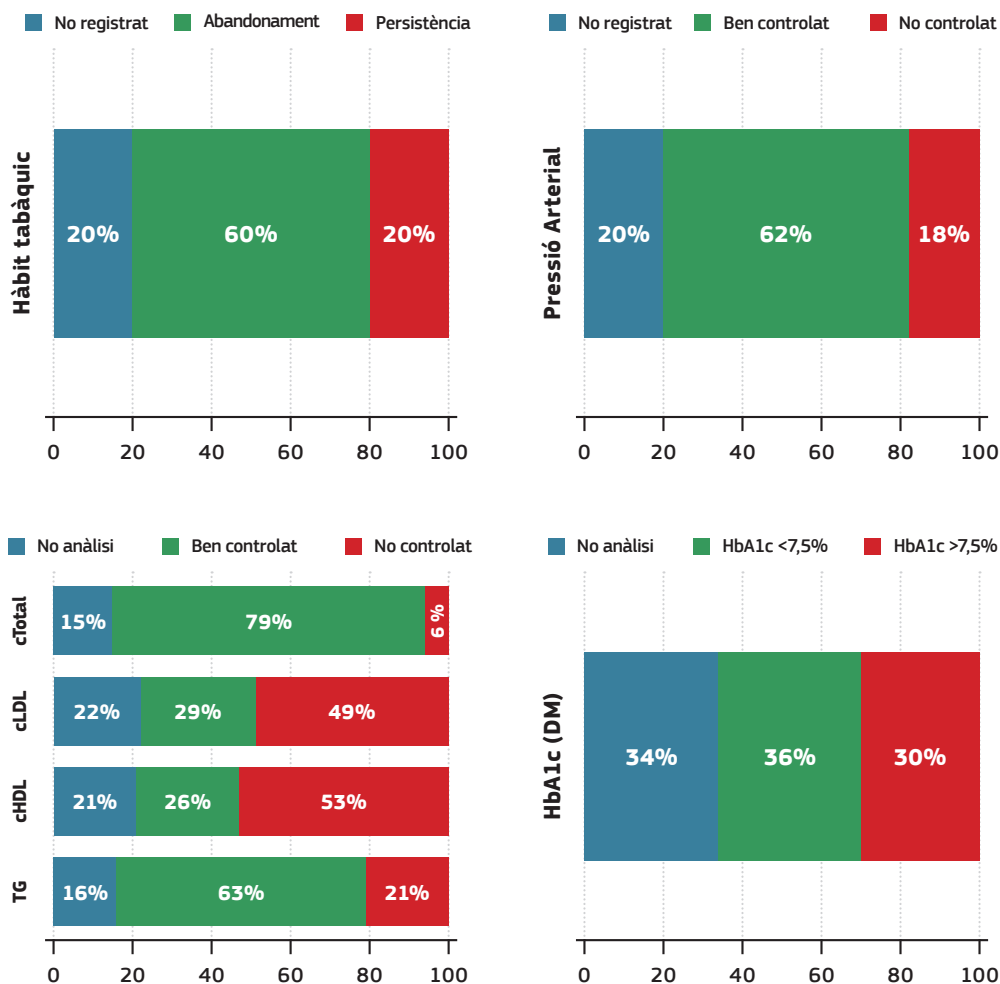


Figura 8: Control dels factors de risc cardiovascular durant el seguiment.

En blau es reflecteix el percentatge de pacients en els quals el factor de risc cardiovascular no estava avaluat, en verd el percentatge de pacients en els quals el factor de risc cardiovascular estava dins dels objectius segons guies de pràctica clínica i, en vermell, el percentatge de pacients en els quals el factor de risc cardiovascular està fora d'objectius.

Taula 10: Distribució dels factors de risc cardiovascular als 12 mesos de seguiment.

	Global	Homes	Dones	p
PA sistòlica (mmHg)	126 (17,9)	126 (17,4)	128 (19,4)	0,355
Colesterol (mg/dL)	155 (38,9)	151 (38,4)	168 (38,2)	0,001
cLDL (mg/dL)	85,5 (31,4)	83,6 (32,3)	91,7 (27,7)	0,031
cHDL (mg/dL)	45,5 (11,3)	44,1 (10,4)	50 (12,8)	<0,001
Triglicèrids (mg/dL)	105 [81 - 150]	102 [81 - 146]	116 [82 - 158]	0,245
HbA1c (%) (en DM)	7,25 [6,60 - 8,53]	7,30 [6,60 - 8,53]	7,10 [6,60 - 8,08]	0,643

Els resultats s'expressen com mitjana (desviació estàndard) o mediana [rang interquartílic]. El valor de p expressa la diferència entre homes i dones. *DM*: diabetis mellitus; *PA*: pressió arterial.

Impacte de les variables clíniques i del control dels factors de risc cardiovascular en el pronòstic a llarg termini.

Taula 11: Característiques dels pacients amb esdeveniments respecte aquells sense esdeveniments durant el seguiment.

	Esdeveniment (n = 61)	No esdeveniment (n = 362)	p
CARACTERÍSTIQUES			
Edat (anys)	66,7 (15,3)	62,5 (12,7)	0,047
Fumadors actius	25 (%)	168 (46%)	0,295
Hipertensió arterial	44 (72,1%)	186 (51,4%)	0,016
Dislipèmia	32(52,5%)	170 (47%)	0,356
Diabetis mellitus	16 (26,2%)	72 (19,9%)	0,273
Història familiar C.I.*	6 (9,8%)	31 (8,6%)	0,946
Insuficiència renal crònica	3 (4,9%)	11 (3%)	0,448
Anèmia	10 (16,4%)	23 (6,4%)	0,018
DADES INFART			
Localització infart:			0,080
Anterior	29 (47,5%)	116 (32%)	
Inferior	28 (45,9%)	196 (54,1%)	
Classe Killip			<0,001
I	37 (60,6%)	300 (82,9%)	
II	9 (14,8%)	30 (8,3%)	
III	9 (14,8%)	13 (3,6%)	
IV	6 (9,8%)	19 (5,2%)	
FEVE	46,3 (12,6)	53,1 (11,3)	<0,001

Esdeveniment inclou: reingrés cardiovascular (per insuficiència cardíaca, síndrome coronària aguda o ictus) o mort per qualsevol causa. Els resultat s'expressen com n(%) o mitjana (desviació estàndard).

Història familiar C.I.:* Antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç en familiars de primer grau.

La mediana de seguiment durant l'estudi fou de 20 (11–30) mesos, 26 pacients van morir durant el seguiment (6,1%) i 42 (9,9%) van reingressar per causa cardiovascular. El reingrés hospitalari fou per insuficiència cardíaca en 21 pacients, per síndrome coronària aguda en 14 i per ictus en 7. A la **Taula 11** es mostren les diferències en les característiques basals dels pacients que tenen un esdeveniment durant el seguiment (reingrés cardiovascular o mort per qualsevol causa) respecte aquells que no el tenen. La població que va reingressar o va morir durant el seguiment tenien més edat, major prevalença de hipertensió arterial i anèmia, van puntuar més alt en la classificació de Killip i tenien una fracció d'ejecció del ventricle esquerre més baixa a l'alta hospitalària (**Taula 11**).

En l'anàlisi multivariat, la hipertensió arterial, la classe Killip III-IV, l'anèmia i la depressió de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre es van associar tant amb la mortalitat com amb el reingrés cardiovascular (**Taula 12**).

Taula 12: Anàlisi multivariant de les variables clíniques associades amb mortalitat i reingrés cardiovascular.

	HR [IC 95%]	p
MORTALITAT		
Edat	1,02 [0,98 – 1,06]	0,45
Sexe femení	0,89 [0,34 – 2,30]	0,805
Hipertensió arterial	3,73 [1,18 – 11,82]	0,025
Anèmia	3,82 [1,47 – 9,92]	0,006
Classe Killip III-IV	5,40 [2,05 – 14,24]	<0,001
FEVE > 45%	0,22 [0,09 – 0,55]	<0,001
REINGRÉS CARDIOVASCULAR		
Edat	1,01 [0,98 – 1,0]	0,422
Gènere femení	1,34 [0,70 – 2,59]	0,378
Hipertensió arterial	2,72 [1,26 – 5,87]	0,011
Anèmia	1,39 [0,59 – 3,29]	0,450
Classe Killip III-IV	3,56 [1,49 – 8,49]	0,004
FEVE > 45%	0,37 [0,20 – 0,69]	0,002

HR: Hazard ratio; IC: Interval de confiança.

Es va avaluar l'associació entre no tenir un determinat factor de risc avaluat en el seguiment o tenir-lo avaluat però està fora de rang terapèutic amb la mortalitat i el reingrés

cardiovascular a llarg termini. Només el fet de no tenir avaluat en el seguiment les fraccions de colesterol es va associar amb un pitjor pronòstic cardiovascular (*Taula 13*).

Taula 13: Hazard ratio ajustat per edat, gènere, anèmia i Killip per aquells pacients amb factors de risc cardiovascular no avaluats) o no controlats (fora d'objectiu terapèutic) respecte aquells pacients amb factors de risc cardiovascular controlats.

		HR [IC 95%]	p
Colesterol total	No avaluat	1,47 [0,74 - 2,93]	0,275
	No controlat	0,18 [0,02 - 1,36]	0,096
Colesterol LDL	No avaluat	2,57 [1,26 - 5,24]	0,010
	No controlat	0,89 [0,44 - 1,81]	0,756
Colesterol HDL	No avaluat	2,88 [1,54 - 5,39]	<0,001
	No controlat	1,26 [0,61 - 2,61]	0,533
Triglicèrids	No avaluat	1,80 [0,90 - 3,59]	0,095
	No controlat	1,12 [0,56 - 2,21]	0,754
HbA1c	No avaluat	0,80 [0,19 - 3,31]	0,760
	No controlat	0,48 [0,90 - 2,66]	0,401
Pressió arterial	No avaluat	1,04 [0,51 - 2,12]	0,916
	No controlat	0,58 [0,25 - 1,32]	0,194
Tabaquisme actiu	No avaluat	0,73 [0,38 - 1,40]	0,349
	No controlat	2,05 [0,83 - 5,05]	0,118

5.3. ÚS DE LES TAULES DE MASANA PER MILLORAR EL CONTROL DE LA DISLIPÈMIA DESPRÉS D'UNA SCA.

Població a estudi

Un total de 396 pacients ingressaren de forma consecutiva al nostre centre entre Gener de 2015 i Maig de 2016 per una SCA amb i sense elevació del segment ST. Es van excloure 18 pacients per ser èxits els primers 3 mesos i 52 pacients, per no disposar d'analítica amb cLDL de seguiment durant el primer any, restant com a població a estudi 326 pacients. Les característiques clíniques basals, analítiques i el tractament previ a l'ingrés s'exposen a la *Taula 14*. Cal mencionar que les dones eren més grans ($p < 0,001$) i tenien més prevalença de hipertensió arterial ($p < 0,001$), diabetis mellitus ($p = 0,001$), dislipèmia ($p = 0,010$) i presa prèvia d'estatines ($p = 0,046$).

Taula 14: Característiques basals de la població a estudi distribuïdes segons el sexe.

	Global (n = 326)	Homes (n = 236)	Dones (n = 90)	p
Edat (anys)	65,8 (13,1)	63 (12)	73 (13)	<0,001
Tabaquisme actiu	102 (31,4%)	91 (38,7%)	11 (12,2%)	<0,001
Hipertensió arterial	230 (70,5%)	153 (64,8%)	77 (85,6%)	<0,001
Dislipèmia	220 (67,4%)	149 (63,1%)	71 (78,9%)	0,010
Diabetis mellitus	131 (40,2%)	81 (34,3%)	50 (55,6%)	0,001
Ttm. estatines	152 (46,6%)	100 (42,4%)	52 (57,8%)	0,046
Ttm. ezetimiba	9 (2,8%)	6 (2,5%)	3 (3,3%)	0,711
Altres hipolipemians	16 (4,9%)	12 (5,1%)	4 (4,4%)	1
Ttm. combinat	10 (3,1%)	6 (2,5%)	4 (4,4%)	0,472
cLDL (mg/dL)	110 (44)	109 (41)	111 (51)	0,719

Els resultats s'expressen com número (%) o mitjana (desviació estàndard).

Una $p < 0,05$ es considera estadísticament significativa. *Ttm.*: Tractament.

Tractament hipolipemiant a l'alta: implementació de les taules de *Masana*.

El 98% (318/326) dels pacients va rebre tractament amb estatines. L'estatina més utilitzada fou l'atorvastatina en un 87% (285/326) dels pacients, seguida de la simvastatina i la rosuvastatina en un 6 i un 4% dels pacients respectivament. El tractament combinat d'estatines amb ezetimiba es va utilitzar en un 9% (30/326) dels pacients.

Només en 196 pacients (60%) es van seguir de forma estricta les recomanacions de *Masana* (prescripció d'un tractament hipolipemiant d'intensitat igual o superior a la recomanada per les taules segons l'objectiu terapèutic establert, **Figura 1**). En el 40% (130/326) restant, es va prescriure un tractament hipolipemiant insuficient segons les recomanacions. En 128 (98%) per una dosi insuficient de teràpia hipolipemiant i en dos pacients (2%) per intolerància al tractament amb estatines a dosi superiors. Els pacients que es van adequar a les recomanacions de *Masana* eren més grans ($p = 0,021$) i tenien més antecedents de hipertensió arterial ($p < 0,001$), diabetis mellitus ($p = 0,007$) i rebien ja abans de l'ingrés tractament previ amb estatines ($p = 0,014$), així, les concentracions de cLDL a l'ingrés eren més baixes ($p < 0,001$; **Taula 15**).

Taula 15: Factors associats a l'adherència als criteris de Masana en la prescripció de hipolipemiants després d'una síndrome coronària aguda.

	Masana (+) (n = 196)	Masana (-) (n = 130)	p
Edat (anys)	67,2 (12,3)	63,7 (13,9)	0,021
Homes	144 (73,5%)	92 (70,8%)	0,684
Tabaquisme actiu	47 (24%)	55 (42,6%)	0,001
Hipertensió arterial	153 (78,1%)	77 (59,2%)	<0,001
Dislipèmia	131 (66,8%)	89 (68,5%)	0,853
Diabetis mellitus	91 (46,4%)	40 (30,8%)	0,001
Ttm. previ amb estatines	105 (53,6%)	47 (36,2%)	0,014
Ttm. previ amb ezetimiba	7 (3,7%)	2 (1,6%)	0,326
Ttm. previ amb altres hipolipemiants	9 (4,8%)	7 (5,5%)	0,971
Ttm. combinat	6 (3,1%)	4 (3,1%)	1
cLDL (mg/dL)	86 (30)	146 (37)	<0,001

Els resultats s'expressen como número (%) o mitjana (desviació estàndard).

Una $p < 0,05$ es considera estadísticament significativa.

Masana (+): Adherència a les recomanacions de Masana;

Masana (-): No adherència a les recomanacions de Masana; **Ttm.:** Tractament.

Seguiment: Factors associats a la consecució de nivells objectius de cLDL

Un 45% (148/326) dels 326 pacients inclosos a l' estudi van assolir l'objectiu de cLDL < 70 mg/dL. Aquest percentatge va augmentar al 56% (109/196 pacients) quan es van aplicar de forma correcta les taules de Masana i, en canvi, fou del 30% (39/130 pacients) quan el tractament hipolipemiant no seguia dites recomanacions ($p < 0,001$).

El temps mitjà fins la realització de la primera analítica després de la SCA fou de 122 [66-184] dies sense apreciar diferències entre aquells pacients que aconseguiren un control adequat del cLDL i aquells que no l'assoliren ($p = 0,893$).

L'atorvastatina fou l'hipolipemiant d'elecció entre els pacients que assoliren el cLDL objectiu (93% vs. 83%, $p = 0,010$). Tot i això, no es van trobar diferències en la consecució del cLDL objectiu segons la potència del tractament hipolipemiant ($p = 0,866$, **Taula 16**). El gènere no va influir en la potència del tractament hipolipemiant seleccionat ($p = 0,285$).

Taula 16: Potència del tractament hipolipemiant a l'alta després d'una síndrome coronària aguda segons la consecució del cLDL objectiu (LDL < 70 mg/dL) durant el seguiment.

	Global (n = 326)	cLDL < 70 mg/dL (n = 148)	cLDL ≥ 70 mg/dL (n = 178)	p
MOLT ALTA POTÈNCIA	19 (5,8%)	10 (6,8%)	9 (5%)	0,866
ALTA POTÈNCIA	260 (79,8%)	121 (81,8%)	139 (78,1%)	
MODERADA POTÈNCIA	31 (9,5%)	15 (10,1%)	16 (9%)	

Els resultats s'expressen com número (%).

El grup de pacients en els quals s'aconseguí l'objectiu terapèutic (cLDL < 70 mg/dL) estava compost majoritàriament per homes ($p < 0,001$), amb una menor prevalença de dislipèmia ($p < 0,001$) i, per tant, amb concentracions basals de cLDL inferiors ($p < 0,001$) i menor ús previ d'estatines ($p < 0,005$). Respecte el tractament a l'alta, la prescripció segons les recomanacions de Masana fou major en aquest grup respecte el grup de pacients que no va assolir l'objectiu terapèutic (74% respecte 49%, $p < 0,001$; **Taula 17**). En l'anàlisi multivariant, el gènere masculí (OR = 4,071; $p < 0,001$), l'absència de dislipèmia previ a l'ingrés (OR = 0,391; $p < 0,001$) i el tractament a l'alta segons les recomanacions de les taules de Masana (OR = 2,629; $p = 0,007$) foren predictors independents para aconseguir el cLDL objectiu en el seguiment (**Taula 18**).

Taula 17: Factors associats a la consecució de l'objectiu de cLDL < 70 mg/dL durant el seguiment.

	cLDL < 70 mg/dL (n = 148)	cLDL ≥ 70 mg/dL (n = 178)	p
Edat	64,4 (12,3)	66,9 (13,6)	0,093
Homes	129 (87,2%)	107 (60,1%)	<0,001
Tabaquisme actiu	50 (34%)	52 (29,2%)	0,419
Hipertensió arterial	107 (72,3%)	123 (69,1%)	0,611
Dislipèmia	83 (56,1%)	137 (77%)	<0,001
Diabetis mellitus	63 (42,6%)	68 (38,2%)	0,492
Ttm. previ amb estatines	54 (36,1%)	98 (55,1%)	0,005
Ttm. previ amb ezetimiba	2 (1,4%)	7 (4%)	0,192
Altres hipolipemiantes	11 (7,7%)	5 (2,9%)	0,093
cLDL basal	99 (38)	119 (47)	<0,001
Masana (+)	109 (73,6%)	87 (48,9%)	<0,001

Els resultats s'expressen como número (%) o mitjana (desviació estàndard).

Una $p < 0,05$ es considera estadísticament significativa.

Masana (+): Adherència a les recomanacions de Masana; **Ttm.:** Tractament.

Taula 18: Factors associats a la consecució de l'objectiu de colesterol LDL < 70 mg/Dl: Model de regressió logística (Anàlisi multivariat).

	OR	IC 95%	p
Gènere masculí	4,071	[2,226-7,447]	<0,001
Masana (+)	2,629	[1,308-5,284]	0,007
Antecedent dislipèmia	0,391	[0,232-0,661]	<0,001
Concentració basal cLDL	0,996	[0,989-1,003]	0,277

Masana (+): Adherència a les recomanacions de *Masana*.

OR: Odds ratio; *IC 95%*: Interval de confiança del 95%.



Discussió



En aquesta tesi doctoral hem analitzat l'impacte de la implementació d'una xarxa de reperfusió autonòmica, el codi IAM, en el maneig i pronòstic dels pacients en un registre hospitalari prospectiu. Tanmateix hem determinat els factors associats amb la prescripció del tractament hipolipemiant segons les recomanacions de Masana i si aquestes podrien millorar l'assoliment de l'objectiu terapèutic de cLDL.

Impacte del codi IAM en el pronòstic dels pacients amb SCAEST

El codi IAM es va iniciar a Catalunya al juny del 2009, un dels objectius del codi IAM era augmentar el percentatge de reperfusió al 90% en els pacients amb IAMEST. Estudi previs realitzats al nostre medi com l'estudi MASCARA ²¹ mostraven taxes de reperfusió en els pacients amb IAMEST al voltant del 70%. En el nostre treball, després de la implementació del codi IAM, un 90% dels pacients amb IAMEST van rebre tractament de reperfusió, objectivant un clar increment respecte abans de la implementació del codi IAM principalment per un ús majoritari de l'ICP primari. A més, es va apreciar una milloria significativa en l'ús dels tractaments basats en l'evidència després de la implementació del codi IAM (tractament antiagregant, estatines, betabloCADORS i IECA/ARA-II).

La mortalitat intrahospitalària té una tendència a disminuir després de la implementació del codi IAM però aquest descens sembla més relacionat amb la optimització del tractament mèdic que no pas a l'increment de la reperfusió. La mortalitat als dos anys es va mantenir similar en ambdós períodes (abans i després de la implementació del codi IAM), indicant que la millora en las estratègies de prevenció secundària és encara avui un tema pendent ^{48,65}.

En relació a les estratègies de prevenció secundària després de patir un IAMEST, el nostre treball mostra com en l'era del codi IAM (estratègia de reperfusió que universalitza de forma ràpida l'accés a l'intervencionisme coronari urgent) les mesures de prevenció secundària són clarament subòptimes. Cal destacar que menys d'un sis per cent del pacients diabètics i dels no diabètics assoleixen tots els objectius de prevenció secundària al final del període de seguiment. A més, hem apreciat com la falta de determinació (assessorament inadequat)

del cLDL i el cHDL s'associa amb un pronòstic desfavorable a llarg termini després d'un IAMEST. Tot i que en la nostra sèrie no hem pogut demostrar l'impacte pronòstic d'un control inadequat dels factors de risc cardiovascular, l'eficàcia de les estratègies de prevenció secundària després d'un IAMEST han quedat àmpliament demostrades en molts treballs³⁹⁻⁴⁴. Això suggereix que un control inadequat dels factors de risc cardiovascular convencionals podria limitar el benefici pronòstic de les estratègies de reperfusió, com l'intervencionisme percutani coronari urgent^{29,35,37}. Així i confirmant les dades del EUROASPIRE IV⁴⁸, cal unir més esforços per millorar el compliment de les mesures de prevenció secundària després d'un IAMEST donat que això tindria un impacte positiu en el pronòstic cardiovascular a llarg termini d'aquests pacients.

