

Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón)

Adolfo Cabadés, Ildelfonso Echanove, Javier Cebrián, Juan Cardona, Francisco Valls, Valentín Parra, Vicente Bertomeu, Mercedes Francés, Enrique González, Federico Ballenilla, Francisco Sogorb, Rafael Rodríguez, Ángel Mota, Francisco Guardiola y José Calabuig, en representación de los investigadores del PRIMVAC

análisis multivariante / antiagregantes plaquetarios / arritmias / bioestadística / cardiopatía isquémica / complicaciones postoperatorias / control de calidad / diabetes mellitus / edad / estudio de casos y controles / factores pronósticos

Introducción y objetivos. Los registros de pacientes con infarto agudo de miocardio hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos cardiológicos de una Comunidad Autónoma son escasos en España. El registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón) se inició para obtener información sobre la asistencia a estos pacientes en la Comunidad Valenciana

Métodos. Se analizan las características demográficas, clínicas, la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos y las variables pronósticas en los pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio entre el 1 de diciembre de 1994 y el 30 de noviembre de 1995 en las unidades de cuidados intensivos de 17 hospitales de la Comunidad Valenciana cuya cobertura poblacional es de 2.833.938 habitantes.

Resultados. La edad media de los 2.377 casos incluidos fue de 65,3 años (DE 11,9). El 23,2% eran mujeres. La mortalidad intraunidad coronaria fue del 13,9%. La insuficiencia ventricular izquierda se detectó en el 39,8%. La trombólisis se realizó en el 42,1% con una mediana del tiempo de retraso de 195 min, que fue mayor en las mujeres (250 min) y en los mayores de 64 años (210 min). La edad, el sexo femenino, los antecedentes de infarto de miocardio, la diabetes, la presencia de onda Q y de signos electrocardiográficos de infarto de ventrículo derecho predijeron independientemente mayor mortalidad en la unidad coronaria.

Conclusiones. El análisis de los datos permite afirmar la factibilidad de un registro de infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana. Hay que resaltar la mortalidad todavía alta a pesar de unos niveles aceptables de terapéutica trombolítica que se aplica con un retraso considerable sobre todo en las mujeres y en los ancianos.

Palabras clave: *Infarto agudo de miocardio. Registro. Tratamiento. Pronóstico.*

CHARACTERISTICS, MANAGEMENT AND PROGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE VALENCIA AUTONOMOUS COMMUNITY IN 1995: THE PRIMVAC REGISTER RESULTS (PROYECTO DE REGISTRO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO DE VALENCIA, ALICANTE Y CASTELLÓN)

Background and objectives. Regional registers of patients with acute myocardial infarction are scarce in Spain. The PRIMVAC register (Proyecto de Registro de Infarto agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón) was initiated to obtain updated information on the management of these patients in the Valencia Autonomous Community. Data of the first twelve months of the register are presented.

Methods. The 17 participating hospitals cover 2,833,938 inhabitants. Demographic, clinical, procedural and outcome data as well as predictive variables of mortality were analysed in the patients with acute myocardial infarction during their stay in the coronary care units from 1 December 1994 to 30 November 1995.

Results. During 12 months, 2,377 patients were included. Mean age was 65.3 years (SD 11.9) and 23.2% were female. Left ventricular failure was present in 39.8%. Thrombolytic therapy was applied in 42.1% with a median time delay of 195 min from chest pain onset. This time was longer in the

El Registro PRIMVAC ha sido promovido por INSVACOR y cuenta con la colaboración económica de: Diputación Provincial de Valencia, Asisa, Boehringer Ingelheim, Lacer, Madaus Cerafarm, MSD, Novartis, Pfizer, Schering Plough y Uriach.

Correspondencia: Dr. A. Cabadés.
Avda. Blasco Ibáñez, 8, p. 23. 46010 Valencia.
Correo electrónico: cabades@jet.es

Recibido el 2 de abril de 1998.

Aceptado para su publicación el 5 de noviembre de 1998.

women (250 min) and in the elderly (210 min). The in-coronary-care-unit-mortality rate was 13.9%. Age, female gender, diabetes, previous myocardial infarction, Q wave and right ventricular infarction independently predicted increased early mortality

Conclusion. Present data show the feasibility of an acute myocardial infarction register in the Valencia Autonomous Community. Although an acceptable level of thrombolysis has been reached, the mortality rate is still high. The long delay in initiating thrombolysis, particularly in female and elderly patients is remarkable.

Key words: Acute myocardial infarction. Register. Management. Prognosis.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 123-133)

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de información sobre la atención a los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) en España son todavía escasos. Los datos disponibles más recientes corresponden a registros realizados en

algunas ciudades y su entorno poblacional^{1,2}. Existe también en marcha un estudio, el Proyecto de Registro Hospitalario de Infartos Agudos de Miocardio en España (PRIAMHO)³, que recoge los datos hospitalarios del IAM de 33 hospitales españoles repartidos por todo el territorio nacional y que cubren aproximadamente una cuarta parte de la población española. Sin embargo, no existen estudios que intenten establecer un registro hospitalario de IAM de todas o de la mayor parte de unidades de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC) de una región o Comunidad Autónoma. La realización de tales registros en Comunidades Autónomas de tamaño intermedio y con una cierta uniformidad sociocultural permitiría con mayor facilidad y menor esfuerzo establecer las características de los pacientes hospitalizados por IAM en relación con su entorno asistencial. El estudio PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón) es un registro prospectivo de IAM de las UCIC de los hospitales de la Comunidad Valenciana y pretende obtener información exhaustiva sobre la atención a los pacientes con IAM en esta comunidad, de forma que pueda ser utilizada globalmente para el análisis de los patrones de asistencia al IAM