El nostre treball mostra com l'aplicació de les taules de planificació terapèutica hipolipemiant de *Masana et al.* s'associen a la consecució de l'objectiu de nivells de cLDL < 70 mg/dL definits en les actuals guies de pràctica clínica ($p < 0,001$). Tot i això, aquestes recomanacions només s'apliquen a un 60% dels pacients després de patir una SCA, i això té un impacte negatiu en la consecució de l'objectiu de cLDL ($p < 0,001$). Els nostres resultats suggereixen la importància de planificar la teràpia hipolipemiant ja de forma immediata després d'una SCA i, en aquest context, pensem que l'aplicació de les taules de *Masana* ajuda de forma significativa a la consecució d'aquest crucial objectiu terapèutic.

En la nostra sèrie, el codi IAM va tenir un gran impacte en la taxa de reperfusió i en el mètode de reperfusió. La teràpia de reperfusió es va realitzar en un 90% dels pacients, xifra major que la descrita en altres registres nacionals²² i similar a la descrita a països europeus amb una gran experiència en la reperfusió en la fase aguda de l'IAMEST com la República Txeca⁶⁶.

A més, vam apreciar un canvi en l'estratègia de reperfusió que fou bàsicament mitjançant angioplàstia en el període post-Codi IAM, similar també al que va ocórrer en el registre de la República Txeca⁶⁶. L'estratègia de reperfusió és un dels factors més rellevants per millorar

el pronòstic de l'IAM, però el temps fins a la reperfusió també n'és un factor important⁶⁷. En el nostre estudi reportem un important increment en la taxa de reperfusió i en l'ús de l'ICP primari respecte la fibrinòlisi amb un lleuger increment en el temps entre el dolor i la reperfusió (21 minuts). El temps global de isquèmia en el nostre estudi és similar⁶⁶ o inclús millor⁶⁸ al descrit en altres països europeus. Tot i que alguns registres han confirmat el benefici de minimitzar el temps total de isquèmia per millorar el pronòstic intrahospitalari i a llarg termini⁶⁷, altres estudis recents han mostrat que petites variacions en el temps de isquèmia no són suficients per modificar el pronòstic intrahospitalari de l'IAMEST⁶⁹.

La implementació d'una xarxa de reperfusió es va associar amb un descens de la mortalitat intrahospitalària, essent menor que la trobada en la majoria de països europeus⁷⁰. La mortalitat a 30 dies fou del 4,6%, xifra lleugerament inferior a la observada en altres registres nacionals i internacionals en l'era de l'intervencionisme coronari percutani^{37,66,71-74}. Dades d'un sol centre a Catalunya sobre la mortalitat a 30 dies l'any posterior a la implementació del codi IAM mostren mortalitat a 30 dies del 5,3%⁷⁵. Aquesta taxa també és la referida per un treball que mostra dades del registre multicèntric del codi IAM a Catalunya durant els anys 2010-2012. Tot i que en aquest treball només es van analitzar els pacients que havien consultat en menys de 120 minuts des de l'inici del símptomes⁷⁶, els temps globals de isquèmia (172 minuts) dels pacients en els quals es va realitzar angioplàstia primària són molt similars als observats al nostre treball (186 minuts).

En intentar identificar les variables que explicaven aquest descens de la mortalitat intrahospitalària, la teràpia de reperfusió no en va ser el factor principal. L'ús del tractament farmacològic basat en l'evidència podria ser un factor determinant pel descens de la mortalitat intrahospitalària tal i com s'ha reportat en altres registres de IAMEST²². Resultats de l'estudi MITRA⁷⁷ realitzat a Alemanya va mostrar com els pacients tractats a hospitals universitaris amb angioplàstia primària rebien amb més freqüència IECA, betablocadors i resta de tractament mèdic òptim i com això podria contribuir a les millores apreciades en la mortalitat més que no pas al resultat directe de l'intervencionisme coronari percutani.

En la nostra sèrie, l'ús d'AAS, betabloCADORS, IECA i estatines es va incrementar al llarg del temps i es podria considerar com a mínim tan òptim com el descrit a l'estudi Courage⁷⁸. En aquest treball, el tractament mèdic òptim va provar un benefici similar al tractament mèdic respecte l'angioplàstia en els pacients amb cardiopatia isquèmica estable.

Tant la introducció del tractament mèdic en el model multivariat (model 5 i 6; **Taula 4**) com el descens en el benefici observat en el període post-Codi IAM impliquen que el tractament mèdic òptim podria ser un dels principals factors associats al descens de la mortalitat en el període post-Codi IAM. Aquest fet suggereix que el tractament mèdic òptim podria ser tan rellevant com l'increment en la taxa de reperfusió i en l'estratègia de reperfusió mitjançant ICP primari.

Pel que fa a la mortalitat a llarg termini, no es van trobar diferències en la taxa de mortalitat a dos anys dels supervivents de la fase aguda de l'IAMEST entre ambdós períodes (abans i després de la implementació del codi IAM), essent la mortalitat a dos anys de la nostra sèrie similar a la mortalitat a un any referida en publicacions recents⁷⁹. De fet, els diferents treballs publicats sobre l'impacte de la fibrinòlisi en la mortalitat dels pacients amb IAMEST va mostrar reduccions significatives de la mortalitat a 30 dies que va passar de ser del 13% al 8%. Aquest benefici en la mortalitat a curt termini es va mantenir al llarg del temps, però el major benefici provenia de la reducció de la mortalitat als 30 dies^{80,81}. El benefici de l'intervencionisme respecte la fibrinòlisi fora de la fase aguda sembla estar més en relació a una menor taxa de reinfart i de noves revascularitzacions més que no pas a la prevenció de morts cardiovasculars^{30,82} tot i que trobem dades discordants en els treballs publicats²⁹. La reducció de la mortalitat a llarg termini podria estar més en relació al control dels factors de risc cardiovasculars i l'ús de tractaments mèdics basat en l'evidència⁸³, especialment en pacients d'alt risc⁸⁴.

Desafortunadament, només tenim informació relacionada amb l'estat vital però desconexem la causa de la defunció. Tot i això, la principal causa de mort durant el primer any

després d'un infart està bàsicament relacionada a esdeveniments cardiovasculars, tal i com es pot veure en registres recents i en treballs radomitats ^{79,85}.

Pel que fa a la morbiditat cardiovascular, un 9,9% del supervivents a 6 mesos reingressen per causa cardiovascular, percentatge que (tot i ser baixos) són millorables i estan en la línia de registres nacionals previs en què l'accés a l'intervencionisme coronari percutani urgent encara no era majoritari ^{21,22}. Com es podria esperar, els pacients que presenten un reingrés cardiovascular o moren per qualsevol causa durant el seguiment eren més grans, tenien una major prevalença de hipertensió arterial, anèmia, van tenir una classificació més alta de la classe Killip i tenien una FEVE més baixa. Tots aquests factors llevat de l'edat romanen com predictors robustos d'un mal desenllaç després d'un IAMEST.

Control dels factors de risc en pacients després d'una SCAEST

Cal destacar, que una sisena part de la nostra població no tenien una analítica després d'un IAMEST i una tercera part dels diabètics no tenien una determinació d'hemoglobina glicosilada en el seguiment després d'un esdeveniment coronari agut. Això posa de manifest la importància de la planificació i sistemàtica en el control de les mesures de prevenció secundària en aquests pacients. L'educació del pacient i la consciència del metge d'aquest problema serien un dels elements que podria aplicar-se per disminuir aquests resultats tan pobres en prevenció secundària ⁸⁶.

Registres multicèntrics europeus realitzats les últimes dues dècades en pacients amb cardiopatia isquèmica estable mostren que només la meitat dels pacients tenen la pressió arterial controlada tot i una alta prescripció de IECA i betablocadors ^{48,87}. Aquests resultats són comparables amb les nostres observacions, amb només un 62% dels pacients amb la pressió arterial controlada i un 20% dels pacients en els que no s'ha determinat/avaluat la pressió arterial en el seguiment. Tot i que hi ha hagut un descens significatiu en els valors de la pressió arterial sistòlica durant el seguiment, aquesta troballa cal analitzar-la amb precaució. Les xifres de pressió arterial inicial durant una síndrome coronària aguda no

tenen per què ser representatius de la pressió arterial basal del pacient. De fet, el valor pronòstic de l'elevació de la pressió arterial a l'ingrés per un esdeveniment coronari agut és controvertit⁸⁸⁻⁹¹.

El mal control metabòlic en els pacients diabètics està en la línia d'observacions prèvies reportades en sèries de pacients diabètics⁹² que han requerit revascularització miocardiàica quirúrgica o bé percutània, amb aproximadament la meitat dels pacients amb un assessorament o control inadequat del valors de Hemoglobina glicosilada en el seguiment.

L'abandonament de l'hàbit tabàquic s'associa a millors taxes de supervivència^{39,93}. El nostre estudi confirma una percentatge inacceptable de pacients que segueixen fumant després d'un IAM, suggerint que es necessiten més estratègies de consell i suport per la discontinuació de l'hàbit tabàquic.

Segons les guies europees actuals de prevenció secundària i de la síndrome coronària aguda, l'objectiu actual en dislipèmia és la reducció del cLDL per sota de 70 mg/dL o bé una reducció del 50% respecte els valors basals^{35,38}. En el nostre estudi, tot i una alta prescripció d'estatines durant el seguiment, només una tercera part dels pacients que van patir un IAMEST van assolir els nivells objectius a l'anàlítica realitzada a l'any del seguiment. Estudis fets en pacients amb cardiopatia isquèmica estable com l'EUROASPIRE IV (fet en diferents països europeus) i l'ADVANCE tampoc mostren resultats més encoratjadors^{48,94}.

Control de la dislipèmia i utilitat de les taules de *Masana* en prevenció secundària

Pel que fa al control de la dislipèmia després d'una síndrome coronària aguda i tal i com hem esmentat prèviament, té rellevància no només l'objectiu terapèutic, sinó també la ràpida consecució dels nivells de cLDL després de l'esdeveniment coronari agut⁵²⁻⁵⁴. En el nostre estudi, després d'una SCA, menys de la meitat dels pacients (45%) van assolir concentracions de cLDL < 70 mg/dL en la primera anàlítica de seguiment. Tot i ser baixes, aquestes taxes de control de la dislipèmia son inclús millors que les referides en estudis previs⁴⁶⁻⁴⁹ i estan

en concordança amb registres més actuals realitzats a Espanya com l'estudi LIPICERES⁹⁵. Aquesta baixa consecució de l'objectiu terapèutic es produeix amb una alta prescripció d'estatines d'alta potència tal i com recomanen les guies de pràctica clínica de la SCA^{35,38}. Així, l'ús d'estatines d'alta potència recomanat per les guies de pràctica clínica no sembla ser una estratègia suficient per assolir l'objectiu de cLDL. La publicació de l'estudi IMPROVE-IT⁴⁶ va aportar la recomanació de l'addició d'ezetimiba en aquells pacients amb cLDL > 70 mg/dL sota l'ús d'una estatina d'alta potència a la dosi màxima tolerada. En el nostre treball, només el 9% dels pacients duïen teràpia combinada amb ezetimiba. Altres autors com⁵⁴⁻⁵⁶ *Masana et al.* suggereixen l'ús precoç de teràpia combinada per així incrementar la consecució de l'objectiu terapèutic, disminuir el número d'efectes secundaris d'altres dosi d'estatines i afavorir l'adherència terapèutica⁹⁶. La planificació de la teràpia hipolipemiant mitjançant l'ús de les taules de *Masana* evita la infradosificació inicial d'estatines i valora, ja des de l'inici la necessitat de tractament coadjuvant amb ezetimiba el que afavoreix la ràpida consecució de l'objectiu terapèutic.

En el nostre model de regressió logística, el gènere masculí (OR = 4,071, $p < 0,001$), l'absència de dislipèmia prèvia (OR = 2,56, $p < 0,001$) i la planificació del tractament hipolipemiant segons les taules de planificació terapèutica de *Masana* (OR = 2,629; $p = 0,007$) varen resultar factors predictors de la consecució de l'objectiu terapèutic de cLDL < 70 mg/dL als 122 [66-184] dies després d'una SCA.

La major consecució dels nivells objectius de cLDL en el gènere masculí ha estat replicat en nombrosos estudis⁹⁷⁻¹⁰². El menor ús d'estatines, l'ús d'estatines de menor potència, una possible menor resposta a les estatines i una major intolerància a les mateixes a les dones són les plausibles justificacions d'aquestes diferències entre sexes. En el nostre estudi, si bé vam documentar una major prescripció d'atorvastatina en els homes ($p = 0,016$), no vam apreciar diferències significatives en relació a la potència del tractament hipolipemiant ($p = 0,285$).

L'absència de dislipèmia prèvia a l'ingrés per SCA cal també que sigui analitzada. És important recalcar que els pacients amb diagnòstic previ de dislipèmia partien de concentracions basals majors de cLDL i, en la majoria dels casos, ja rebien tractament amb estatines, motiu pel qual conformen un subgrup de pacients en els quals aconseguir l'objectiu terapèutic de control del cLDL és particularment difícil.

Finalment, la prescripció hipolipemiant guiada per les taules de planificació terapèutica descrita per *Masana* es va associar a una major taxa de consecució de l'objectiu terapèutic. Aquest és el primer estudi que analitza la utilitat de aquestes taules específicament en pacients en prevenció secundària.

Les nostres troballes ens haurien de fer reconsiderar l'actitud i tractament dels pacients amb IAMEST: mentre la implementació de xarxes assistencials de reperfusió (com el codi IAM) han millorat el maneig agut de l'IAMEST, el potencial benefici en el pronòstic d'aquests pacients podria estar interferit per una implementació inadequada de les mesures de prevenció secundàries. En vista als nostres resultats, considerem que s'haurien de fer més esforços per promoure l'abandonament de l'hàbit tabàquic, el control de la pressió arterial, una realització sistemàtica i planificada d'anàlitiqües sanguínies i un esforç intensiu per mantenir el cLDL, la hemoglobina glicosilada i la pressió arterial dins dels rangs terapèutics. Pel que fa al control de la dislipèmia, el nostre treball confirma l'eficàcia de l'ús d'eines clíniques com les taules de planificació terapèutica de *Masana* per adequar el tractament hipolipemiant més eficaç en els pacients amb SCA per assolir de forma ràpida l'objectiu terapèutic cLDL.



Conclusions finals



- 1.** La implementació del codi IAM universalitza l'accés a la teràpia de reperfusió en la SCAEST, incrementant la taxa de reperfusió i l'estratègia de reperfusió cap a un ús majoritari de l'intervencionisme coronari percutani. La mortalitat intrahospitalària dels pacients amb IAMEST ha anat reduint-se els últims 11 anys, probablement per la teràpia de reperfusió i també, per la optimització del tractament mèdic basat en l'evidència. Els nostres resultats emfatitzen la importància del tractament mèdic òptim. L'establiment d'una xarxa de reperfusió com el codi IAM no és suficient per reduir la mortalitat a llarg termini dels pacients amb IAMEST.
- 2.** Les estratègies de prevenció secundària després d'un IAMEST estan encara molt lluny de ser òptimes i això pot estar contrapesant el benefici pronòstic d'aquesta teràpia a llarg termini. Cal fer més esforços per millorar l'assessorament i el control dels factors de risc cardiovascular en els pacients amb SCAEST en el seguiment.
- 3.** Pel que fa al control de la dislipèmia després d'una SCA, la utilització d'estatines d'alta potència tal i com recomanen les guies de pràctica clínica no sembla una estratègia suficient per assolir l'objectiu terapèutic del cLDL. L'ús de les taules de *Masana et al.* per guiar la prescripció del tractament hipolipemiant a l'alta dels pacients amb una SCA facilita l'assoliment de l'objectiu terapèutic de cLDL < 70 mg/dL.



Línies de futur



Aquesta tesi doctoral està elaborada a partir de resultats d'un sol centre hospitalari. En primer lloc i pel que fa a la mortalitat intrahospitalària i a llarg termini caldria observar i validar aquests resultats amb el registre multicèntric del codi IAM de Catalunya. Caldria també avaluar si tal i com hem apreciat als nostres treballs, el codi IAM ha millorat la mortalitat intrahospitalària però no la mortalitat a llarg termini. Per a això, es podria comparar els resultats globals del codi IAM amb cohorts prèvies o bé amb cohorts d'altres regions d'Espanya on no es disposi de xarxes de reperfusió mecànica.

En segon lloc, de confirmar el descens de la mortalitat a 30 dies després de la implementació del codi IAM, es podria analitzar quina part del benefici pronòstic ha estat degut a la universalització de l'accés a les teràpies de reperfusió, sobretot, mitjançant angioplàstia primària, o bé a altres factors com millores en els tractaments mèdics, millor control dels factors de risc cardiovascular...

En tercer lloc, la universalització de l'intervencionisme coronari percutani s'associa a augments del temps de isquèmia i en alguns treballs això s'ha correlacionat amb un pitjor pronòstic. Per això caldria valorar els retards actuals en el sistema codi IAM i instaurar sistemes de millores de circuits assistencials tant a nivell autonòmic com a nivell intern de cada centre.

D'altra banda, el resultat d'aquesta tesi mostra com les estratègies de prevenció secundària són subòptimes després d'un SCAEST després de la implementació del Codi IAM tal i com mostren també altres registres europeus en pacients en prevenció secundària com l'EUROASPIRE IV. La falta de potència estadística i el temps de seguiment insuficient no ha permès correlacionar el mal control dels factors de risc cardiovascular amb la morbimortalitat a mig-llarg termini. Si s'incloués tota la població del codi IAM i es perllongués el temps de seguiment probablement es podria correlacionar emfatitzant de nou la importància de les mesures de prevenció secundària en aquests pacients.

En últim lloc, el tercer treball d'aquesta tesi mostra com l'ús d'eines específiques de fàcil aplicabilitat clínica millora l'assoliment dels objectius terapèutics recomanats per les guies de pràctica clínica. Així, caldria investigar noves metodologies per millorar l'assoliment de les estratègies de prevenció secundària i instaurar programes específics per millorar el control dels factors de risc cardiovascular i optimitzar el tractament mèdic en els pacients amb SCA.



Publicaciones



***In-hospital prognosis and long term mortality of STEMI in a reperfusion network.
“Head to head” analisis: invasive reperfusion vs optical medical therapy.***

García-García C, Ribas N, Recasens LL, Meroño O, Subirana I, Fernández A, Pérez A, Miranda F, Tizón-Marcos H, Martí-Almor J, Bruguera J, Elosua R

BMC Cardiovascular Disorders (2017) 17:139 / ISSN: 1471-2261. Factor d'impacte 2017: 1,812.

RESUM:

L'objectiu d'aquest estudi és avaluar els canvi en la mortalitat intrahospitalària i a llarg termini abans i després de la instauració d'una xarxa de reperfusió com el codi IAM i comparar el benefici de la reperfusió mecànica envers el tractament mèdic òptim en la SCAEST abans i després de la implementació d'una xarxa autonòmica de reperfusió (codi IAM) que prioritza la reperfusió mecànica en els pacients amb SCAEST.

Es van incloure 1268 pacients amb SCAEST que varen ingressar entre Gener del 2002 i desembre del 2013. Els pacients es van classificar en dos grups: Pre-codi IAM (Gener de 2002-Juny 2009, n = 670) i Post-codi IAM (Juliol 2009-Desembre 2013, n = 598). Es va avaluar el pronòstic intrahospitalari i a llarg termini en ambdós grups.

La xara de reperfusió (codi IAM) va augmentar el percentatge de reperfusió (89.2% vs 64.4%, $p < 0.001$) mitjançant sobretot l'angioplàstia primària (99.0% vs 43.9%, $p < 0.001$). En l'anàlisi univariada, la mortalitat intrahospitalària va ser significativament més baixa en l'era post-Codi IAM (2.51% vs. 7.16%, $p < 0.001$). Respecte la mortalitat intrahospitalària es va apreciar un descens progressiu de la mortalitat al llarg del temps i per aquest motiu es va incloure aquesta tendència en el model. Després d'una anàlisi multivariada ajustada incloent l'edat, el gènere, les comorbiditats i el tractament de reperfusió es va apreciar una tendència a un descens de la mortalitat intrahospitalària en l'era post-Codi IAM (Post-Codi IAM: OR 0,50, IC 95% 0,16–1,59, $p = 0,24$) que es va neutralitzar en incorporar al model el tractament mèdic òptim (post codi-IAM: OR 1,14, IC 95% 0,32–4,08, $p = 0,840$). No es van apreciar diferències en la mortalitat a dos anys entre els dos períodes (post-Codi IAM: HR 0.83, IC 95%: 0.55–1.25, $p = 0.37$).


Conclusions: Les xarxes de reperfusió que prioritzen l'angioplàstia primària com el codi IAM incrementen el percentatge de reperfusió. Tot i que la mortalitat intrahospitalària disminueix després de la instauració del codi IAM, la mortalitat a llarg termini roman similar en ambdós períodes (abans i després del codi-IAM). El tractament mèdic òptim pot ser tan important com la reperfusió per disminuir la mortalitat intrahospitalària en una xarxa de reperfusió mecànica.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



In-hospital prognosis and long-term mortality of STEMI in a reperfusion network. “Head to head” analysis: invasive reperfusion vs optimal medical therapy

C. García-García^{1,2,3*} , N. Ribas^{1,4,5}, L. L. Recasens^{1,5}, O. Meroño^{1,5}, I. Subirana^{3,6}, A. Fernández¹, A. Pérez¹, F. Miranda¹, H. Tizón-Marcos^{1,5}, J. Martí-Almor^{1,5}, J. Bruguera^{1,5} and R. Elosua^{4,6}

Abstract

Background: ST Segment Elevation Acute myocardial infarction (STEMI) preferred treatment is culprit artery reperfusion with primary percutaneous coronary intervention (PPCI). We ought to analyze the benefit of early reperfusion vs. optimal medical therapy in STEMI before and after the set-up of a regional STEMI network that prioritizes PPCI.

Methods: Between January 2002 and December 2013, 1268 STEMI patients were consecutively admitted in a University Hospital. Patients were classified in two groups: pre-STEMI Network (January 2002–June 2009; $n = 670$) and post-STEMI network (July 2009–December 2013; $n = 598$). Vital status was available at 2-year follow-up.

Results: The STEMI network increased reperfusion (89.2% vs 64.4%, $p < 0.001$) mainly using PCI (99.0% vs 43.9%, $p < 0.001$). In univariate analysis, in-hospital mortality was significantly lower in the post-STEMI network period (2.51% vs. 7.16%, $p < 0.001$). After multivariate adjustment, including age, sex, comorbidities, severity and reperfusion therapy, a trend to a lower in-hospital mortality was observed (post-Network OR: 0.50, 95% CI: 0.16–1.59, $p = 0.24$); this trend disappeared when optimal medical therapy was included in the model (post-Network OR: 1.14, 95% CI: 0.32–4.08, $p = 0.840$). No differences in 2-year mortality were observed (post-Network HR: 0.83; CI 95%: 0.55–1.25, $p = 0.37$).

Conclusion: A STEMI network with PPCI 24/7 improved reperfusion therapy, resulting in an increase on PPCI. Despite in-hospital mortality decreased with a STEMI network, 2-year mortality remained similar in both periods, pre- and post-Network. Optimal medical therapy could be as important as reperfusion therapy in a STEMI reperfusion network.

Keywords: Reperfusion network, AMI prognosis, Long-term mortality, Optimal medical therapy, Reperfusion therapy

Background

Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is the choice reperfusion therapy for ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) when performed at the right time [1, 2]. Reperfusion networks, which have been defined and established to optimize reperfusion therapy

in STEMI patients [3–5], have achieved a reduction in reperfusion times and an increase in the proportion of patients receiving PPCI [6, 7]. However, the information about short- and long-term prognosis of patients included in a “real life” STEMI network and about the predictors of prognosis in these patients is scarce. The mortality of acute coronary syndromes has been reduced in the last years, and this decrease has been related not only to invasive or revascularization procedures but also to pharmacological treatments [8–11]. In stable coronary artery disease patients, optimal medical therapy (OMT)

* Correspondence: cosmecg7@gmail.com

¹Cardiology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar-IMIM, Barcelona, Spain

²Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

and angioplasty have similar beneficial effects [12–14], but the relative benefits of OMT in STEMI patients compared to those related to reperfusion therapy have not been well established. The aim of our study was: 1) to analyze the STEMI Reperfusion Network on in-hospital prognosis and 2-year mortality and 2) to compare the relative benefits of improving reperfusion therapy vs. optimal medical therapy in a consecutive population of STEMI patients in the last 11 years.

Methods

Study design

This is a prospective hospital register of STEMI patients with a long-term vital status follow up. All STEMI patients aged >18 admitted in the Coronary Care Unit of a University hospital from January 2002 to December 2013 were prospectively and consecutively included. The study was designed and implemented in accordance with Guidelines for Good Clinical Practice and with the ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki. All participants gave their written consent to participate in the study. The study was approved by our institution Ethics Committee, the CEIC-Parc de Salut Mar with reference number 2012/4806/I.

Variables of interest and STEMI management

Demographic variables and comorbidities such as history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, and previous angina were prospectively collected. Clinical characteristics of the event were recorded, including ischemia times, AMI location and complications such as the development of pulmonary edema or cardiogenic shock or the presence of malignant arrhythmias. In addition, information about the management of the acute event, including medical treatments during the hospital stay, reperfusion therapy (including both thrombolysis or PPCI), type of reperfusion therapy (thrombolysis or PPCI) and invasive procedures (coronary angiography, mechanical ventilation), was also collected.

Patients' care followed the current clinical practice guidelines for STEMI patients at the time of the study [15–17], but reperfusion therapy was applied according to the STEMI Code instruction [4] as a regional Reperfusion Network. In our study there was no standard care for patients. All treatments were performed under the physicians' medical criteria depending on clinical patients' situation.

STEMI Reperfusion Network was initiated in Catalonia in June 2009 with the purpose of reaching an optimal reperfusion therapy with PPCI [4]. Before the establishment of the STEMI Network (June 1st, 2009–pre-Network period), PPCI was performed in our hospital in STEMI patients only during working hours;

thrombolytic therapy during on-duty time. After June 2009 (post-Network period), PPCI was the elective reperfusion therapy in STEMI patients. During working hours (8 am–20 pm), PPCI was performed in our hospital and patients first admitted in our hospital during on-duty time were transferred to another PPCI capable centre near our institution. Depending on the period of admission, patients were classified in two groups: pre-Network (January 2002 to May 2009) and post-Network (June 2009 to December 2013).

Events of interest

Events of interest were defined as in-hospital and 2-year mortality. In order to identify long-term fatal cases, we accessed the National Death Registry. This is an exhaustive and mandatory official database which collects individual data of all the deceased in Spain from 1987 up to now. This database, promoted by the Spanish Health Ministry, provides public institutions (healthcare administrations, research centers) with information regarding vital status and date of death, although it does not indicate the specific cause of death. We linked our data with the National Death Registry. We assumed that study participants who did not appear in this registry were alive at the end of the follow-up.

Statistical analysis

In the comparison of study groups (pre and post-Code), analysis of variance or Kruskal-Wallis test were used for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. Unconditional logistical regression and Cox regression were used to determine the association between comorbidities, reperfusion therapy and in-hospital or long-term mortality, with adjustment to the identified confusing variables. We tested the interaction between the use of reperfusion therapy, medical therapy and period of admission in order to evaluate in-hospital prognosis as well as after 2 years. *P* values lower than 0.05 were considered statistically significant.

In order to evaluate a mortality time trend along the period, day of admission was also incorporated in the Cox regression model as a spline term to accommodate a possible non-linear effect.

Results

The study included 1268 consecutive STEMI patients. These patients were classified in two groups: pre-Code (*n* = 670) and post-Code (*n* = 598). The patients' demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. The proportion of smokers and peripheral artery disease was higher in the post-Network period whereas the proportion of diabetes mellitus was higher in the pre-Network period.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients included in the study according to the two periods analyzed

	Pre-network N = 670	Post-network N = 598	P value
Age* (SD)	62.6 (13.6)	63.6 (13.1)	0.189
Men	76.1%	75.7%	0.929
Smoker	41.0%	48.0%	0.029
Hypertension	51.9%	57.3%	0.062
Dyslipidaemia	47.4%	50.7%	0.267
Diabetes mellitus	26.9%	23.9%	0.001
Peripheral vascular disease	4.9%	8.6%	0.013
Family history of CAD	11.2%	10.8%	0.789
Previous AMI	10.7%	11.2%	0.865
Killip III-IV at admission	10.3%	8.3%	0.075

SD standard deviation, AMI acute myocardial infarction, CAD coronary artery disease

STEMI management

Reperfusion therapy increased in the post-Network period (89.2% vs. 64.4%). Among those treated with reperfusion there was an important increase in the use of PPCI (99% in the post-Network vs. 43.9% in the pre-Network period) with a subsequent decrease in the use of thrombolytics (1% vs. 56.1%). The changes in the reperfusion therapy strategy were associated with a slight increase in the ischemia time: median time from pain onset to reperfusion performance was 165 min (105–325 min) vs. 186 min (130–284 min) in pre- and post-Network periods respectively, $p < 0.001$. There were no changes in time from pain onset to monitoring: pre-Code 130 (60–258 min) vs. post-Network 90 (45–201 min), $p = 0.254$.

Medical therapy and procedures during hospital stay are shown in Table 2. There was an important increase in the use of evidence-based drugs such as statins, beta-blockers or angiotensin converting enzyme inhibitors. Above all, an increase in the use of dual antiplatelet therapy (clopidogrel and the new adenosine phosphate inhibitors), which could be associated to the extended use of PPCI in the post-Network period, was also observed. Although comprehensive data about length of dual antiplatelet therapy were not available for all patients, European Society of Cardiology STEMI guidelines recommendation about length of antiplatelet therapy (1) were systematic followed in all patients. Dual antiplatelet therapy (aspirin plus clopidogrel, ticagrelor or prasugrel) were prescribed during 1 year in all patients (either bare metal or drug eluting stents). After the first year, aspirin was the only antiplatelet therapy in treatment.

In-hospital prognosis

In-hospital prognosis and complications are shown in Table 3. There was a reduction in complete atrioventricular block and a non significant trend to a lower Killip

Table 2 Medical therapy and procedures used in the two periods

Drugs	Pre-network N = 670	Post-network N = 598	P value
Aspirin	96.6%	99.3%	0.001
Clopidogrel	54.3%	79.9%	<0.001
Ticagrelor	—	27.9%	—
Prasugrel	—	3.3%	—
GP IIb/IIIa Inhibitors	16.1%	13.1%	0.252
Heparin	82.1%	93.9%	<0.001
Betablockers	69.3%	81.2%	<0.001
Statins	89.7%	98.0%	<0.001
ACE inhibitors	70.1%	77.8%	0.003
Nitroglycerin	40.6%	37.2%	0.241
Eplerenone	—	17.9%	—
Mechanical ventilation	8.5%	8.0%	0.870
Echocardiogram	40.3%	56.0%	<0.001
Coronary angiography	55.2%	99.5%	<0.001
IABP	4.8%	4.1%	0.680
Swan-Ganz catheter	7.8%	5.1%	0.080
Reperfusion	64.4%	89.2%	<0.001
PPCI	43.9%	99.0%	<0.001
Thrombolysis	56.1%	1.0%	<0.001

ACE angiotensin converting enzyme, IABP intra-aortic balloon pump, PPCI primary percutaneous coronary intervention

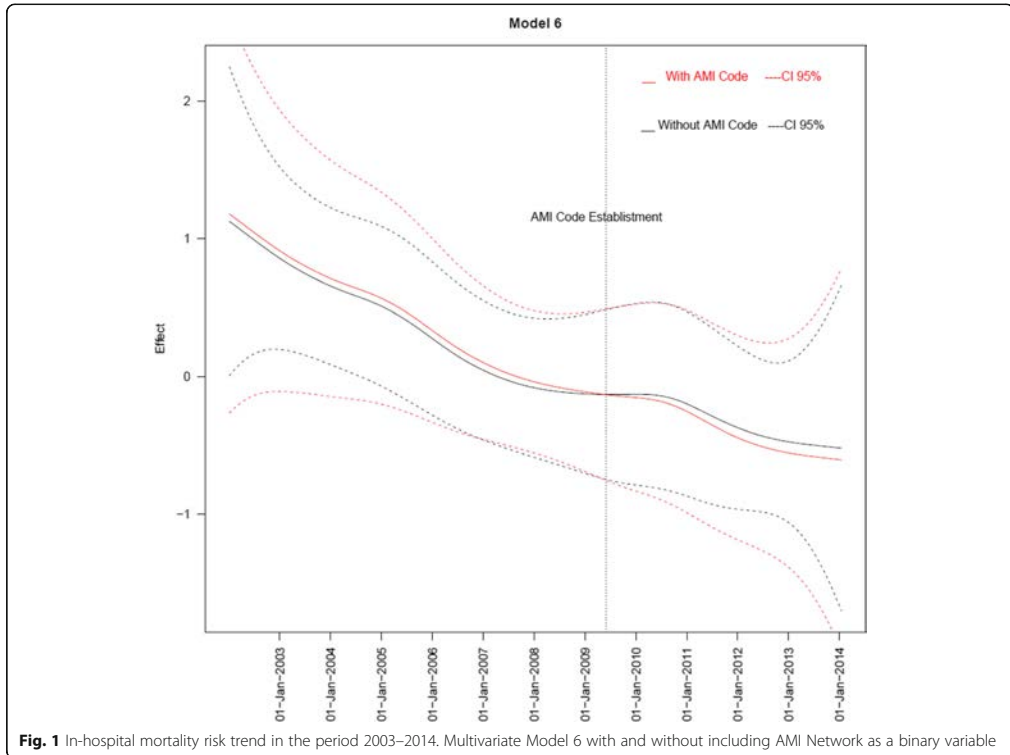
grade III-IV in the post-Network period. An important decrease in in-hospital mortality (65%) was observed in the post-Network period (2.51% vs. 7.16%, $p < 0.001$).

However, a significant decrease trend in in-hospital mortality was observed in the period analyzed (Fig. 1). Therefore, in order to analyze the effect of the reperfusion network on in-hospital mortality and the potential variables that could be involved in this effect, we included this mortality decreasing trend in the multivariate models. We observed a trend towards a decrease in in-

Table 3 In-hospital complications and prognosis in the two periods analyzed

	Pre-network N = 670	Post-network N = 598	P value
Reinfarction	2.5%	1.5%	0.450
Ventricular fibrillation	4.5%	5.8%	0.327
Complete AV block	8.7%	5.5%	0.040
Flutter/Atrial fibrillation	6.3%	4.5%	0.211
Septal rupture	1.2%	0.7%	0.501
Papillar muscle rupture	0.7%	0.5%	0.729
Free wall rupture	0.7%	0.7%	1.000
Killip -Maximum, III-IV	13.7%	11.6%	0.349
In-hospital mortality	7.16%	2.51%	<0.001

AV atrio-ventricular



hospital mortality in the post-Network period compared to the pre-Network period even when the model was adjusted by age, sex (Model 1), comorbidities (Model 2), severity (Model 3) and reperfusion (Model 4) with ORs ranged between 0.45 and 0.59 (Table 4). Noteworthy, when the model was further adjusted by optimal medical therapy (aspirin, statins, beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors), the benefit of the post-Network period disappeared totally (Table 4).

Long-term mortality

There was no difference in 2-year mortality among acute phase survivors between the two analyzed periods (10% pre-Network vs. 8.5% post-Network, $p = 0.467$). Kaplan Maier curves with cumulative 2-year mortality rates are shown in Fig. 2.

Discussion

We analyzed the impact of the establishment of a reperfusion network, the STEMI Code, on the management and prognosis of STEMI patients in a prospective and consecutive hospital registry. In the post-Network

period, reperfusion therapy was performed in almost 90% of STEMI patients, a significant increase compared to the pre-Network period, mainly due to an increase in the practice of PPCI. Furthermore, an important improvement in evidence-based medical treatment use (antiplatelet therapy, statins, beta-blockers or angiotensin converting enzyme inhibitors) was observed in the post-Network period. In-hospital mortality decreased after the establishment of the STEMI Network. This decrease seems to be mainly related to the optimization of medical treatment rather than to the increase of reperfusion. Two-year mortality was similar in both periods.

Reperfusion therapy and ischemia times

In our series, the STEMI Network had an important impact on the reperfusion therapy rate and strategy. Reperfusion therapy was performed in nearly 90% of all STEMI patients, more than other national registries [18] and similar to the best European countries in STEMI acute phase reperfusion [19] like Czech Republic, a small country with a huge and experienced AMI network. Moreover, we also observed a change in the reperfusion

Table 4 Association between the STEMI-Code period and in-hospital mortality in different multivariate models

	Pre-network N = 670	Post-network N = 598 OR (CI 95%)	P value
Model 1	1	0.45 (0.15; 1.37)	0.160
Model 2	1	0.48 (0.16; 1.49)	0.207
Model 3	1	0.59 (0.18; 1.95)	0.385
Model 4a	1	0.57 (0.16; 1.97)	0.375
Model 4b	1	0.50 (0.16; 1.59)	0.239
Model 5	1	1.19 (0.30; 4.76)	0.805
Model 6	1	1.14 (0.32; 4.08)	0.840

Model 1: Adjusted by age and sex
 Model 2: Model 1 plus hypertension, diabetes and smoke
 Model 3: Model 2 plus Killip grade III-IV at admission
 Model 4a: Model 3 plus reperfusion (including both thrombolysis or PPCI)
 Model 4b: Model 2 plus reperfusion (including both thrombolysis or PPCI)
 Model 5: Model 4a plus medical therapy (Aspirin, beta-blocker, ACE-inhibitors and statins)
 Model 6: Model 2 plus medical therapy (Aspirin, beta-blocker, ACE-inhibitors and statins)

strategy that was almost exclusively based on PPCI in the post-Network period, similar to what occurred in the Czech Republic registry [19].

Reperfusion therapy strategy is one of the most important factors to improve AMI prognosis, but time to reperfusion therapy is a main pillar too [20]. In our study we report an important increase in reperfusion rate and in the use of PPCI instead of thrombolysis, with a slight increase in time from pain onset to reperfusion performance (21 min). Our global ischemia time is similar to that reported in other European countries [21] or better than that reported in other recent studies [19]. Although some registries have confirmed the benefit of minimizing total ischemia time to improve in-hospital and long term prognosis [20], other studies have recently shown that short variations in ischemia time were not enough to modify in-hospital STEMI prognosis [22].

In-hospital mortality

The establishment of the STEMI Network was associated with an in-hospital mortality decrease among the lowest compared to most developed European countries [23]. When we tried to identify the variables which caused that decrease, reperfusion therapy was not the main factor. The use of evidence-based medical therapy could be another potential explanation as has been reported in other recent STEMI registers [18]. The use of aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors and statins in our

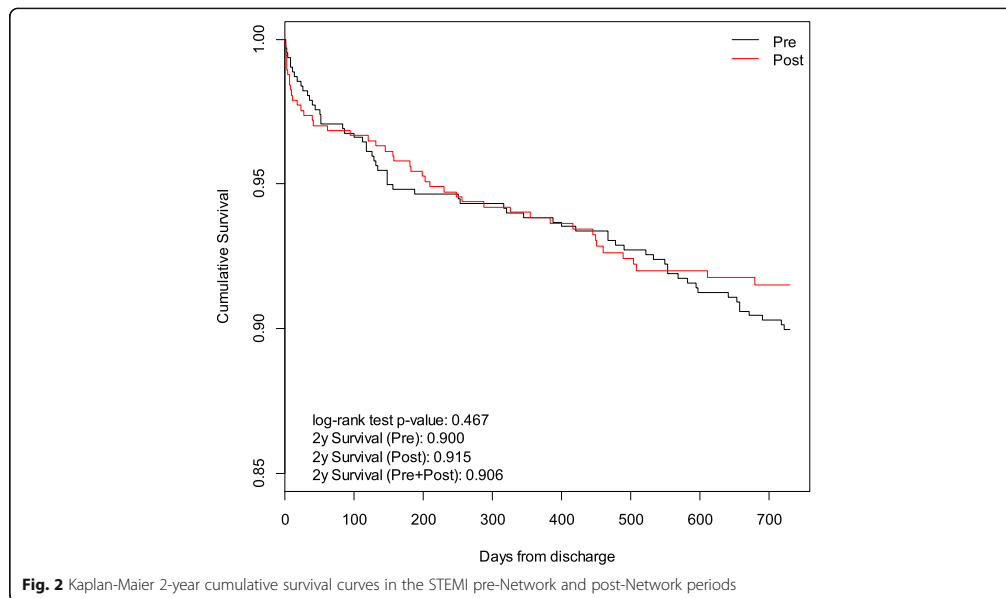


Fig. 2 Kaplan-Meier 2-year cumulative survival curves in the STEMI pre-Network and post-Network periods

series increased and could be considered at least as optimal as those prescribed in the Courage Trial [12], a study that proved a similar benefit of this optimal medical therapy compared to angioplasty in stable patients with angina. Both the introduction of this medical therapy in the multivariate model (model 5 and 6; Table 4) and the decrease of the benefit in the post-Code period imply that optimal medical therapy could be one of the main variables related to the lower mortality of STEMI patients in the post-Code period. This fact suggests that optimal medical therapy could be as important as both the observed reperfusion therapy rate increase and the PPCI reperfusion strategy. These findings need careful validation in bigger observational studies.

Long-term mortality

There were no differences in 2-year mortality rate among survivors to the STEMI acute phase between both periods, although our 2-year mortality is similar to the 1-year mortality rate reported in other recent studies [24]. Unfortunately, we had only information related to the vital status but not to the cause of death in fatal cases. No information about other prognosis variables, such as re-infarction or the need of revascularization was available. However, the main cause of death in the first year after an AMI is mainly related to cardiovascular events, as we can see in recent registries or important randomized studies [24, 25].

On the other hand, the benefits of PPCI vs thrombolytic therapy out of the acute phase could be more related to a lower re-infarction rate or to the need of revascularization than to prevent cardiovascular death. The reduction in long-term mortality could be due to optimal control of cardiovascular risk factors and the use of evidence-based medical therapy [26], especially in high risk patients [27].

Study limitations

This is a single centre register that includes a limited number of patients, which limits the statistical power of the study and the capability to show statistically significant results. However, our results suggest a significant clinical association between the STEMI-Network and lower in-hospital mortality. Although the data come from a single centre and could limit the external validity of the results, the internal validity is guaranteed by the accuracy, homogeneity and consecutiveness of the data collection. Other study limitations are related to the long term follow-up; we had information concerning the discharge treatment but we lack information on long-term compliance to medical therapy and on the type of stent used during PPCI (bare metal or drug eluting stent) that could also be associated with the outcomes of interest of the study.

Conclusions

The STEMI Code network increases reperfusion therapy rate and changes the reperfusion strategy that is mainly based on PPCI. In-hospital mortality of STEMI patients has decreased in the last 11 years probably due to the improvement in reperfusion therapy and evidence-based medical therapy optimization. Even in the setting of STEMI reperfusion networks, our results emphasize the relevance of optimal medical therapy. The establishment of STEMI Code network does not seem to be enough to reduce long-term mortality of STEMI patients.

Abbreviations

OMT: Optimal medical therapy; PPCI: Primary percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-elevation acute myocardial infarction

Acknowledgements

The authors thank Dr. Antoni Bayés-Genis for the support and final review of the manuscript and Montserrat Navarro for the support in proofreading.

Fundings

This work has been produced in the framework of the Doctorate in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona. The study was partially funded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from Dra. NR, but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of NR.

Authors' contributions

CGG: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. NR: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. LR: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. OM: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. IS: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. AP: substantial contributions to conception and design and acquisition of data; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. FM: substantial contributions to conception and design, data analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related

to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. HTM: substantial contributions to conception and design, data analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. JMA: substantial contributions to conception and design, data analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. JB: substantial contributions to conception and design, data analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. RE: substantial contributions to conception and design, data analysis and its interpretation; manuscript drafting; final approval of the version to be published; accountability on all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Authors' information

C. García-García takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study was designed and implemented in accordance with the Guidelines for Good Clinical Practice and with the ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki. All participants gave their written consent to participate in the study. The study was approved by Ethics Committee, the CEIC-Parc de Salut Mar with reference number 2012/4806/1. Our institution, represented by Dr. RE, has the permission to access and link the data with the National Death Registry.

Publisher's Note

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

Author details

¹Cardiology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar-IMIM, Barcelona, Spain. ²Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain. ³CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, Spain. ⁴Ph Program in Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. ⁶IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Cardiovascular Epidemiology and Genetics Group (EGEC), REGICOR Study Group, Barcelona, Spain.

Received: 7 February 2017 Accepted: 18 May 2017

Published online: 26 May 2017

References

1. Steg G, James DK, Atar D, Badano L, Lundqvist C, Borger M, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey D Jr, Chung M, de Lemos J, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary: a report of The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:485–510.
3. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, Gregory T, Solis P. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation*. 2007;116:217–30.
4. Bosch X, Curós A, Argimon JM, Faixadas M, Figueras J, Jiménez JX, et al. Model of primary percutaneous intervention in Catalonia. *Rev Esp Cardiol*. 2011;11:51–60.
5. Huber K, Gersh BJ, Goldstein P, Granger CB, Armstrong PW. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *Eur Heart J*. 2014;35:1526–32.
6. Rodríguez-Leor O, Fernández-Nofreías E, Mauri J, Carrillo X, Salvatella N, Curós A, et al. Integration of a local into a regional primary angioplasty action plan (the Catalan Codi Infart network) reduces time to reperfusion. *Int J Cardiol*. 2013;168:4354–7.
7. Fosbol EL, Granger CB, Jollis JG, Monk L, Lin L, Lytle BL, et al. The impact of a statewide pre-hospital STEMI strategy to bypass hospitals without percutaneous coronary intervention capability on treatment times. *Circulation*. 2013;127:604–12.
8. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388–98.
9. García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, et al. Trends in in-hospital mortality and 6-months outcomes in patients with a first acute myocardial infarction. Change over the last decade. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1136–44.
10. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988–2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988–96.
11. 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;108:1061–7.
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–16.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol*. 2009;104:1–4.
14. Epstein SE, Waksman R, Pichard AD, Kent KM, Panza JA. Percutaneous coronary intervention versus medical therapy in stable coronary artery disease: the unresolved conundrum. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:993–8.
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2002;106:1893–900.
16. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909–45.
17. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117:296–329. Erratum in: *Circulation*. 2008;117:e162.
18. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal SF, Bodi V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:98–106.
19. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M, et al. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol*. 2007;119:212–9.

20. Polańska-Skrzypczyk M, Karcz M, Bekta P, Kępką C, Sielatycki P, Rużyłto W, et al. Total ischaemic time and 9-year outcomes in STEMI patients treated with pPCI. *Int J Cardiol.* 2015;184:184–9.
21. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31:943–57.
22. Menees D, Peterson E, Wanng Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-Balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 2013;369:901–9.
23. Kristensen S, Laut K, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J.* 2014;35:1957–70.
24. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2101–8.
25. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.
26. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2014;7:592–601.
27. Nakatani D, Sakata Y, Suna S. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol.* 2013;111:457–64.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Secondary prevention strategies after an acute ST-segment elevation myocardial infarction in the AMI code era: beyond myocardial mechanical reperfusion.

Ribas N, García-García C, Meroño O, Recasens LL, Pérez-Fernández S, Bazán V, Salvatella N, Martí-Almor J, Bruguera J, Elosua R.

BMC Cardiovascular Disorders (2017) 17:54. ISSN: 1471-2261. Factor d'impacte 2017: 1,812.

RESUM

Els objectius d'aquest treball són: en primer lloc, avaluar el control a llarg termini dels factors de risc cardiovascular després de la instauració d'una xarxa de reperfusió en la SCAEST com el codi IAM a Catalunya que prioritza l'angioplàstia primària com estratègia de reperfusió. I en segon lloc, avaluar l'impacte pronòstic del control subòptim dels factors de risc cardiovascular.

S'inclouen 454 pacients entre juny de 2009 i abril de 2013 afectats per SCAEST després de la instauració del codi IAM. S'analitza el control a llarg termini dels factors de risc cardiovascular així com la morbimortalitat a llarg termini dels pacients que sobreviuen 6 mesos a l'esdeveniment coronari.

423 pacients sobreviuen els primers sis mesos després d'una SCAEST, 87% dels quals són tractats amb angioplàstia primària. Durant una mediana de seguiment de 20 (11-30) mesos, només 263 (62%) tenen un control adequat de la pressió arterial, 123 (29%) tenen el cLDL sota els nivells desitjats, 126/210 (60%) dels fumadors deixen de fumar i 40/112 (36%) dels pacients diabètics tenen la Hemoglobina glicosilada dins els marges de referència. La mortalitat acumulada del supervivents de 6 mesos és de 6,1% i un 10,9% dels pacients reingressen per causa cardiovascular. El control inadequat del cLDL i el cHDL es van associar de forma marginal i significativa amb un pitjor pronòstic.

Conclusions: Mentre que la implementació d'una xarxa de reperfusió com el codi IAM comporta un increment en el tractament de reperfusió, el seu benefici a llarg termini podria estar interferit per un control subòptim dels factors de risc cardiovascular. Cal fer més esforços en les estratègies de prevenció secundària després d'una SCAEST.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Secondary prevention strategies after an acute ST-segment elevation myocardial infarction in the *AMI code* era: beyond myocardial mechanical reperfusion

Núria Ribas^{1,2,3*}, Cosme García-García^{1,4}, Oona Meroño^{1,2}, Lluís Recasens^{1,2}, Silvia Pérez-Fernández^{5,6}, Víctor Bazán¹, Neus Salvatella^{1,2}, Julio Martí-Almor^{1,2}, Jordi Bruguera^{1,2} and Roberto Elosua^{5,6}

Abstract

Background: The *AMI code* is a regional network enhancing a rapid and widespread access to reperfusion therapy (giving priority to primary angioplasty) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). We aimed to assess the long-term control of conventional cardiovascular risk factors after a STEMI among patients included in the *AMI code* registry.

Design and methods: Four hundred and fifty-four patients were prospectively included between June-2009 and April-2013. Clinical characteristics were collected at baseline. The long-term control of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity/mortality was assessed among the 6-months survivors.

Results: A total of 423 patients overcame the first 6 months after the STEMI episode, of whom 370 (87%) underwent reperfusion therapy (363, 98% of them, with primary angioplasty). At 1-year follow-up, only 263 (62%) had adequate blood pressure control, 123 (29%) had LDL-cholesterol within targeted levels, 126/210 (60%) smokers had withdrawn from their habit and 40/112 (36%) diabetic patients had adequate glycosylated hemoglobin levels. During a median follow-up of 20 (11–30) months, cumulative mortality of 6 month-survivors was 6.1%, with 9.9% of hospital cardiovascular readmissions. The lack of assessment of LDL and HDL-cholesterol were significantly associated with higher mortality and cardiovascular readmission rates.

Conclusions: Whereas implementation of the *AMI code* resulted in a widespread access to rapid reperfusion therapy, its long-term therapeutic benefit may be partially counterbalanced by a manifestly suboptimal control of cardiovascular risk factors. Further efforts should be devoted to secondary prevention strategies after STEMI.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, Coronary angioplasty, Secondary prevention, Prognosis, Reperfusion therapy, Cardiovascular risk factors

Background

Case-fatality and long-term mortality after an acute myocardial infarction (AMI) has manifestly decreased over the last decades. Both the use of more effective pharmacological and revascularization strategies account for this decrease [1–4]. However, coronary artery disease

(CAD) continues to be the most determinant cause of mortality in high-income societies [5]. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is one of the main clinical manifestations of CAD, and rapid (<12 h) coronary reperfusion continuous to be the main therapeutic goal to enhance a favorable cardiovascular outcome after the index coronary event. In this scenario, primary percutaneous coronary intervention (PCI) is nowadays preferred over fibrinolysis, especially when the coronary intervention is performed within the first 120 min [6–8].

* Correspondence: 60055@hospitaldelmar.cat

¹Cardiology Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, Spain

²Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Regardless of such rapid therapeutic interventions, the readmission and mortality rates after the index AMI episode are not negligible, with an 8–20% of the patients being readmitted and 10% of them dying within the first year [9–13]. Previous reports have postulated that the suboptimal cardiovascular morbidity and mortality rates after an acute coronary event may be related to an inadequate control of the cardiovascular risk factors (secondary prevention strategies) [14–17]. However, assessment of the long-term degree of implementation and adherence to such secondary prevention strategies in STEMI patients undergoing urgent reperfusion in the era of widespread use of PCI is scarce in the literature [18–21].

In this study, we aimed to assess the long-term control of conventional cardiovascular risk factors in patients presenting with acute STEMI undergoing urgent reperfusion therapy, with urgent PCI designated as the preferred therapeutic strategy. We further analyzed the prognostic impact of an inadequate control of such risk factors.

Methods

Patient population: the AMI code program

A total of 467 consecutive STEMI patients referred to our hospital from June 2009 to April 2013 within the AMI code program were prospectively considered for inclusion. The AMI code program, created in 2009, consists of a regional network developed in Catalonia (Spain) aiming to provide a rapid and widespread access to PCI among patients presenting with an acute STEMI [8]. More precisely, it consists of an integrated assistance network for urgent action that coordinates primary health centers, 'non-PCI-available' hospitals, 'PCI-available' hospitals and mobile emergency assistance units. Upon the diagnosis of STEMI, the AMI code is activated and primary PCI (to be performed in a preliminary designated 'PCI-available' institution) is set up, provided that the time interval between the onset of symptoms and the percutaneous intervention is presumed to be within the therapeutic window. Additionally, the AMI code can be activated for those patients without apparent myocardial reperfusion after pharmacological fibrinolysis (rescue angioplasty). Twenty-four to forty-eight hours after the index STEMI episode, in the absence of acute complications, patients are planned to be discharged to their reference hospital. Patients not established in Catalonia (tourists and displaced) were excluded from the analysis upon a presumably suboptimal follow-up.

The study was designed and implemented in accordance with Guidelines for Good Clinical Practice and with the ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki.

In-hospital data collection

Demographic (age, gender) and clinical characteristics (infarct location, systolic blood pressure, Killip class at

admission and left ventricular ejection fraction), as well as history and control of cardiovascular risk factors (smoking, dyslipidemia, hypertension and diabetes mellitus) and other comorbidities (personal and family history of ischemic cardiomyopathy, chronic kidney disease, anemia) were collected at the time of patient's hospital admission during the index STEMI episode. The lipid profile, glomerular filtration rate and the glycosylated hemoglobin levels were analyzed at baseline. In-hospital morbidity and mortality, the pharmacological therapy administered during admission and the primary PCI procedure findings were also collected.

Clinical follow-up

The clinical follow-up after final hospital discharge was carried out by the primary care physician or through the cardiologist outpatient clinic/primary health center at the reference physician's discretion. After hospital discharge, assessment and control of the cardiovascular risk factors and the patient's clinical outcome were monitored and incorporated into the study database through the Catalonia's regional electronic health recording system, in which the patient's clinical status, the rate of hospital readmissions after the index STEMI event, the pharmacological intake, the laboratory test and radiology results were available for the study purposes. Overall mortality was ensured by means of consultation of the National Death Registry. Heart failure, acute coronary syndrome and stroke were considered cardiovascular readmission. Following previously reported definitions, stroke was considered a cardiovascular condition in the assessment of the clinical outcome after STEMI [22–24]. Direct telephone contact with the patient was allowed in order to fulfill any missing data from the electronic health recording system.

The long-term control of conventional cardiovascular risk factors was exclusively analyzed for those patients who survived at least the first 6 months after the index STEMI episode. By these means, any bias in the results obtained related to a suboptimal risk factor control during the very initial phases after the STEMI would be avoided. A minimum 6-months follow-up period was considered compelling for the surviving study patients in order to enhance a truly long-term assessment of the efficiency of secondary prevention strategies in this population.

Assessment of the adequate implementation secondary prevention strategies (i.e. pharmacological intake, smoking habit withdrawal, blood pressure, glycosylated hemoglobin, triglyceride and cholesterol levels) was performed 12 months after the index STEMI episode. The closest laboratory and blood pressure values were retrieved by means of manual review of the patient's electronic clinical history. A 6 to 18-month timeframe from the STEMI was allowed for the obtainment of such clinical and

laboratory variables, following previously reported methodology [10, 14, 15, 18–20]. As for patients who died between the 6 months and the first year after the STEMI, the latest risk factors assessment before their decease was incorporated into the study database.

Adequate control of cardiovascular risk factors was established, following current guidelines, as follows: blood pressure <140/90 mmHg; smoking abstinence for at least 6 months; total cholesterol of <200 mg/dL, LDL-cholesterol of <70 mg/dL or $\geq 50\%$ lower with respect to baseline values, HDL-cholesterol >40 mg/dL and triglycerides below 150 mg/dL [18–21, 25–28]. Glycosylated hemoglobin levels of <7.5% were pursued among diabetic study patients [18–21, 26].

Our institutional guidelines and recommendations include that all patients should undergo a cardiovascular risk factors assessment during the first year after the index STEMI event and assuming that this information was available in the regional electronic health recording system, a particular risk factor was considered: i) *controlled* when the targeted goal was achieved; ii) *not controlled* when the targeted goal was not achieved; and iii) *not assessed* when no information related to the risk factor was available in the electronic health record system.

A longer follow-up study period (beyond the 12-months study period) was allowed for the assessment of mortality and cardiovascular readmission rates.

Statistical analysis

Results are expressed as absolute and relative frequencies for categorical variables, as means and standard deviations (SD) or, when appropriate, as medians and interquartile ranges (IQR), for continuous variables. Student's *T*-test or Man-Whitney *U* test was used for the comparison of quantitative variables and the chi-squared was used for the comparison of qualitative variables. A multinomial multivariate analysis was carried out in order to identify those clinical variables associated with an adequate control of the cardiovascular risk factors in our population. Finally, in order to assess the influence of risk factors control in the long-term prognosis of our population, a Cox proportional hazard regression model was used. Those variables associated with the outcomes of interest in the univariate analysis (p -value < 0.05) were included in the multivariate models, moreover we also included age, as a

continuous variable, and sex. All analyses were performed using the R statistical package.

Results

Patient population

Out of the 467 STEMI patients consecutively admitted in our Institution upon activation of the *AMI code*, 13 were excluded because they were foreigners/displaced. Of the remaining 454 patients, 433 (95%) survived the first 30 days and 423 (93%) survived the first 6 months, the latter comprising our study population (Fig. 1). The percentage of missing data was null for the main variables of interest (control of cardiovascular risk factors and clinical outcomes in the follow-up) and < 5% for the covariates included in the multivariate analyses.

The clinical and demographic baseline characteristics of the 6-month surviving 423 patients are shown in Table 1. Of note, urgent reperfusion therapy was performed in 370 (87%) patients, in nearly all 363/370 (98%) by means of primary PCI. In the remaining seven patients (2%), fibrinolysis was preferred upon a presumably delayed access to urgent PCI. An excessively delayed time from the onset of symptoms until first medical attendance was the principal reason for reperfusion therapy not being carried out (53 out of the 423 patients not undergoing urgent reperfusion, 13%). The median time between first medical contact and reperfusion was 94 (69–128) minutes. The pharmacological treatment administered during the procedure and the hospital admission, as well as the in-hospital complications are summarized in Additional file 1: Table S1.

Cardiovascular risk factors at 1-year follow-up

Remarkably, ongoing pharmacological secondary prevention strategies was the rule among the study population, with 95% of the patients receiving statins, 90% on acetylsalicylic acid, 86% on beta-blockers and 78% on ACE inhibitors or ARBs at the end of the follow-up period.

Assessment of cardiovascular risk factors at 1-year follow-up is summarized in Fig. 2 and Table 2. Blood pressure and LDL-Cholesterol levels were not assessed in 84 (20%) and 93 (22%) patients, respectively (Fig. 2). Smoking habit withdrawal was not assessed in 41 out of the 201 smokers (20%) included

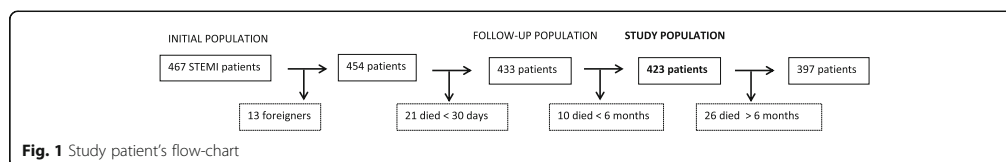


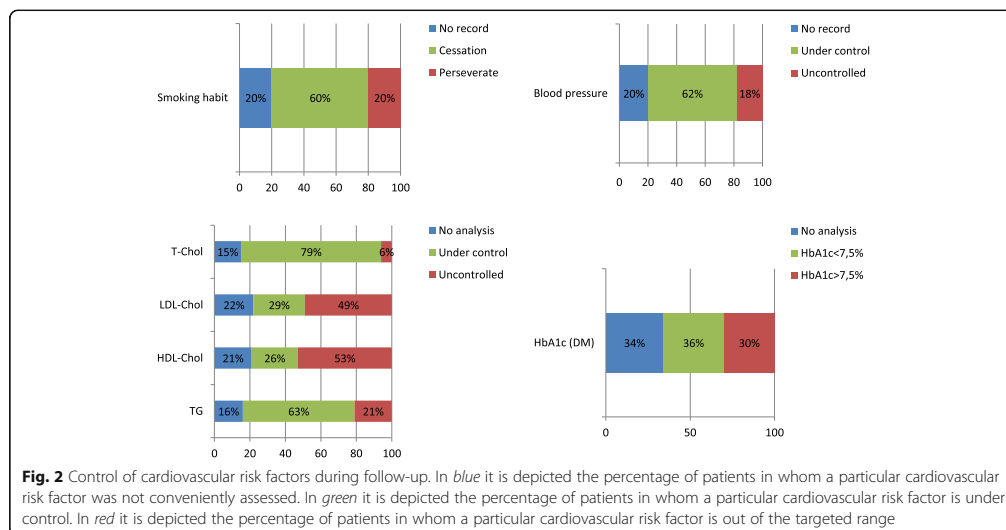
Table 1 Baseline characteristics of the 6-month survivors ST-elevation myocardial infarction patients included in this registry

Patient characteristics	Total (n = 423)	Men (n = 319)	Women (n = 104)	p-value
Age (years)	63 ± 13.1	60.9 ± 12.7	69.2 ± 12.4	<0.001
Current smokers	201 (47.9%)	173 (54.4%)	28 (27.5%)	<0.001
Former smokers (>1 year)	100 (23.8%)	92 (28.9%)	8 (7.8%)	<0.001
Hypertension	235 (55.5%)	165 (51.7%)	70 (67.3%)	<0.001
Dyslipidemia				0.062
Drug treatment	134 (32.5%)	94 (30.3%)	40 (39.2%)	
No drug treatment	73 (17.7%)	62 (20%)	11 (10.8%)	
Diabetes mellitus	112 (26%)	76 (24%)	36 (35%)	0.107
Family history ^a	39 (11%)	29 (10.5%)	10 (12.3%)	0.800
Previous ischemic heart disease	44 (10.4%)	35 (11%)	9 (8.7%)	0.626
Chronic kidney disease	14 (3.4%)	7 (2.3%)	7 (6.9%)	0.052
Anemia	33 (8.2%)	19 (6.3%)	14 (14.1%)	0.023
AMI data				
Systolic blood pressure at admission (mmHg)	130 [114–150]	130 [112–148]	140 [120–164]	0.003
Infarct location				0.713
Anterior	151 (35.7%)	112 (35.1%)	39 (37.5%)	
Inferior	231 (54.6%)	178 (55.8%)	53 (51%)	
Killip class				0.137
I	341 (83.2%)	264 (84.9%)	77 (77.8%)	
II	35 (8.1%)	22 (7.1%)	11 (11.1%)	
III	16 (3.9%)	9 (2.9%)	7 (7.1%)	
IV	21 (4.9%)	16 (5.1%)	4 (4.1%)	
LVEF	52.1 ± 12	52.5 ± 12	51 ± 12	0.283
Blood test at admission	Total (n = 423)	Men (n = 319)	Women (n = 104)	p-value
Hb (gr/dL)	14 ± 1.8	14.4 ± 1.7	12.9 ± 1.7	<0.001
GFR (mL/min/m ²)	60 [60–60]	60 [60–60]	60 [60–60]	0.006
Basal glucose (mg/dL)	111 [98–136]	110 [98–133]	114 [97–148]	0.423
HbA1c (%) (in DM)	7.25 [6.60–8.53]	7.30 [6.60–8.53]	7.10 [6.60–8.08]	0.643
Total Cholesterol (mg/dL)	183 [150–214]	182 [151–212]	188 [150–219]	0.425
LDL-Cholesterol (mg/dL)	112 [84–139]	112 [85–138]	112 [82–142]	0.842
HDL-Cholesterol (mg/dL)	44 [37–53]	42 [36–50]	49 [41–60]	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	120 [88–168]	124 [91–173]	112 [80–159]	0.061

Results are expressed as n (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]. P-value expresses the differences between men and women
 AMI acute myocardial infarction, LVEF left-ventricular ejection fraction, Hb hemoglobin, GFR glomerular filtration rate, HbA1c Glycosylated hemoglobin, LDL low density lipoprotein, HDL high density lipoprotein
^aFamily history: early ischemic heart disease in first-degree relatives

in the study. Finally, in 38 out of the 112 diabetic patients (34%), the glycosylated hemoglobin was not available (Fig. 2). In those patients with a proper assessment of cardiovascular risk factors, a significant descent of total cholesterol (from 184 [179–188] to 155 [151–159] mg/dL, $p < 0.001$), LDL-cholesterol (112 [108–116] to 86 [82–89] mg/dL, $p < 0.001$) and triglycerides levels (from 120 [88–168] to 105 [81–150] mg/dL, $p < 0.001$) was observed. However, only 29% of

patients had their LDL-cholesterol values below the targeted levels 1 year after the STEMI episode (Fig. 2). No significant changes in HDL-cholesterol levels were observed ($p = 0.699$). Nearly two-thirds of patients (263 patients, 62%) had an adequate blood pressure control and a significant descent in systolic blood pressure was observed from hospital admission to 1 year after the STEMI (133 [130–136] to 126 [124–128] mmHg, $p < 0.001$). As for diabetic patients, the glycosylated



hemoglobin levels had significantly decreased as compared to baseline (from 7.9 [7.5–8.3] to 7.75 [7.3–8.2] %, $p = 0.02$), although with only one third of them ($n = 36$) having their glycosylated hemoglobin levels below 7.5% (Fig. 2). Finally, 120 out of the 201 smokers (60%) had given up smoking at the end of the follow-up. Altogether, only 18 out of 311 (5.8%) non-diabetic and 2 out of 112 (1.8%) diabetic patients met all the secondary prevention strategy targets at the end of the 1-year follow-up period.

No clinical variables were associated to an inadequate control of cardiovascular risk factors, with the exception of age, which was associated with a lower probability of inadequate control of HDL-cholesterol (OR = 0.96; 95% CI: 0.94–0.99; $p = 0.005$) and triglycerides (OR = 0.96; 95% CI: 0.93–0.99; $p = 0.003$). Age was also associated with lower probability of smoking habit continuation (OR = 0.93; 95% CI: 0.89–0.98; $p = 0.004$).

Impact of clinical variables and risk factor control on long-term cardiovascular outcome

Differences in baseline clinical characteristics in patients with events versus without events (cardiovascular re-admission or death from any cause) during follow-up are shown in Table 3.

The median follow-up study period was 20 (11–30) months. A total of 26 patients (6.1%) died during follow-up and 42 (9.9%) were readmitted due to cardiovascular causes. Hospital readmission was due to heart failure in 21 patients, due to acute coronary syndrome in 14, and due to stroke in 7. Population who were readmitted or died during follow-up were older, had a higher prevalence of systemic hypertension and anemia, scored higher in the Killip classification and had a lower left ventricular ejection fraction at hospital-discharge (Table 3). In the multivariate analysis, hypertension, Killip class III-IV, anemia and depressed left ventricular

Table 2 Cardiovascular risk factors distribution at the end of the 1-year follow-up period

	Global	Men	Women	<i>p</i> -value
Systolic blood pressure (mmHg)	126 [115–137]	125 [115–136]	130 [116–137]	0.355
Total Cholesterol (mg/dL)	148 [129–175]	146 [127–167]	163 [140–191]	<0.001
LDL-Cholesterol (mg/dL)	80 [65–99]	77 [65–93]	90 [67–112]	0.005
HDL-Cholesterol (mg/dL)	44 [38–52]	44 [36–50]	49 [42–57]	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	105 [81–150]	102 [81–146]	116 [82–158]	0.245
HbA1c (%) (in DM)	7.75 ± 1.84	7.78 ± 1.91	7.68 ± 1.71	0.824

Results are expressed as n (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range]. *P*-value test differences between men and women
 LDL low density lipoprotein, HDL high density lipoprotein, HbA1c glycosylated hemoglobin, DM (diabetes mellitus)

Table 3 Baseline clinical characteristics of patients with versus without events during follow-up

Patient characteristics	Event (n = 61)	No event (n = 362)	p-value
Age (years)	67 ± 15	63 ± 13	0.047
Current smokers	25 (%)	168 (46%)	0.295
Hypertension	44 (72.1%)	186 (51.4%)	0.016
Dyslipidemia	32 (52.5%)	170 (47%)	0.356
Diabetes mellitus	16 (26.2%)	72 (19.9%)	0.273
Family history*	6 (9.8%)	31 (8.6%)	0.946
Chronic kidney disease	3 (4.9%)	11 (3%)	0.448
Anemia	10 (16.4%)	23 (6.4%)	0.018
AMI data ^a	Event (n = 61)	No event (n = 362)	p-value
Infarct location			0.08
Anterior	29 (47.5%)	116 (32%)	
Inferior	28 (45.9%)	196 (54%)	
Killip class			<0.001
I	37 (60.6%)	300 (82.9%)	
II	9 (14.8%)	30 (8.3%)	
III	9 (14.8%)	13 (3.6%)	
IV	6 (9.8%)	19 (5.2%)	
LVEF ^a	46.3 ± 12.6	53.1 ± 11.3	<0.001

Event included cardiovascular readmission (due to heart failure, acute coronary syndrome or stroke) or death from any cause. Results are expressed as n (%) or mean ± standard deviation

^aAMI acute myocardial infarction, LVEF left-ventricular ejection fraction; Family history: early ischemic heart disease in first-degree relatives

ejection fraction were associated with both, mortality and cardiovascular readmissions (Table 4).

Regarding the association between inadequate assessment or control of the conventional cardiovascular risk factors and long-term cardiovascular mortality and readmission rates, the lack of assessment of LDL- cholesterol and HDL-cholesterol were significantly associated with a worse cardiovascular outcome. No other differences were noted for other *not-assessed* or *not controlled* variables (Table 5).

When only considering patients undergoing primary PCI (n = 363) or any reperfusion therapy (n = 370), the long-term adherence to secondary prevention strategies and its clinical impact were neither significantly different.

Discussion

In this study it is demonstrated that the long-term efficiency of conventional secondary prevention strategies after a STEMI episode in the AMI code era (a therapeutic strategy which enhances a rapid and widespread access to urgent PCI) is manifestly suboptimal. Impressively, less than 6% of diabetic or non-diabetic patients met all the secondary prevention strategy targets at the end of the follow-up period.

Table 4 Clinical variables associated with mortality and cardiovascular readmission in multivariate analysis

Mortality	HR [CI 95%]	p-value
Age	1.02 [0.98–1.06]	0.24
Women	0.89 [0.34–2.30]	0.81
Hypertension	3.73 [1.18–11.82]	0.03
Anemia	3.82 [1.47–9.92]	0.03
Killip class III-IV	5.40 [2.05–14.24]	<0.001
LVEF > 45%	0.22 [0.09–0.55]	<0.001
Cardiovascular readmission	HR [CI 95%]	p-value
Age	1.01 [0.98–1.04]	0.42
Women	1.34 [0.70–2.59]	0.38
Hypertension	2.72 [1.26–5.87]	0.01
Anemia	1.39 [0.59–3.29]	0.45
Killip class III-IV	3.56 [1.49–8.49]	<0.001
LVEF > 45%	0.37 [0.20–0.69]	<0.001

LVEF left-ventricular ejection fraction, HR hazard ratio, CI confidence intervals

Additionally, we have noted that an inadequate assessment of the LDL- and HDL-cholesterol levels is significantly associated with a less favorable long-term cardiovascular outcome after STEMI. Although no other prognostic impact of an adequate/inadequate risk factors control was demonstrated in our series, efficacy of secondary prevention strategies after a STEMI episode has been widely proven elsewhere [1–4, 9, 14–20]. It is suggested by this that an inadequate control of conventional cardiovascular risk factors after a STEMI episode may, at least partially, counterbalance the demonstrated prognostic benefits of current myocardial reperfusion strategies, such as urgent PCI [6–8, 10, 13]. Therefore, further efforts

Table 5 Age, sex, hypertension, anemia and Killip adjusted Hazard ratio for mortality or cardiovascular readmission for those patients with no assessed or with no controlled cardiovascular risk factors (respect to patients with controlled risk factors)

		HR [CI 95%]	p-value
Total cholesterol	Not assessed	1.47 [0.74–2.93]	0.28
	Not controlled	0.18 [0.02–1.36]	0.10
LDL-cholesterol	Not assessed	2.57 [1.26–5.24]	0.01
	Not controlled	0.89 [0.44–1.81]	0.76
HDL-cholesterol	Not assessed	2.88 [1.54–5.39]	<0.001
	Not controlled	1.26 [0.61–2.61]	0.53
Triglycerides	Not assessed	1.80 [0.90–3.59]	0.09
	Not controlled	1.12 [0.56–2.21]	0.75
HbA1c	Not assessed	0.80 [0.19–3.31]	0.76
	Not controlled	0.48 [0.90–2.66]	0.40
Blood pressure	Not assessed	1.04 [0.51–2.12]	0.92
	Not controlled	0.58 [0.25–1.32]	0.19
Smoking	Not assessed	0.73 [0.38–1.40]	0.35
	Not controlled	2.05 [0.83–5.05]	0.12

HbA1c glycosylated hemoglobin

should be driven in order to enhance a more adequate accomplishment of all secondary prevention strategies after a STEMI, since these efforts should have a positive impact on the cardiovascular outcome in such patients in the long-term.

Not surprisingly, patients presenting with cardiovascular readmission or death from any cause during follow-up were older and had a higher prevalence of systemic hypertension, anemia, scored higher in Killip class classification and had lower ejection fraction. All of such conventional risk factors except for age still remain as robust predictors of a poorer cardiovascular outcome after a STEMI episode.

Long-term assessment and control of cardiovascular risk factors after STEMI

Notably, around one-sixth of our patient population did not undergo a blood test control after the index STEMI episode, with one third of the diabetic population not having glycosylated hemoglobin determinations. These figures are important and highlight the limitations of the implementation of current secondary prevention strategies among these patients. Patient education and physician awareness of this situation are some of the elements that could be implemented to decrease these poor results [21].

According to the current European clinical practice guidelines of secondary prevention, the current objective for LDL-cholesterol is to achieve a concentration inferior to 70 mg/dL or a reduction greater than 50% from the basal LDL-cholesterol levels [18, 19]. In our study, despite a high prescription rate of statins during follow-up, only one third of our patients reached the targeted levels. The EUROASPIRE IV (carried out in several European centers) and ADVANCE studies were undertaken in patients with stable coronary artery disease, and neither showed encouraging results [25, 26].

Previously reported European multicenter registers carried out over nearly two decades in a population of patients with CAD demonstrated that only half of the patients have their blood pressure under control despite of the high prescription rate of ACE inhibitors and beta blockers [25, 28]. These results are comparable with our observations, with only 62% of the patients having an adequate blood pressure control, besides the 20% percentage of the population with blood pressure control not being adequately assessed. Although a significant decrease in the systolic blood pressure values was established during follow-up as compared to the initial value upon hospital admission for the index STEMI episode ($p < 0.001$), this data has to be analyzed cautiously. The initial blood pressure value registered during an acute coronary event is not necessarily representative of the baseline patient's blood pressure control. Furthermore, the prognostic value

of high systolic blood pressure values at admission in the setting of an acute STEMI remains controversial [29–32].

The observed suboptimal metabolic control of diabetic patients is in the line of previous observations reported in series of diabetic patients undergoing by-pass surgery or PCI, with around one-half of diabetic patients having inadequate and/or insufficient long-term glycosylated hemoglobin levels control [27].

Smoking cessation after STEMI is associated with improved survival rates [14, 33]. Our study confirms an unacceptably high rate of smoking habit continuation, thus suggesting that further counseling strategies pursuing smoking habit withdrawal should be rendered in this setting.

Myocardial invasive reperfusion and prognosis

The implementation of the *AMI code* program has increased the access to urgent myocardial reperfusion to an 87% of STEMI patients, nearly all of them through PCI [8]. This increase in the use of urgent reperfusion strategies is similar to that observed in another national multicenter register, with a reperfusion rate of 85.7% of patients, the difference being that, in the latter, one third of reperfusions were performed by means of fibrinolysis [3].

In our study, the 30-day mortality rate (5%) was similar to that observed in other national and international surveys in the PCI era [10, 34–39]. However, 6.1% of the STEMI 6-months survivors had deceased at the end of the 20-months (median) follow-up period, with an additional 9.9% of cardiovascular readmissions, percentages that (although low) have to be still considered suboptimal and in line with previous national series in which widespread use of urgent PCI was not yet the rule [3].

Our findings should make us reconsider the actual therapeutic yield of urgent myocardial reperfusion strategies in the setting of a STEMI: while the implementation of assistance networks (such as the *AMI code* program) has ameliorated the acute management of STEMI, the potentially beneficial impact of such strategies may be jeopardized by a suboptimal long-term implementation of the secondary prevention strategies. In the view of our results, we believe further efforts devoted to promote the cessation of smoking, periodical blood testing and blood pressure control, and to more intensively maintain LDL-cholesterol, glycosylated hemoglobin and blood pressure below the targeted levels should be undertaken. The importance of an adequate risk factors control has been highlighted also for patients with stable coronary disease, and may be specially manifest among patients with low ejection fraction and (like in our series) with a prior history of myocardial infarction [40].

Study limitations

The lack of association between cardiovascular risk factors control and cardiovascular outcome in our series is probably due to the low total number of cardiovascular events, the relatively short follow-up time and the limited sample size, reducing the statistical power of our analyses. Otherwise, dose of statins and other medication, adherence to prescribed treatment, healthy lifestyles such as diet, physical exercise, and weight control, potentially influencing the clinical outcome after a STEMI episode, were not assessed in our series due to limitations inherent to the use of the regional electronic health recording system. Finally, our single-center study may not be representative of the Spanish/European population of STEMI patients. However, its prospective nature and the consecutive inclusion appear to bestow a representative sample of real life.

Conclusions

Although implementation of the *AMI code* program has resulted in a widespread access to urgent myocardial reperfusion by means of PCI, the secondary prevention strategies after a STEMI episode are still far from being optimal, thus potentially counterbalancing the prognostic benefits of this therapy. Additional efforts to optimize the assessment and control of conventional cardiovascular risk factors should be implemented.

Additional file

Additional file 1: Table S1. Complications and in-hospital treatment. (DOCX 16 kb)

Acknowledgements

This work has been produced in the framework of the Doctorate in Medicine of the *Universitat Autònoma de Barcelona*.

Fundings

This work was supported by grant from Instituto de Salud Carlos III FEDER (Programa HERACLES RD12/0042/0013).

Availability of data and material

All data generated or analyzed during this study is included in this published article and its supplementary information files.

Authors' contributions

All authors made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data. NR, CGG, VB and RE were involved in drafting the manuscript and OM, LLR, SP, NS, JMA and JB revised it critically for important intellectual content. All authors gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study was designed and implemented in accordance with Guidelines for Good Clinical Practice and with the ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki.

All participants gave their written consent to participate in the study.

The study was approved by CEIC-Parc de Salut MAR with reference number 2012/4806/1.

Author details

¹Cardiology Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, Spain. ²Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. ³Medicine Department, Program in Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁴Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. ⁵IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute). Cardiovascular Epidemiology and Genetics Group (EGEC), REGICOR Study Group, Barcelona, Spain. ⁶CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, Spain.

Received: 23 November 2016 Accepted: 3 February 2017

Published online: 07 February 2017

References

- Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suárez MA, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality over a five-year period. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:200–8.
- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803–16.
- Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLEES study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:98–106.
- García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, et al. Trends in In-hospital mortality and six-month outcomes in patients with a first acute myocardial infarction. change over the last decade. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1136–44.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. <http://www.ine.es>. 2014. Accessed 30 Mar 2016
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *JACC*. 2013;61:e78–149.
- Bosch X, Curós A, Argimond JM, Faixedas M, Figueras J, Jiménez FX, et al. Modelo de intervenció coronària percutànea primària en Catalunya. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11:51–60.
- Andrés E, Cordero A, Magán P, Alegría E, León M, Luengo E, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction, an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:414–20.
- Gómez-Hospital JA, Domenico P, Sánchez JC, Ariza A, Homs S, Lorente V, et al. Impact on delay times and characteristics of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the southern metropolitan area of Barcelona after implementation of the infarction code program. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:911–8.
- Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomez MI, Witzensichler B, Guagliumi G, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:543–51.
- Ng VG, Lansky AJ, Meller S, Witzensichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. The prognostic importance of left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:67–77.
- Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:3110–7.
- Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160:939–44.

15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
16. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765–72.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
19. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskiran M, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129:S1–45.
21. Dennis S, Williams A, Taggart J, Newall A, Denney-Wilson E, Zwan N, et al. Which providers can bridge the health literacy gap in lifestyle risk factor modification education: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Fam Pract*. 2012;13:44.
22. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B, et al. Ischemic stroke risk after acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;5, e002590.
23. Mehta SR, Eikelboom JW, Rao-Melacini P, Weitz JI, Anand SS, Pare G, et al. A risk assessment tool incorporating new biomarkers for cardiovascular events in acute coronary syndromes: the organization to assess strategies in ischemic syndromes (OASIS) risk score. *Can J Cardiol*. 2016;32:1332–9.
24. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372:1389–98.
25. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636–48.
26. Borrás X, García-Moll X, Gómez-Doblas JJ, Zapata A, Artigas R, et al. Stable angina in Spain and its impact on quality of life. The AVANCE registry. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:734–41.
27. Mazón-Ramos P, Cordero A, González-Juanatey JR, Bertomeu V, Delgado E, Vitale G, et al. Control of cardiovascular risk factors in revascularized patients with diabetes: a subanalysis of the ICP-bypass study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:115–20.
28. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, for the EUROASPIRE Study Group*. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929–40.
29. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Tan H. Clinical characteristics and short-term outcomes in patients with elevated admission systolic blood pressure after acute ST-elevation myocardial infarction: a population-based study. *BMJ Open*. 2014;4, e005097.
30. Pitsavos C, Panagiotakos D, Zombolos S, Mantas Y, Antonoulas A, Stravopodis P, et al. Systolic blood pressure on admission predicts in-hospital mortality among patients presenting with acute coronary syndromes: the Greek study of acute coronary syndromes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:362–6.
31. Stenestrand U, Wikman M, Fredrikson M, Nyström FH. Association between admission supine systolic blood pressure and 1-year mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute chest pain. *JAMA*. 2010;303:1167–72.
32. Jonas M, Grossman E, Boyko V, Behar S, Hod H, Reicher-Reiss H. Relation of early and one-year outcome after acute myocardial infarction to systemic arterial blood pressure on admission. *Am J Cardiol*. 1999;84:162–5.
33. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2382–7.
34. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, Saura D, Parraga M, Picó F, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary angioplasty on-site compared with treatment following interhospital transfer: short- and long-time clinical outcomes. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:801–10.
35. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Suférate E, Blasco A, Millán I, et al. Primary percutaneous angioplasty. An analysis of reperfusion delays, their determining factors and their prognostic implications. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:15–22.
36. Íñiguez A, Vázquez N, Trillo R, Baz JA, Vázquez JM, Amaro A, et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Galicia. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11:44–50.
37. Lezáun R, Alcasena MS, Basurte MT, Berjón J, Maraví C, Aleu M, et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Navarra. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11:21–7.
38. Dörler J, Alber HF, Altenberger J, Bonner G, Benzer W, Grimm G, et al. Primary percutaneous intervention of ST-elevation myocardial infarction in Austria: Results from the Austrian acute PCI registry 2005–2007. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:220–8.
39. Fassa A-A, Urban P, Radovanovic P, Duvoisin N, Gaspoz J-M, Stauffer J-C, et al. Trends in reperfusion therapy of ST segment elevation myocardial infarction in Switzerland: six year results from a nationwide registry. *Heart*. 2005;91:882–8.
40. Barbero U, D’Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, Biondi-Zoccai G, Mennuni M, et al. Assessing risk in patients with stable coronary disease: when should we intensify care and follow-up? Results from a meta-analysis of observational studies of the COURAGE and FAME Era. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:3769152.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Estrategias para reducir el tiempo de reperfusión en el tratamiento con angioplastia primaria.

Curós A, Ribas N, Baz JA, Serra J, Fernández E, Rodríguez O, Valle V.

Rev Esp Cardiol. 2009;9:34C-45C.

RESUM:

Article de revisió que identifica les principals barreres per establir una xarxa de reperfusió que prioritzi l'angioplàstia primària. Es descriuen diferents estratègies per escurçar el temps primer contacte mèdic-guia i diversos programes de caràcter nacional, regional i local que han facilitat l'accés a l'angioplàstia i han millorat els temps de reperfusió.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Estrategias para reducir el tiempo de reperusión en el tratamiento con angioplastia primaria

Antoni Curós^a, Núria Ribas^a, José Antonio Baz^b, Jordi Serra^a, Eduard Fernández^a, Oriol Rodríguez^a y Vicente Valle^a

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

^bUnidad de Hemodinámica. Hospital do Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

La terapia de reperusión ha supuesto un notable descenso de la morbimortalidad hospitalaria y a largo plazo de los pacientes con infarto agudo de miocardio. En los últimos años, se ha demostrado que la angioplastia es más eficaz que la fibrinólisis siempre que se realice en un intervalo de tiempo adecuado. Sin embargo, la angioplastia primaria no es el tratamiento mayoritariamente utilizado debido a que requiere una infraestructura adecuada y una organización muy eficiente. Para incrementar el uso de la angioplastia primaria y homogeneizar el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio hemos revisado las principales barreras del circuito de la angioplastia primaria. Se describen diferentes estrategias que permiten acortar el tiempo puerta-balón y distintos programas de carácter nacional, regional y local que han facilitado el acceso a la angioplastia primaria y han mejorado los tiempos de reperusión.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio. Angioplastia coronaria. Reperusión. Angioplastia primaria.

Strategies for Reducing the Time to Reperfusion With Primary Angioplasty

Reperfusion therapy has led to significant reductions in in-hospital and long-term morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction. In recent years, it has been shown that angioplasty is more effective than fibrinolysis if it can be carried out within a short enough timescale. Nevertheless, angioplasty is not widely used because it requires a dedicated infrastructure and highly efficient organization. In order to increase access to primary angioplasty and to standardize treatment for patients with acute myocardial infarction, we carried out a review of the main hurdles to the use of primary angioplasty. This article describes the various strategies available for reducing the door-to-balloon time and reviews national, regional and local programs that have increased access to primary angioplasty and improved the time to reperfusion.

Key words: Acute myocardial infarction. Coronary angioplasty. Reperfusion. Primary angioplasty.

INTRODUCCIÓN

El advenimiento en los últimos años de la terapia de reperusión farmacológica (fibrinólisis) o mecánica (angioplastia primaria) ha comportado un descenso significativo de la morbimortalidad hospitalaria y a largo plazo de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST)^{1,2}. En consecuencia, las guías de práctica clínica^{3,4} consideran la terapia de reperusión como indicación de clase IA en los pacientes que presentan sintomatología típica de menos de 12 h de evolución y ECG con elevación persistente del ST o aparición *de novo* de bloqueo de rama izquierda.

Aunque el beneficio de la fibrinólisis está ampliamente probado¹, en los últimos años varios estudios

han demostrado la superioridad de la angioplastia primaria (ACPP) que se evidencia en una disminución significativa de la mortalidad, la tasa de reinfarto y la incidencia de ictus hemorrágico^{2,5-7}. Sin embargo, dicho beneficio puede ser cuestionable en los casos en que sea preciso transferir a los pacientes hasta los centros con disponibilidad para realizar ACPP, dado el tiempo de retraso que puede comportar el traslado⁸. De hecho, hay una clara correlación en el intervalo de tiempo entre el inicio del dolor-balón y la mortalidad^{9,10}. Por esta razón, la ACPP es la terapia de reperusión considerada de elección siempre y cuando se realice en el intervalo de tiempo adecuado y por un equipo experimentado^{3,4}.

A pesar de ello, la ACPP todavía no es el tratamiento que mayoritariamente reciben los pacientes con IAMCEST. En España, el registro MASCARA¹¹ muestra que sólo el 38,6% de los pacientes con IAMCEST tratados con reperusión recibieron ACPP. Porcentajes similares podemos observar en registros europeos, como el Euro Heart Survey¹², o de ámbito pluricontinental, como el

Correspondencia: Dr. A. Curós Abadal.
Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
Carrereta del Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.
Correo electrónico: acuross.germanstrias@gencat.cat

ABREVIATURAS

ACPP: angioplastia primaria.
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
 IPC: intervencionismo coronario percutáneo.
 PB: puerta-balón.
 PCM: primer contacto médico.
 SEMM: servicios de emergencias.

GRACE¹³, con una gran variabilidad entre países. En Estados Unidos, según datos del National Registry of Myocardial Infarction¹⁴, un 43,2% de los pacientes reperfundidos fueron tratados con ACPP.

La limitación más importante para la realización de la ACPP es la necesidad de una infraestructura adecuada con una organización eficiente. Está claro que no es posible implantar programas nacionales o comunitarios de ACPP si no se convence previamente a las autoridades sanitarias de su necesidad. Sin embargo, en el ámbito local es más factible esta coordinación puesto que es menor el número de agentes implicados en el proceso, lo que permite su aplicación de forma más inmediata. A continuación, revisaremos las condiciones exigibles para que la ACPP sea realmente eficaz, así como las principales medidas que se pueden tomar para conseguir su expansión como terapia de primera elección que permita mayor equidad y menor variabilidad en la asistencia de los pacientes con IAMCEST.

ANGIOPLASTIA PRIMARIA. REQUISITOS DE TIEMPO

El tiempo máximo de retraso de la ACPP con respecto a la fibrinólisis a partir del cual aquélla pierde su beneficio en cuanto a reducción de mortalidad se ha establecido en 60-120 min¹⁵⁻¹⁹, aunque puede variar en función de la localización del infarto, el tiempo desde el inicio del dolor y la edad del paciente¹⁷. Este intervalo puede ser tan corto como < 1 h para un paciente de menos de 65 años con un IAMCEST anterior de menos de 2 h de evolución y tan prolongado como 3 h en un paciente mayor de 65 años con un infarto de localización no anterior con más de 2 h de evolución¹⁷. Es muy importante señalar que este retraso se refiere a la diferencia teórica de tiempo que hay entre el primer contacto médico (PCM) y el inflado del balón, menos el tiempo desde este PCM hasta el tratamiento fibrinolítico³. Es decir, la diferencia «puerta-balón» – «puerta-aguja», donde «puerta» es el momento en que el paciente es asistido por el PCM, que es el primer profesional capaz de administrar

tratamiento de reperusión. Actualmente, se recomienda que este tiempo sea de 90 min para pacientes cuya duración de los síntomas sea inferior a 2 h y de 120 min para el resto³. Por cada 10 min adicionales de retraso de la ACPP respecto a la fibrinólisis el beneficio absoluto de la ACPP en cuanto a supervivencia decrece un 0,24%¹⁶.

Es evidente que el intervalo de tiempo «puerta-aguja» está menos condicionado por el circuito que sigue el paciente hasta que recibe el tratamiento fibrinolítico que el intervalo «puerta-balón» (PB). A partir del PCM, el tiempo hasta que se realiza la ACPP depende de la distancia hasta el centro de intervencionismo coronario percutáneo (IPC), si hay o no traslado interhospitalario previo, la capacidad de admisión del hospital con IPC, la disponibilidad de la sala de hemodinámica en ese momento, la experiencia del cardiólogo intervencionista y la celeridad en la respuesta del equipo de ACPP, que puede variar en función de la hora del día o del día de la semana en que se realiza la ACPP²⁰.

Algunos de estos factores que intervienen en el circuito, como la disponibilidad permanente de cama en la unidad coronaria y de sala de hemodinámica (que condicionan la capacidad de admisión), así como el tiempo empleado en movilizar al equipo de ACPP primaria, están exclusivamente ligados al centro de ACPP, por lo que la optimización en el uso de los recursos mencionados y el acortamiento en los tiempos de respuesta dependen únicamente de la organización interna de los propios centros. El resto de los factores que acortan el tiempo están subordinados a circunstancias geográficas (distancia hasta el centro de IPC) y si hay medios de transporte adecuados. El tiempo que los servicios de emergencias (SEMM) emplean en el traslado de estos pacientes es decisivo; éste es el principal obstáculo para que la ACPP se lleve a cabo *on time*. Conocer el tiempo aproximado de traslado hasta el centro con IPC es esencial para decidir si la ACPP es la terapia de reperusión indicada.

IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LOS TIEMPOS

En el proceso temporal PCM-balón pueden producirse diferentes escenarios con los consiguientes circuitos también diferenciados. Es necesario revisar cada escenario y su circuito con el fin de identificar los puntos (barreras) donde una intervención asequible puede reducir este intervalo de tiempo.

El primer escenario es el de los pacientes que acuden por sus propios medios directamente a los centros con IPC. En este caso, la implementación de estrategias para acortar el tiempo PB es funda-

mentalmente dependiente del centro receptor que debe identificar los puntos mejorables tras examinar todo el proceso asistencial de la ACPP, que se inicia en el momento en que el paciente llega al hospital y termina con el inflado del balón.

El segundo escenario se produce cuando los pacientes llegan a estos centros directamente también mediante los servicios de emergencia (SEMM) extrahospitalarios, en cuyo caso las barreras a identificar y, por lo tanto, las posibles medidas a tomar afectan igualmente a la parte extrahospitalaria del circuito. Bradley et al²¹ realizaron en Estados Unidos un estudio para identificar qué estrategias implementadas por los distintos hospitales con IPC se asociaban a un tiempo PB más corto. Esos autores contabilizaron hasta un total de 28 estrategias distintas utilizadas con la intención de reducir el tiempo PB en 365 hospitales receptores directos de pacientes para ser tratados con ACPP (sin traslados interhospitalarios). Solamente las siguientes seis estrategias mostraron ser efectivas: la activación del equipo de ACPP por parte del médico de urgencias (sin la necesidad de contactar con el cardiólogo); la activación directa del equipo de ACPP por parte del mismo médico de urgencias tras recibir aviso y ECG transmitido por los paramédicos del SEMM mientras el paciente está de camino al hospital; la aplicación de un teléfono único para alertar al equipo; la llegada de éste tras el aviso en un tiempo < 30 min; la presencia de un cardiólogo en el hospital y el *feedback* de los datos entre todos los participantes en el proceso. El estudio demostró que los hospitales que aplicaban hasta cuatro de alguna de estas seis estrategias tenían un tiempo PB 30 min más corto que los hospitales que no aplicaban ninguna (mediana, 79 frente a 110 min, respectivamente).

Otras estrategias, como la aplicación de protocolos de actuación, la creación de equipos multidisciplinarios guiados por un coordinador y el registro de datos, asimismo, son herramientas útiles que permiten evaluar el sistema e identificar los errores²¹⁻²³. A raíz de estos estudios, el American College of Cardiology, en colaboración con otras entidades, ha impulsado desde 2006 un programa de mejora de calidad llamado D2B (Door to Balloon Alliance), abierto a otros países, que proporciona herramientas para facilitar la aplicación de estas seis estrategias en todos los hospitales que realizan ACPP en pacientes con IAMCEST no transferidos, con el objetivo de conseguir un tiempo puerta-balón ≤ 90 min en al menos el 75% de los casos²⁴. Asimismo, la American Heart Association ha impulsado el programa Mision Lifeline, en que publica una serie de recomendaciones aplicables en los distintos escenarios para extender el tratamiento con ACPP y facilitar su aplicación *on time*²⁵.

TABLA 1. Angioplastia primaria, estrategias para reducir el tiempo puerta-balón

Coordinación: servicios de emergencias extrahospitalarios/urgencias/unidad coronaria
Disponibilidad de ECG prehospitalario
Programas de mejora interna de calidad (IQIP): registro de tiempos
Protocolos y algoritmos sencillos: <i>checklist</i> para pacientes con dolor y ascenso del ST
Circuitos intrahospitalarios rápidos: <i>fast-track</i> al laboratorio de hemodinámica
Fácil localización del cardiólogo «aceptador» que avisa al equipo de hemodinámica
Formación del personal en diagnóstico rápido de IAMCEST y de conocimiento del circuito

Algunas de las medidas propuestas fácilmente pueden ser aplicables en nuestro país y otras no tanto, dadas las disparidades existentes entre los sistemas de salud estadounidense y español. Las diferencias más significativas las encontramos en la organización del sistema del SEMM, que en España depende de entidades públicas desligadas de los hospitales y con funcionamiento autónomo. Ésta es la principal fuente de dificultades en general y también en nuestro país. En la tabla 1 proponemos algunas intervenciones cuya aplicación debería ser factible en nuestro medio. De todas ellas, las más costosas de implementar son la coordinación entre los servicios (por razones administrativas y por el elevado número de personas implicadas), la creación de un registro continuo y fiable de los tiempos empleados en cada etapa del circuito desde la llegada al centro hasta el inflado del balón y el traslado directo del paciente por el SEMM a la sala de hemodinámica sin pasar por el área de urgencias, dado el importante ahorro de tiempo que supone²⁶, aunque haya que asumir un cierto número de falsos positivos (probablemente bajo si ha existido formación en este sentido). En nuestras circunstancias, la forma más inmediata y fácil de disponer de un teléfono de llamada único para recibir aviso de llegada del paciente y, a su vez, movilizar al equipo de ACPP es habilitar un teléfono móvil para el cardiólogo de guardia, cuyo número debe ser conocido por todos los estamentos implicados en el circuito.

El tercer escenario se produce cuando los pacientes acuden o son trasladados por los SEMM a hospitales sin IPC más o menos alejados de los centros de IPC operativos las 24 h de los 7 días de la semana todo el año (24/7). Este escenario supone el máximo reto para que la ACPP sea asequible para la mayoría de la población que vive apartada de los grandes núcleos urbanos donde suelen estar ubicados los centros de IPC 24/7. El tratamiento con ACPP en este caso implica el posterior traslado de los pacientes con el consiguiente retraso con res-

pecto a la posible administración de la fibrinólisis, sea por el médico del SEMM o el del hospital sin IPC (tiempo PB más largo que en caso de ser asistido directamente en un hospital con IPC). La ACPP podría carecer de beneficio o incluso ser perjudicial con respecto a la fibrinólisis cuando este retraso supera los 90-120 min siguientes al PCM. Este escenario es el más frecuente en la mayoría de los países, incluido el nuestro, y es también el que despierta mayores reticencias para considerar la ACPP como terapia de reperusión de primera elección, por lo que conviene revisar la evidencia existente en este sentido.

El estudio PRAGUE-2²⁷ comparó ambas estrategias asignadas de forma aleatoria a 850 pacientes con IAMCEST de menos de 12 h de evolución. Los pacientes recibían tratamiento fibrinolítico con estreptoquinasa *in situ* en 42 hospitales sin IPC o bien ACPP tras traslado interhospitalario hasta uno de los 7 centros con IPC distribuidos por todo el país. Las distancias oscilaron en 5-120 km y el traslado se realizó con una media de 48 min. Un criterio importante de inclusión fue conocer antes de la aleatorización que el traslado podía iniciarse en menos de 30 min. Aunque no se apreció ninguna diferencia de mortalidad a 30 días (*end point* primario) entre ambas estrategias en los pacientes aleatorizados en las primeras 3 h de evolución (10 fibrinólisis; 6,8% ACPP; $p = 0,12$); el estudio finalizó de forma precoz debido a un exceso de mortalidad en el brazo de tratamiento con fibrinólisis en los pacientes que consultaron pasadas las primeras 3 h desde el inicio del dolor (el 15,3 frente al 6%; $p < 0,02$). En conjunto, sí hubo beneficio a favor de la ACPP en el objetivo secundario de muerte/reinfarto/AVC (el 15,2% para los tratados con fibrinólisis y el 8,4% para los transferidos; $p < 0,003$).

El estudio DANAMI-2²⁸ se realizó en 1.572 pacientes con IAMCEST con los mismos criterios de inclusión que el PRAGUE-2. Se aleatorizó a los pacientes a ACPP o fibrinólisis con alteplasa tanto si acudían a uno de los 5 hospitales con IPC o a uno de los 24 sin IPC (en este caso el tratamiento con ACPP incluía el traslado hasta el centro de IPC). El *end point* primario fue la combinación de reinfarto, ictus o muerte a los 30 días que en el grupo de pacientes atendidos en hospitales sin IPC fue del 14,2% en los tratados con fibrinólisis *in situ* frente al 8,5% en aquellos trasladados para ACPP ($p = 0,002$). Las distancias interhospitalarias fueron de 3 a 150 km (mediana, 50 km), con un tiempo de retraso hasta la salida del primer centro sin IPC de 50 min y un tiempo de transporte de 32 min. Cabe destacar que el 50% de los pacientes incluidos en el estudio estaban en las primeras 2 h de evolución. El beneficio de la ACPP se produjo casi de forma exclusiva por una reducción del 75% en el riesgo rela-

tivo de reinfarto, sin que hubiera diferencias significativas en la mortalidad ni en la tasa de ictus. Ambos estudios han demostrado el beneficio de la ACPP sobre la fibrinólisis, a pesar de los retardos inherentes al traslado del paciente, aunque hay que resaltar que esto fue posible porque fueron capaces de conseguir tiempos PB muy reducidos (PRAGUE-2, 94 min; DANAMI-2 < 120 min).

Asimismo, un metaanálisis²⁹ que incluyó los 5 principales estudios que han comparado el tratamiento fibrinolítico *on site* con la ACPP que requiere traslado interhospitalario, concluyó que el tratamiento con ACPP conlleva una reducción significativa de la mortalidad (el 6,8 frente al 9,6%; riesgo relativo = 0,65; intervalo de confianza del 95%, 0,51-0,92; $p = 0,001$). También hubo una reducción de otros eventos mayores (reinfarto o accidente cerebrovascular), de forma que, tratando a 14 pacientes con ACPP, se evita un evento mayor con respecto a la fibrinólisis *on site*²⁹. No obstante, en la vida real el traslado interhospitalario suele ser más prolongado, como muestra el National Registry of Myocardial Infarction³⁰, en el que la mediana de tiempo PB en los pacientes transferidos en Estados Unidos es de 180 min y sólo en un 4% de estos pacientes se consiguen tiempos PB ≤ 90 min, en gran parte debido a que las distancias entre los centros suelen ser mucho más largas en Estados Unidos que en Europa.

Es posible, por lo tanto, generalizar la práctica de ACPP como tratamiento de primera elección, aunque para ello es preciso una reorganización interna de los centros con IPC y una excelente coordinación de los diferentes servicios implicados (urgencias de los diferentes centros, cardiología, unidades de IPC, SEMM). Evitar el paso previo por el centro sin IPC en los casos asistidos inicialmente por los SEMM reduciría el número actual de traslados interhospitalarios que habitualmente convierten una distancia corta en kilómetros y tiempo en el equivalente real de otra mucho mayor. El traslado por el SEMM directamente a la sala de hemodinámica del hospital con IPC de referencia, sin detenerse antes en el hospital sin IPC más cercano, acorta hasta 80 min el intervalo PCM-balón²⁶. Un resumen de las estrategias utilizables en los distintos escenarios se expone en la figura 1.

MODELOS DE IMPLEMENTACIÓN DE LA ACPP

Según los datos citados previamente, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias en la atención de los pacientes con IAMCEST que se han traducido en la creación de diversos sistemas o programas de carácter nacional, regional o local que han permitido acceder a este tratamiento a un

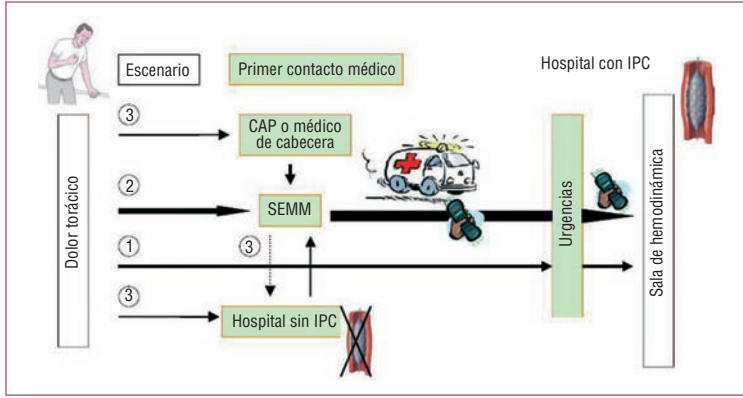


Fig. 1. 1 cuando el paciente acude directamente al hospital con IPC. 2 cuando es trasladado directamente por los servicios de emergencias (SEMM) y 3 cuando el paciente acude a un centro sin intervencionismo coronario percutáneo (IPC) o es trasladado allí por los servicios de emergencias y luego debe ser transferido a un centro con IPC. La flecha gruesa indica el circuito preferente que elude el centro sin IPC y transporta directamente al paciente a la sala de hemodinámica con alerta previa en ruta.

mayor número de pacientes. Su implementación depende, en gran medida, del modelo sanitario en que se enmarcan, que condiciona mayor o menor facilidad tanto para la coordinación de los diferentes agentes implicados como para disponer de los recursos imprescindibles para ello. A continuación revisaremos algunos de los programas o redes de ACPD y los resultados conseguidos.

Programas de angioplastia primaria en Europa

En Europa es donde más se ha extendido la implantación de programas o redes nacionales de ACPD debido a que las circunstancias son más favorables (proximidad entre centros, disponibilidad de ambulancias medicalizadas, existencia de sistemas de salud públicos). La principal diferencia entre programa y red estriba en el ámbito territorial de aplicación y el grado de reconocimiento por parte de las autoridades sanitarias, así como su implicación en la implantación.

Países como Dinamarca y la República Checa han aprovechado la infraestructura creada para realizar los estudios DANAMI-2 y PRAGUE-2 para constituir sus respectivos programas nacionales de atención al IAMCEST que incluye la realización de ACPD en prácticamente todos los casos. En Chequia, la instalación de alguna unidad más de hemodinámica, cuya ubicación geográfica se ha establecido en función del análisis de las icronas del PRAGUE-2, hace que hoy en día todos los checos se encuentren a menos de 100 km de un centro con IPC 24/7. La implantación de los respectivos programas nacionales de ACPD convierte a ambos países en modelos de referencia para la creación de programas nacionales de ACPD. En España algunas comunidades autónomas cuentan desde hace

algún tiempo con programas de ACPD que más adelante comentaremos.

Existen redes regionales, como la de Emilia-Romagna, en Italia, con distancias centro sin IPC-centro IPC de 12-57 km, que permiten conseguir un tiempo PB de 112 (86-147) min para los pacientes con traslado interhospitalario y 71 (46-104) min para aquellos tratados con ACPD *on site*, sin diferencia de mortalidad hospitalaria ni al año entre ambos grupos de tratamiento³¹. También hay redes en España, aunque la mayoría sin reconocimiento institucional específico.

Programas de angioplastia primaria en Estados Unidos y Canadá

En Estados Unidos, donde las distancias interhospitalarias son grandes y no existe un sistema único de atención sanitaria, se han creado diferentes programas de ámbito regional con la intención de optimizar el tratamiento de reperusión para pacientes alejados del centro de IPC teniendo en cuenta el tiempo de evolución del IAMCEST, la distancia hasta el centro de IPC y las posibilidades de traslado en un tiempo razonable³²⁻³⁴. Como veremos, todos los programas locales o comunitarios encaminados a la realización de ACPD, tanto *in situ* como antes del traslado interhospitalario, han adoptado alguna o varias de las recomendaciones antes mencionadas. Asimismo, en función de las icronas y el tiempo previsto para que el servicio encargado del transporte interhospitalario emplee en el traslado, se administra tratamiento fibrinolítico en los casos en que presumiblemente no se alcanzará el tiempo puerta-balón idóneo.

El Mayo Clinic STEMI protocol³² se inició en Minnesota en 2004 para extender el tratamiento con ACPD a los pacientes que acudían a 28 hospi-

tales sin IPC que se encuentran dentro del área de influencia del St. Marys Hospital (Rochester), que dispone de IPC 24/7. La distancia máxima hasta el St. Marys es de 150 millas, con un tiempo calculado de traslado < 90 (mediana, 57) min. El programa incluyó a 597 pacientes y fue consensuado previamente por todos los centros. Los pacientes atendidos en los centros sin IPC recibían tenecteplasa si llevaban menos de 3 h de evolución, y luego se los transfería al St. Marys para angioplastia de rescate o coronariografía en las 24-48 h siguientes. A aquellos con más de 3 h directamente se los transfería para ACPP. El protocolo implantado en el propio St. Marys incluía la realización e interpretación del ECG por un médico de urgencias en menos de 10 min desde la llegada al hospital; la activación del equipo de ACPP con llamada única sin supervisión por parte del cardiólogo; laboratorio de hemodinámica operativo en menos de 30 min y recogida de datos con distribución a la plantilla de todos los centros participantes 24-48 h más tarde. En los casos transferidos se realizaba una única llamada entre el primer médico asistente y el cardiólogo del St. Marys que, a su vez, activaba el sistema de transporte y el equipo de ACPP. Un centro operativo elegía el sistema más rápido de transporte (terrestre o aéreo) y en todos los casos se eludió el paso por el servicio de urgencias del Hospital St. Marys. La mediana de tiempo PB de los pacientes tratados en St. Marys se redujo de 90 a 71 min después de implantar el protocolo. Asimismo, la tasa de pacientes tratados con tiempo ≤ 90 min pasó del 50 al 75%. Sin embargo, sólo un 12% de los transferidos para ACPP tuvieron tiempos PB por debajo de 90 (mediana, 116) min. Se trató con ACTP de rescate al 36,6% de los pacientes que recibieron fibrinólisis.

El Stat Heart Program³³ se inició en enero de 2005 y fue diseñado para acercar la ACPP a la población rural. Incluyó 6 hospitales comarcales sin capacidad de IPC situados a 28-88 millas de distancia de los 2 hospitales de referencia con capacidad de IPC situados en Springfield (Illinois). Se transfería siempre para ACPP a los pacientes con riesgo hemorrágico alto, así como a aquellos con riesgo bajo si el tiempo previsto de llegada del transporte al centro emisor (ambulancia terrestre o helicóptero) era inferior a 20 min. Si se preveía una demora mayor se administraba fibrinólisis, y luego se los trasladaba al centro de IPC. El médico del hospital emisor realizaba una sola llamada a una operadora central que alertaba al cardiólogo, la unidad coronaria, el equipo de ACPP y la unidad de admisión de pacientes. El equipo de ACPP estaba disponible 20 min después de ser activado y se trasladaba al paciente directamente a la sala de hemodinámica. El programa incluyó a 230 pacientes y se realizó ACPP en el 88%

de los casos. El 65% de los traslados se realizaron con transporte aéreo. La mediana de tiempo puerta del hospital emisor-balón fue de 117 min (percentil 75, 136 min) con un 12% de los pacientes tratados en 90 min o menos y un 58%, en 120 min o menos. Dos tercios del tiempo transcurrido entre la llegada y la salida del paciente desde el hospital emisor (mediana, 46 min) corresponden a la espera del transporte y «carga» del paciente.

El MHI program³⁴ se inició en Minneapolis en 2003 con el Minneapolis Heart Institute como hospital con IPC referente de 30 hospitales comunitarios localizados en Minnesota y Wisconsin. Durante la primera fase, el programa abarcó los hospitales con distancias inferiores a 60 millas con respecto al centro de IPC (zona 1). En una segunda fase, se añadió al protocolo la angioplastia facilitada con mitad de dosis de tenecteplasa para los hospitales alejados entre 60 y 210 millas (zona 2). Como en el Stat Heart Program, si el tiempo de traslado previsto era excesivo, se administraba tratamiento con tenecteplasa y posteriormente se transfería al paciente. En total, se incluyó a 1.345 pacientes, de los que se transfirió a 1.048 desde centros sin IPC. Se realizó un entrenamiento previo al personal implicado que, además, disponían de *checklist*, indicaciones para el traslado y formato detallado del protocolo de tratamiento. El médico de urgencias del hospital emisor era quien activaba el sistema mediante una sola llamada telefónica. Se trasladaba (vía terrestre o aérea) a los pacientes directamente a la sala de hemodinámica. Se creó una base de datos compartida entre los hospitales y se estableció un plan de mejora en cada centro. La mediana de tiempo PB para los pacientes de la zona 1 fue de 95 (percentil 75, 116) min y para los de la zona 2, de 120 (percentil 75, 145) min. El 79% de los pacientes de la zona 1 y el 49% de la zona 2 obtuvieron tiempos puerta-balón < 120 min.

El Citywide Ottawa Protocol³⁵ se implantó en mayo de 2005 en el área metropolitana de Ottawa, cuyas autoridades sanitarias modificaron el circuito asistencial establecido hasta entonces con el objetivo de adoptar la ACPP como tratamiento de elección en los pacientes con IAMCEST. El proyecto requirió la elaboración de nuevos protocolos para todos los centros, para los médicos que fueran el PCM y, sobre todo, para las ambulancias. El centro sin IPC más alejado estaba a 17 millas y el resto a 7 millas o menos del único hospital con IPC. El PCM (del centro sin IPC) avisaba a la ambulancia para el traslado y los paramédicos de la propia ambulancia alertaban en ruta de su llegada al centro de IPC que movilizaba al equipo de ACPP. El PCM (hospital sin IPC) administraba tenecteplasa si la ambulancia para el transporte no llegaba 15 min después de su llamada (el 2% de los casos).

Simultáneamente se comparó si había diferencias en tiempo PB entre los pacientes transferidos directamente al hospital con IPC por paramédicos del SEMM especialmente entrenados en la lectura del ECG y que avisaban en ruta de su llegada y aquellos que se llevaban primero a los otros centros de emergencia sin IPC y que luego precisaban de un traslado interhospitalario. El 93,6% de los 344 pacientes asistidos recibieron ACPP. El tiempo puerta (centro IPC)-balón fue < 90 min en el 79,7% y \leq 120 min en el 95,9% de los pacientes trasladados directamente por los paramédicos, mientras que en aquellos que tuvieron un traslado interhospitalario (paciente o SEMM-centro sin IPC-centro IPC) estas cifras fueron del 11,9 y el 44,9% (medianas PB, 69 frente a 123 min; $p < 0,001$). El tiempo inicio de síntomas-balón también fue menor en los pacientes directamente trasladados por los SEMM al centro de IPC (medianas, 158 frente a 230 min; $p < 0,001$), con un ahorro de 30 min en el tiempo ECG-llegada al centro IPC. Un 40% de los pacientes fueron trasladados directamente al centro de IPC y tratados con ACPP en el tiempo adecuado. Antes del cambio de modelo asistencial, probablemente se hubiera tratado a estos pacientes con fibrinólisis o con una ACPP tardía. La mortalidad hospitalaria fue del 5 frente al 10% en los 2 años previos a la implantación del protocolo.

Programas de angioplastia primaria en España

En España, los dos programas de ACPP más conocidos son el APRIMUR³⁶ en la Comunidad Autónoma de Murcia, que fue pionero en nuestro país, y el PROGALIAM en la Comunidad Autónoma de Galicia. Existen otros de los que no disponemos de datos.

APRIMUR³⁶ se inició en abril de 2000 en la Comunidad de Murcia, que tiene 1.115.068 habitantes. En la capital, ubicada en el centro de la región, se encuentran el único hospital con IPC 24/7 y otros 2 centros. La comunicación terrestre con los otros 6 centros regionales se realiza en un tiempo \leq 1 h. La implantación del programa se inició en fases progresivas. Primero se asentó en el Hospital Virgen de la Arrixaca (IPC) y en una segunda y una tercera fase se implantó en los otros 2 centros de la capital. La cuarta fase debería abarcar al resto de los hospitales de la comunidad.

Se creó un registro prospectivo de todos los pacientes con IAMCEST remitidos al laboratorio de hemodinámica donde se recogen las características clínicas basales, los datos del procedimiento, la evolución hospitalaria y los acontecimientos durante el primer año. Se realizaron acuerdos con las unidades de intensivos de los centros, así como con la ge-

rencia del Servicio 061. El médico de urgencias alerta al equipo de ACPP en horario laboral o al cardiólogo de guardia durante el resto del día que, a su vez, activa al equipo de angioplastia. Los pacientes retornan al hospital de origen tras el procedimiento si la situación clínica lo permite. En 20 meses se realizaron 355 ACPP (el 87% entre los 3 hospitales de la ciudad de Murcia). Se trató con ACPP al 92% de los pacientes del centro con IPC, así como al 85% de los pacientes del Hospital Morales Meseguer, situado a 10 km del primero. Los retrasos desde la activación del equipo de ACPP hasta el inicio del procedimiento fueron de 25 min de mediana para el centro de IPC y de 35 y 45 min para los otros 2 hospitales sin IPC. El 45% de los pacientes atendidos directamente en el Hospital Virgen de la Arrixaca tuvieron la arteria abierta en menos de 1 h desde su llegada al centro³⁷. El mayor retraso se debió al tiempo empleado en hacer el diagnóstico y llamar al equipo ACPP (20 min) que tardó 19 min (mediana) en llegar al centro en horario no laboral. Sólo se tardó 12 min más en realizar la ACPP a los pacientes del Hospital Morales Meseguer³⁸.

En Galicia, el Programa Gallego de Atención al Infarto Agudo de Miocardio (PROGALIAM) se ha desarrollado mediante el consenso entre las unidades de cardiología intervencionista, los servicios de cardiología, los responsables del transporte sanitario urgente y el Servicio Gallego de Salud (SERGAS). Todo esto ha propiciado una red en la que participan los diferentes profesionales implicados en el manejo del IAM, que parte de la idea de que el mejor tratamiento que hay en la actualidad para esta enfermedad es la angioplastia primaria. Desde el SERGAS y las unidades de cardiología se busca con este programa disminuir la mortalidad y la morbilidad, mejorar la expectativa de calidad de vida del paciente con infarto y promover la equidad en el acceso a las prestaciones del sistema sanitario para disminuir la variabilidad en el uso de recursos y tecnologías diagnósticas y terapéuticas.

Para esto, hay que explicar la distribución poblacional y de los medios en esta comunidad autónoma; la población total es de 2.728.772 habitantes, que se distribuyen de forma heterogénea entre la franja de la costa y el interior; la primera es la que acapara la mayor parte de la población y la que dispone de mayor número de centros hospitalarios. Los medios se distribuyen, en cuanto a tratamiento intervencionista, en 3 hospitales terciarios con dos salas cada uno y con personal localizado las 24 h durante todo el año; en cuanto a transporte urgente, éste se realiza a través de la Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia-061, que dispone de 10 unidades de soporte vital avanzado, operativas las 24 h. Las bases están situadas en A Coruña (A Coruña y

área norte), Santiago de Compostela, Ferrol, Lugo, Ourense, Pontevedra, Vigo, Mos (área sur) y Sanxenxo (en la época estival). Cada una de las UVI móviles tiene un radio de acción centrado en el casco urbano y en los municipios colindantes comprendido en una isocronía de 20 min. Se dispone, además, de dos aeronaves con base en Santiago de Compostela y Ourense, dependientes de SOS Galicia, medicalizadas por personal sanitario del 061. En caso de necesidad, se puede disponer de otros dos helicópteros medicalizables pertenecientes a la Consellería de Pesca, con bases en Celeiro y Vigo. Todos ellos son aeronaves de asistencia y transporte sanitario capaces de prestar soporte vital avanzado *in situ* en los lugares donde se produce la urgencia, sobre todo en zonas rurales de difícil acceso. Su equipamiento incluye el mismo material sanitario que las ambulancias medicalizadas. Además, se cuenta con 99 ambulancias asistenciales distribuidas por todo el territorio, equipadas con desfibriladores semiautomáticos y, en cuanto a personal, con un técnico sanitario. Todos estos medios de transporte están coordinados desde una central única en Santiago de Compostela.

Con estos medios se han diseñado unas líneas de tiempo y traslado hasta los centros intervencionistas de manera que desde el primer contacto sanitario se puede garantizar, teóricamente, al 90% de la población de Galicia con IAMCEST, que puede estar en menos de 90 min en los hospitales donde se les realizará la ICP primaria y sólo un 5,2% de la población (la franja más interior) está a más de 120 min. El protocolo de actuación es variable en función del tipo de asistencia, si la atención es extrahospitalaria, el 061 es el que, en función del tiempo de traslado a la sala de hemodinámica y la duración de los síntomas del IAM, decide si realiza fibrinólisis o no y se pone en contacto directamente con el cardiólogo intervencionista para solicitar la ICP. En la urgencia hospitalaria la decisión es del cardiólogo o intensivista y éste es quien se pone en contacto con el hemodinamista y, luego, con el transporte sanitario.

Muy importante dentro de este esquema de funcionamiento es el sistema de retornos; al distribuirse toda la actividad intervencionista en 3 centros, la sobrecarga asistencial en cuanto a la disponibilidad de camas ha propiciado que se traslade a los pacientes con estabilidad clínica y hemodinámica a su hospital de referencia, si éste dispone de unidad de vigilancia intensiva, tras finalizar el procedimiento.

Durante 2007 se trató en los centros intervencionistas gallegos a 964 pacientes con IAMCEST, de los que 877 fueron ICP primarias; no hay datos del número total de pacientes con IAMCEST en Galicia en ese año, pero el hecho de que esta comunidad sea la segunda en ICP, con 322 por millón de

habitantes, hace pensar que el programa tiene una aplicación adecuada.

Uno de los objetivos de este programa es el control y la explotación de los datos para localizar los puntos débiles y mejorar el sistema. Todavía no se ha cumplido con este punto y sólo hay comunicaciones de los resultados de cada centro intervencionista que, al tener unas áreas de distribución poblacional diferentes, es complicado su análisis, pero sí se sabe que los mejores tiempos puerta-balón están en los centros intervencionistas que reciben directamente al paciente, y el siguiente mejor tiempo es el de los pacientes que recoge el 061 inicialmente, lo que fortalece la idea de que, a menor número de intermediarios, mejores resultados.

Redes locales en España

Desde que en 1994 se publicaron los datos de los primeros 33 pacientes tratados mediante angioplastia primaria³⁹, se han creado diferentes redes locales, fundamentalmente, gracias al voluntarismo de los agentes participantes y con poco soporte institucional en la mayoría de los casos. En general, funcionan razonablemente bien en cuanto afecta a la operatividad de los centros, pero el rendimiento es escaso en cuanto a la rapidez en la movilización de recursos por parte de los SEMM, lo que castiga especialmente los traslados interhospitalarios incluso para distancias muy cortas. Revisaremos aquellas con datos publicados, como la red local del Hospital Puerta de Hierro de Madrid⁴⁰, o de las que tenemos constancia personal, como nuestra propia experiencia.

El Hospital Puerta de Hierro de Madrid tiene una población de referencia de 635.495 habitantes, en general, concentrada en núcleos urbanos cercanos y bien conectados por vía terrestre. Recogen todos los datos clínicos y angiográficos en una base de datos. Hay un protocolo escrito y un grupo de trabajo multidisciplinario que realiza reuniones mensuales en las que se discuten los resultados obtenidos con el fin de reducir el tiempo PB a 60 min o menos. El SEMM preavisa al cardiólogo de guardia que alerta al equipo de ACPP que, a su llegada, avisa al servicio de urgencias para que el paciente pase directamente a la sala. El 84,7% de IAMCEST se trató con IPC (361 ACPP y 28 de rescate en 34 meses) con una mediana de tiempo puerta-guía de 79 (53-104) min, que fue 30 (60-90) min menor cuando los SEMM dieron la alerta previa. La reducción del tiempo fue especialmente relevante en los casos atendidos fuera del horario laboral. Aunque no se menciona el tiempo PCM-balón, presumiblemente éste fuera largo en los casos trasladados, dado que la mediana de tiempo inicio dolor-guía fue de 235 (percentiles 25-75, 170-335) min.

Curós A et al. Estrategias para reducir el tiempo de reperusión en el tratamiento con angioplastia primaria

CHECK-LIST		Datos del pacientes		Nombre:	HC:
<input type="checkbox"/>	- Dolor torácico 30 min o más que no cede con nitratos	<input type="checkbox"/>	Edad:	Sexo: <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M	Peso: _____ Talla: _____
<input type="checkbox"/>	- Dolor de 12 h o más de evolución	<input type="checkbox"/>	Localización:	<input type="checkbox"/> Anterior <input type="checkbox"/> Inferior <input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Sin elevación ST
<input type="checkbox"/>	- ECG con elevación del segmento ST (dos o más derivaciones contiguas $\geq 0,2$ mV en precordiales o $\geq 0,1$ mV en derivaciones frontales) o aparición de BRIHH <i>de novo</i>	<input type="checkbox"/>	Killip:	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> IOT <input type="checkbox"/> Afectación VD
<input type="checkbox"/>	- Ausencia de enfermedades terminales o comorbilidad severa	<input type="checkbox"/>	Antecedentes:	<input type="checkbox"/> IAM previo <input type="checkbox"/> ACP previo	<input type="checkbox"/> Sospecha de trombosis intra-stent
<input type="checkbox"/>	- Presencia de algún acceso vascular arterial (valoración pulsos femoral y radiales)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> CABG previo	Puntuación: _____	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Si cumple todos los criterios es candidato a ACP primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vía venosa si puede ser izquierda - AAS 300 mg, Clopidogrel 600 mg. Heparina bolo 5.000 U - Evitar HBPM - Iniciar REOPRO (bolo en urgencias, bolo y perfusión en UCO) - Contacto cardiólogo de guardia. Tel. XXXXXXXXX </div>					
<p>Tiempos</p> <p>Hora inicio dolor: _____</p> <p>Hora primera asistencia médica: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Traslado de otro centro: Cuál? _____</p> <p>Hora contacto cardiólogo: _____</p> <p>Hora contacto hemodinámica (guardia): _____</p> <p>Hora inicio traslado: _____</p> <p>Hora llegada a Can Ruti: _____</p> <p>Hora entrada sala: _____</p> <p>Hora «balón» (reperusión): _____</p> <p>Hora inicio REOPRO: _____ Hora trombolítico (si TBL previa): _____</p>					
<p>Posibles contraindicaciones para tratamiento antiagregante intenso (REOPRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Antecedentes de hemorragia intracraneal reciente <input type="checkbox"/> Neoplasia intracraneal, cirugía intracraneal o raquídea los 2 meses previos <input type="checkbox"/> Sangrado interno activo (no se incluye menstruación) <input type="checkbox"/> Hemorragia interna reciente (2-4 semanas) <input type="checkbox"/> Antecedentes de trombocitopenia severa < 100.000 <input type="checkbox"/> Tratamiento trombolítico las 12 h previas <input type="checkbox"/> Sensibilidad previamente conocida a REOPRO <input type="checkbox"/> Aneurisma o malformación AV intracraneal <input type="checkbox"/> Cirugía mayor los 2 meses previos <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal o hepática severa <input type="checkbox"/> HTA severa a pesar de tratamiento médico 					
<p>Tratamientos</p> <p>AAS <input type="checkbox"/> Dosis _____ Hora _____</p> <p>Clopidogrel <input type="checkbox"/> Dosis _____ Hora _____</p> <p>¿TOMA SINTROM? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>Heparina Na o HBPM <input type="checkbox"/> Dosis _____ Hora _____</p> <p>Inotropos <input type="checkbox"/></p> <p>REOPRO <input type="checkbox"/> Bolo Hora _____ Perfusión _____ ml/h</p> <p>Otro _____</p>					

Fig. 2. Checklist utilizado por los médicos del Hospital Germans Trias i Pujol, el Servicio de Emergencias Médicas de nuestro centro y otros centros emisores.

El Hospital Universitari Germans Trias i Pujol es el centro de referencia con IPC 24/7 de la región sanitaria del Barcelonés Norte y Maresme (Cataluña). Abarca una población de 770.000 habitantes, principalmente distribuida en 4 núcleos urbanos, que son Badalona, Santa Coloma de Gramenet, Mataró y Calella, que disponen de hospital comarcal y se encuentran excelentemente comunicados con nuestro centro por autopista a una distancia de 2, 7, 20 y 45 km, respectivamente. La situación del hospital y la distribución de la población más cercana a los centros sin IPC nos convierte obligatoriamente en un centro receptor de ACPP previo traslado interhospitalario. Hay una base de SEMM con ambulancia dotada con personal de enfermería en Badalona y otras medicalizadas en Calella, Mataró y nuestro centro (equipada con miembros de la plantilla de la Unidad de Cuidados Intensivos del propio hospital).

En el año 2000 se realizó la primera ACPP y en febrero de 2007 nos convertimos en centro de IPC 24/7 dadas las demandas poblacionales que tenían que ser solventadas en centros de Barcelona con el consiguiente retraso. La experiencia 2000-2007

servió para identificar las principales barreras, que eran la tardanza en el diagnóstico y las dificultades logísticas en los traslados interhospitalarios, por lo que implementamos diversas medidas de mejora. Se realizaron reuniones con los servicios de urgencias de todos los hospitales y los médicos del SEMM de nuestro centro donde se presentó el protocolo de ACPP 24/7. En dichas reuniones, además de sesiones de formación en el diagnóstico del IAMCEST, se difundió la logística a emplear. Se mejoró la base de datos de ACPP existente que utiliza un *checklist* (fig. 2) en el que los médicos (PCM y cardiólogo intervencionista) que atienden al paciente recogen los intervalos de tiempo y los datos clínicos más relevantes. Dicha base (disponible en la web de la sección de hemodinámica de la SEC) está configurada de forma que permite el análisis inmediato de los datos y es de libre acceso.

Se asignó un teléfono móvil al cardiólogo de guardia cuyo número se difundió en las áreas de urgencias de todos los centros y al personal del SEMM de nuestro hospital. Se precisa una única llamada para solicitar ACPP al cardiólogo de guardia que, sin más, activa al equipo ACPP y ga-

Curós A et al. Estrategias para reducir el tiempo de reperusión en el tratamiento con angioplastia primaria

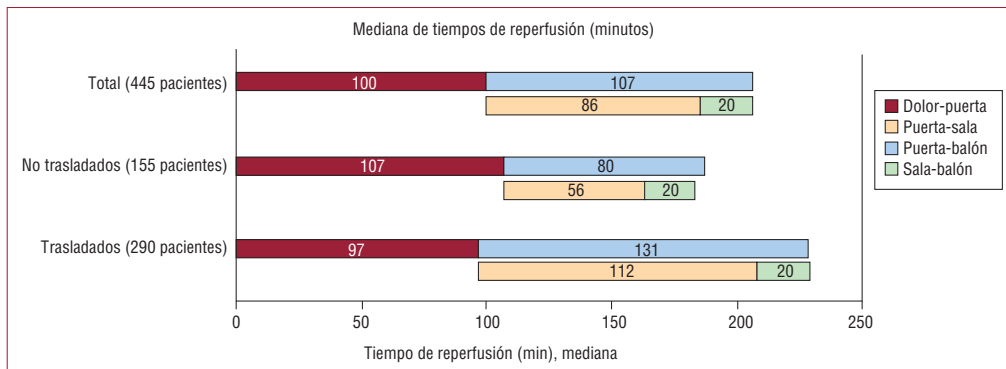


Fig. 3. Dolor: inicio del dolor. Puerta: primer contacto médico. Sala: entrada a la sala de hemodinámica. Balón: apertura de la arteria.

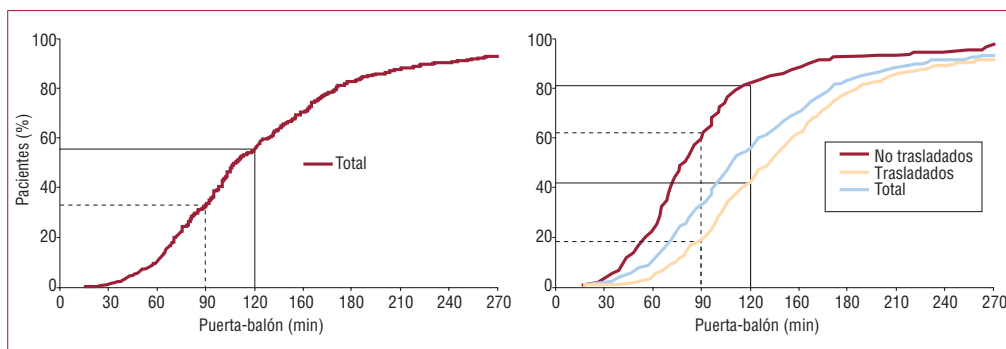


Fig. 4. Porcentajes de pacientes según tiempo puerta (primer contacto médico)-balón.

rantiza cama libre en la unidad coronaria gracias al drenaje preferente de los enfermos a camas de hospitalización convencional o semicríticos. Se estableció un acuerdo para el retorno de los pacientes no complicados al Hospital de Mataró, que es el único que dispone de unidad de cuidados intensivos. Los pacientes son trasladados directamente a la sala de hemodinámica en caso de proceder de otro centro, y siempre que son atendidos por el SEMM de nuestro hospital. No hay ningún criterio de exclusión para aceptar un paciente candidato a ACPP.

Desde febrero de 2007 hasta abril de 2009 se han realizado 445 ACPP; se trató con ACPP al 92% de los pacientes de nuestro centro que tenían criterios de tratamiento de reperusión. La mortalidad hospitalaria ha sido del 4,7% y hemos tenido un 5% de falsos positivos. La figura 3 muestra los intervalos de tiempo recogidos para todos los pacientes, y se diferencian también los trasladados de los propios. Puede observarse que el tiempo invertido entre el

inicio del procedimiento y la dilatación de la arteria es de 20 min, el mismo tiempo que el equipo ACPP tarda en acudir cuando es alertado fuera del horario laboral. Las medianas de tiempo PB son aceptables para el conjunto de pacientes y para los que acuden directamente a nuestro centro (107 y 80 min, respectivamente), pero mejorables en los trasladados (131 min). Lo mismo sucede con el porcentaje de pacientes con un tiempo PB ≤ 90 y 120 min (fig. 4). Hay una diferencia de 56 min ($p < 0,0001$) en el tiempo PB que penaliza a los trasladados y que mayoritariamente corresponde al tiempo de traslado que es el más inaceptable dadas las cortas distancias a recorrer. Nuestros datos muestran que los mejores tiempos PB se consiguen con los pacientes asistidos por el SEMM y trasladados directamente a la sala de hemodinámica.

En Cataluña, el programa CODI IAM, incluido dentro del Plan de Enfermedades Cardiovasculares dependiente de la Dirección General de Planificación Sanitaria de la Consejería de Sanidad, esta-

Curós A et al. Estrategias para reducir el tiempo de reperusión en el tratamiento con angioplastia primaria

blece prioridades de tratamiento y traslado hospitalario para los pacientes con IAMCEST. La Sociedad Catalana de Cardiología ha impulsado, dentro de dicho plan, la inmediata puesta en marcha, inicialmente en el área metropolitana de Barcelona, de un proyecto coordinado por CatSalut para conseguir que la ACPP sea el tratamiento de elección en estos pacientes. Este proyecto incluye la sectorización de los hospitales con IPC 24/7, la coordinación con los centros de su sector, la implantación de una norma de retorno obligado de los pacientes a su hospital local, la modificación de la normativa interna de funcionamiento por parte del SEMM para facilitar la logística de los traslados y la creación de un registro de pacientes con IAMCEST con especial atención a los casos subsidiarios de tratamiento de reperusión.

CONCLUSIONES

Actualmente, la mediana de tiempo PB en muchos centros es superior a los 90-120 min recomendados, especialmente en los pacientes que precisan traslado interhospitalario. En los centros de IPC, la identificación de las barreras que alargan este intervalo de tiempo y la consiguiente aplicación de las medidas correctoras permitiría alcanzar, sin gran dificultad, el objetivo propuesto de tratar con ACPP al menos al 75% de los pacientes. El sistema de llamada única para la activación del equipo ACPP por parte del médico de urgencias o del SEMM en ruta hacia el centro y el traslado directo del paciente a la sala de hemodinámica sin el paso previo por centros sin IPC, probablemente, son las medidas que más tiempo ahorran. Favorecer la equidad y disminuir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes son una obligación para los sistemas públicos de salud, por lo que éstos deben implementar programas u organizar redes preferentes de atención para que la ACPP pueda ser extensible a la mayoría de los pacientes que no se ubican en las inmediaciones del centro de IPC. La coordinación entre centros, así como la mayor eficacia de los SEMM para establecer tiempos más cortos y fiables de traslado interhospitalario, es esencial para conseguir que la ACPP también sea el tratamiento de primera elección para los pacientes que acuden inicialmente a su centro más cercano que carece de IPC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.
2. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 1997;278:2093-8.
3. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:e1-47.
4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2008;117:296-329.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
6. Zijlstra F, Beukema WP, Van't Hof AW, Liem A, Reiffers S, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:908-12.
7. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. PCAT Collaborators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003;145:47-57.
8. Herrmann HC. Transfer for primary angioplasty: the importance of time. *Circulation*. 2005;111:718-20.
9. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, Van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:991-7.
10. De Luca G. Retrasar el tratamiento equivale a negarlo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1-6.
11. Ferreira-González I, Permayner-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cufiàt J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
12. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
13. Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007;93:1552-5.
14. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 analysis; NRM Investigators. *Circulation*. 2005;111:761-7.
15. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92:824-6.
16. Betriu A, Massoti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2005;95:100-1.

44C Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9:34C-45C

Curós A et al. Estrategias para reducir el tiempo de reperusión en el tratamiento con angioplastia primaria

17. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-25.
18. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients: The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88.
19. Kent DM, Ruthazer R, Griffith JL, Beshansky JR, Grines CL, Aversano T, et al. Comparison of mortality benefit of immediate thrombolytic therapy versus delayed primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99:1384-8.
20. Magid DJ, Wang Y, Herrin J, McNamara RL, Bradley EH, Curtis JP, et al. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2005;294:803-12.
21. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattern JA, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2308-20.
22. Nallamothu BK, Bradley E. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2007;357:1631-8.
23. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction. Patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation*. 2007;116:e68-72.
24. D2B. Sustain de Gain. Disponible en: <http://www.d2balliance.org>
25. Jacobs AK, Antman EM, Ellrodt G, Faxon DP, Gregory T, Mensah GA, et al. Recommendation to develop strategies to increase the number of ST-segment-elevation myocardial infarction patients with timely access to primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2006;113:2152-63.
26. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Poulsen SH, Bendix K, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2005;26:770-7.
27. Widimský P, Budesinský T, Vorác D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Longdistance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
28. Andersen H, Nielsen T, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A Comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
29. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J*. 2003;24:21-3.
30. Nallamothu B, Bates E, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)-3/4 Analysis. *Circulation*. 2005;111:761-7.
31. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, Casella G, Vignali L, Varani E, et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *Eur Heart J*. 2008;29:1834-42.
32. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation*. 2007;116:729-36.
33. Aguirre F, Varghese J, Kelley M, Lam W, Lucore C, Gill J, et al. Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: The Stat Heart Program. *Circulation*. 2008;117:1145-52.
34. Le May M, So D, Dionne R, Glover C, Froeschl M, Wells G, et al. A Citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:231-40.
35. Henry T, Sharkey S, Burke MN, Chavez JJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A Regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:721-8.
36. Carrillo P, López-Falop R, Pinar E, Lozano I, Cortés R, Saura D, et al. Proyecto de un plan de accesibilidad al intervencionismo coronario en el infarto agudo de miocardio en la Región de Murcia (España). Registro APRIMUR. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:587-96.
37. López-Palop R, Carrillo P, Lozano I, Pinar E, Cortés R, Saura D, et al. Intervalos de tiempo transcurridos en la realización de la angioplastia primaria: desde el inicio de los síntomas hasta la restauración del flujo. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:597-606.
38. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, Saura D, Párraga M, Picó F, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con angioplastia primaria in situ frente a transferencia interhospitalaria para su realización: resultados clínicos a corto y largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:801-10.
39. García EJ, Delcán JL, Elizaga J, Abeytua M, Soriano J, García Robles JA, et al. Angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio de localización anterior: resultados inmediatos. *Rev Esp Cardiol*. 1994;47:40-6.
40. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufrate E, Blasco A, Millán I, et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:15-22.



Bibliografia

10

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 ---- EHN – European Heart Network; 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>. [Consultat el 20 setembre 2017].
2. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522–527.
3. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota Heart Survey. *Circulation* 2001;104:19–24.
4. García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, et al. Trends in in-hospital mortality and 6-months outcomes in patients with a first acute myocardial infarction. Change over the last decade. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1136–1144.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388–2398.
6. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675–687.
7. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol*. 2005;162:764–773.
8. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004;110:1236–1244.
9. Ural B, Critchley J, Capewell S. IMPACT, a validated, comprehensive coronary heart disease model. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool, 2006. (Accessed Sept 2017, at <http://www.liv.ac.uk/PublicHealth/sc/bua/impact.html>.)
10. Ryan R, Majeed A. Prevalence of ischaemic heart disease and its management with statins and aspirin in general practice in England and Wales, 1994–98. *Health Stat Q*. 2001;12:34–39.
11. Capewell S, Livingston BM, MacIntyre K, et al. Trends in case-fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. *Eur Heart J*. 2000; 21:1833–1840.
12. Butler J, Arbogast PG, BeLue R, et al. Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1589–95. Nichol MB, Venturini F, Sung JC. A critical evaluation of the methodology of the literature on medication compliance. *Ann Pharmacother* 1999;33:531–540.
13. Flores-Mateo G, Grau M, O’Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violán-Fors C. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea. España 1988 – 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988–999.
14. Cequier[[[]]]A. El registro MASCARA desenmascara la realidad asistencial del manejo de los síndromes coronarios agudos en España. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:793–796.
15. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:831–839.
16. Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Martí R, Subirana I, Grau M et al. Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.019>.

17. Dégano I, 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;66:472–481.
18. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabóne P et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:767-775.
19. Fernando Arós, José Cuñat, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-1173.
20. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M et al. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244-252.
21. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-816.
22. Barrabés JA, Bardají, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:98–106.
23. 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;108:1061–1067.
24. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombosis. *BR Heart J*. 1976;38:659-664.
25. Gruppo Italiano per lo Studio della streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-401.
26. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.
27. TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase 1 Findings. *N Eng J Med*. 1985;312:932-936.
28. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, ...et al: Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: Results for the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-I Study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998;98:2659-2665.
29. Keeley EC, Boura JA, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
30. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. *European Heart Journal* 2007;28:679–684.
31. Henriques JPS, Zijlstra F, van't Hof AWJ, DeBoer MJ, Dambrink H, Gosselink M, Hoorntje JCA, Ottervanger JP, Suryapranata H. Primary percutaneous coronary intervention versus thrombolytic treatment: long-term follow-up according to infarct location. *Heart* 2006;92:75–79.

32. Busk M, Mortensen LS, Thuesen L, Andersen HR, Rasmussen K, Madsen JK, Nielsen TT. Reinfarction after anterior ST elevation myocardial infarction: initial benefit of primary angioplasty compared to fibrinolysis is lost during long-term follow-up. *Circulation* 2005;112(Suppl. 5):U631.
33. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. Primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J.* 2008;29:1259-1266.
34. Parodi G, Memisha G, Valenti R, Trapani M, Migliorini A, Santoro GM et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart* 2005;91:1541-1544.
35. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2017;00:1-66.
36. Curós A, Ribas N, Baz JA, Serra J, Fernández E, Rodríguez O et al. "Estrategias para reducir el tiempo de reperfusión en el tratamiento con angioplastia primaria". *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;09:34-45.
37. Bosch X, Curós A, Argimond JM, Faixedas M, Figueras J, Jiménez FX et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en Cataluña. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11(C):51-60.
38. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller Ch, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016;37:267-315.
39. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
40. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
41. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-124.
42. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-1504
43. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.
44. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
45. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. American College of Cardiology/American Heart association task force on practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on practice Guidelines, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:2889-2934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2014;63:3024-3025.

46. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
47. Navar AM, Wang TY, Li S, Robinson JG, Goldberg AC, Virani S, et al. Lipid management in contemporary community practice: Results from the Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *Am Heart J*. 2017;193:84-92.
48. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636-648.
49. Galve E, Cordero A, Cequier A et al. REPAR Study. Degree of lipid control in patients with coronary heart disease and measures adopted by physicians. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:931-938.
50. Lázaro P, Murga[[]]]N, Aguilar[[]]]D, Hernández-Presa[[]]]MA. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The Inertia Study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428-1437.
51. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-494.
52. Schwart GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary síndromes: the MIRACL study: a randomized trial. *JAMA*. 2001;285:1711-1718.
53. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-1317.
54. Masana LL, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivos. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:108-110.
55. Masana LL, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:120-123.
56. Masana LL, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemia orientada a la obtención de los objetivos. *Clin Invest Arterioscl*. 2015;27:138-143.
57. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003;4:18-37.
58. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-587.
59. Guías de buena práctica clínica de dislipemias, 2ª edición actualizada. http://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_dislipemias_2_edicion.pdf; 2009 [consultado el 1 de septiembre de 2017]
60. Zamora A, Fernández de Bobadilla F, Carrion C, Vázquez G, Paluzie G, Elosua R et al. Pilot study to validate a computer-based clinical decision support system for dyslipidemia treatment (HTE-DLP). *Atherosclerosis*. 2013;231:401-404.
61. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.

62. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168:682-689.
63. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, Borén J et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2017; 0: 1-13.
64. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy” strategy replace the “high-intensity statin therapy”? *Atherosclerosis* 2015;240:161-162.
65. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243-250.
66. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M, et al. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol.* 2007;119:212-219.
67. Polańska-Skrzypczyk M, Karcz M, Bekta P, Kępką C, Sielatycki P, Rużyłło W, et al. Total ischaemic time and 9-year outcomes in STEMI patients treated with pPCI. *Int J Cardiol.* 2015;184:184-189
68. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31:943-957.
69. Menees D, Peterson E, Wanhg Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-Balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 2013;369:901-909.
70. Kristensen S, Laut K, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, DiMario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J.* 2014;35:1957-1970.
71. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufratea E, Blasco A, Millán I et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:15-22.
72. Carrillo P, López-Palop R, Pinar E, Saura D, Párraga M, Picó F, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary angioplasty on-site compared with treatment following interhospital transfer: short- and long-time clinical outcomes. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:801-810.
73. Íñiguez A, Vázquez N, Trillo R, Baz JA, Vázquez JM, Amaro A, et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Galicia. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11:44-50.
74. Lezáun R, Alcasena MS, Basurte MT, Berjón J, Maraví C, Aleu M, et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Navarra. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11:21-27.
75. Gómez-Hospital JA, Domenico P, Sánchez-Salado JC, Ariza A, Homs S, Lorente V et al. Impacto en tiempos de actuación y perfil de los pacientes tratados con angioplastia primaria en el área metropolitana sur de Barcelona al implantar el programa Código Infarto. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:911-918
76. Carrillo X, Fernandez-Nofrerías E, Rodríguez-Leor O, Oliveras T, Serra J, Mauri J et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J.* 2016;37:1034-1040.

77. Zahn R, Schuster S, Schiele R, Seidl K, Voigtländer T, Hauptmann KE et al. Differences in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or thrombolytic therapy. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. *Clin Cardiol.* 1999;22:191-199.
78. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
79. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2101-2108.
80. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.
81. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, Geraci E, Lotto A, Maggiono AP et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998;98:2659-2665.
82. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. *Eur Heart J* 2007;28:679-684.
83. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2014;7:592-601.
84. Nakatani D, Sakata Y, Suna S. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol.* 2013;111:457-464.
85. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.
86. Dennis S, Williams A, Taggart J, Newall A, Denney-Wilson E, Zwar N, et al. Which providers can bridge the health literacy gap in lifestyle risk factor modification education: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Fam Pract.* 2012;13:44.
87. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, for the EUROASPIRE Study Group*. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373:929-940.
88. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Tan H. Clinical characteristics and short-term outcomes in patients with elevated admission systolic blood pressure after acute ST-elevation myocardial infarction: a population based study. *BMJ Open.* 2014;4, e005097.
89. Pitsavos C, Panagiotakos D, Zombolos S, Mantas Y, Antonoulas A, Stravopodis P, et al. Systolic blood pressure on admission predicts in-hospital mortality among patients presenting with acute coronary syndromes: the Greek study of acute coronary syndromes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:362-366.
90. Stenestrand U, Wijkman M, Fredrikson M, Nystrom FH. Association between admission supine systolic blood pressure and 1-year mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute chest pain. *JAMA.* 2010;303:1167-1172.

91. Jonas M, Grossman E, Boyko V, Behar S, Hod H, Reicher-Reiss H. Relation of early and one-year outcome after acute myocardial infarction to systemic arterial blood pressure on admission. *Am J Cardiol.* 1999;84:162–165.
92. Mazón-Ramos P, Cordero A, González-Juanatey JR, Bertomeu V, Delgado E, Vitale G, et al. Control of cardiovascular risk factors in revascularized patients with diabetes: a subanalysis of the ICP-bypass study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:115–120.
93. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction. a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2382–2387.
94. Borràs X, Garcia- Moll X, Gómez-Doblas JJ, Zapata A, Artigas R, et al. Stable angina in Spain and its impact on quality of life. The AVANCE registry. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:734–741.
95. Gómez-Barrado JJ, Ortiz C, Gómez-Turégano M, Gómez-Turégano P, Garcipérez-de-Vargas FJ, Sánchez-Calderón P. Control lipídico en pacientes con enfermedad coronaria del Área de Salud de Cáceres (España): estudio LIPICERES. *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29:13-19.
96. Virani SS, Woodard LD, Akeroyd JM, Ramsey DJ, Ballnatyne CM, Petersen LA. Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low- to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. *Clin Cardiol.* 2014;37:653-659.
97. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291:2243–2252.
98. Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
99. Kritharides L, Nicholls SJ. Men and women--similar but not identical: insights into LDL-lowering therapy in women from the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Future Cardiol.* 2015;11:511-515.
100. Nilsson G, Samuelsson E, Söderström L, Moee T. Low use of statins for secondary prevention in primary care: a survey in a northern Swedish population. *BMC Fam Pract* 2016 11;17:110.
101. Raparelli V, Pannitteri G, Todisco T, Toriello F, Napoleone L, Manfredini R et al. Treatment and response to statins: gender-related differences. *Curr Med Chem.* 2017;24:2628-2638.
102. Cangemi R, Romiti GF, Campolongo G, Ruscio E, Sciomer S, Gianfrilli D et al. Gender related differences in treatment and response to statins in primary and secondary cardiovascular prevention: The never-ending debate. *Pharmacol Res.* 2017;117:148-155.