TABLA 1
Características de los hospitales

Hospital	Habitantes	Camas hospital	Camas UCIC	Ecocardiografía	Coronario- grafía	Medicina nuclear	Angioplastia coronaria	Cirugía coronaria
Gran Vía	149.439	167	6	Sí	No	No	No	No
Sagunto	119.570	272	9	Sí	No	No	No	No
Arnau de Vilanova	215.017	320	6	Sí	No	No	No	No
La Fe	520.559	866	21	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
General Valencia	326.667	630	6	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Requena	48.691	97	4	Sí	No	No	No	No
Peset	320.791	503	12	Sí	No	Sí	No	No
Gandía	135.903	246	8	Sí	No	No	No	No
Denia	110.128	128	3	Sí	No	No	No	No
Alcoy	133.144	295	7	Sí	No	No	No	No
San Juan	144.731	279	6	Sí	No	Sí	No	No
Alicante	204.564	944	20	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Elche	225.784	420	6	Sí	No	No	No	No
Orihuela	178.950	238	6	Sí	No	No	No	No
Consuelo	*	160	11	Sí	Sí	No	Sí	Sí
IVO	*	150	6	Sí	No	No	No	No
Vistahermosa	*	65	3	Sí	No	No	No	No
Total	2.833.938	5.780	140					
No participantes								
General Castellón	282.288	630	12	Sí	No	No	No	No
Játiva	178.412	257	10	Sí	No	No	No	No
Clínico Valencia	282.686	505	15	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Villajoyosa	106.632	252	8	Sí	No	No	No	No
Elda	187.464	289	8	Sí	No	No	No	No
Vinaroz	72.764	72	3	Sí	No	No	No	No
Perpetuo Socorro	*	145	6	Sí	No	No	No	No
Total	1.110.246	2.150	62					

Los señalados con (*) son hospitales concertados, no integrados en la red pública.

en la Comunidad Valenciana y para la valoración de la propia práctica clínica en cada hospital participante.

El objetivo de este trabajo es analizar los datos demográficos, evolutivos y de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, de los pacientes incluidos en el primer año del registro y establecer los factores pronósticos de mortalidad intra-UCIC.

MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes dados de alta con el diagnóstico de IAM de las UCIC de los hospitales participantes entre el 1 de diciembre de 1994 y el 30 de noviembre de 1995.

Centros participantes

Se invitó a participar en el estudio a todos los centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana que dispusieran de una UCIC para el tratamiento del IAM. Diecisiete de los 25 hospitales aceptaron integrarse en el estudio. La relación de hospitales, sus características y la población adscrita a cada uno de ellos se describen en la [tabla 1](#). La población global atendida por los hospitales participantes corresponde aproximadamente al 72% de la población total de la Comunidad Valenciana.

Control de calidad

Se utilizó la misma metodología que en el PRIAMHO³ con el fin de garantizar la comparabilidad de nuestros resultados. Previamente al inicio del estudio se facilitó a los investigadores el programa informático UCIC de la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la hoja de recogida de datos y la definición de las variables utilizadas. En varias reuniones con los investigadores se explicaron y comentaron las definiciones de estas variables, así como el sistema de recogida de datos y el funcionamiento del programa UCIC.

Los controles de calidad fueron llevados a cabo de dos formas: por una parte, el equipo encargado del mantenimiento de la base de datos del PRIMVAC, al recibir los datos de cada UCIC, comunicó a los centros correspondientes las variables con valores fuera del intervalo de los aceptados, las inconsistencias, errores y omisiones. Cada dos meses se realizaron reuniones con los investigadores para analizar el desarrollo del estudio y discutir los datos introducidos hasta el momento en el registro. Por otra parte se verificó la fiabilidad de los datos remitidos al centro coordinador mediante una auditoría externa que revisó en cada hospital una selección aleatoria del 15% de las historias de los casos incluidos. Se analizó el grado de concordancia entre los datos enviados por los investigado-

res y los obtenidos en este control mediante el índice kappa que fue globalmente de 0,89.

En todos los hospitales participantes se revisaron periódicamente los libros de registro de ingresos de las UCIC para detectar casos no registrados y recuperarlos retrospectivamente.

La proporción de pacientes con IAM de cada hospital que ingresaron en la UCIC (cobertura de la UCIC) pudo obtenerse en 11 hospitales de los 14 participantes de la red pública y se determinó mediante la fórmula: número de IAM en UCIC \times 100/número de IAM dados de alta del hospital. El nivel de exhaustividad del registro se analizó en estos 11 hospitales que también participaban en el PRIAMHO³ y que tenían una cobertura poblacional de 2.314.521 habitantes, definiéndose como la proporción de IAM ingresados en la UCIC que fueron registrados. La cobertura de las UCIC del total de IAM ingresados en estos hospitales fue del 78,8% y la exhaustividad de los ingresados en las UCIC del 96,7%.

Variables analizadas

La mayor parte de las definiciones de las variables medidas se ha tomado del estudio PRIAMHO³. Las variables analizadas en los pacientes incluyeron:

1. *Características demográficas.* Edad y sexo.
2. *Presencia de antecedentes coronarios.* Angina e infarto previos, angioplastia y cirugía de pontaje aorto-coronario.
3. *Factores de riesgo coronario.* Hipertensión arterial, hipercolesterolemia, consumo de tabaco, ex fumadores y diabetes.
4. *Retrasos en la asistencia.* Se registraron los siguientes tiempos: a) tiempo entre la aparición de los síntomas y la llegada al hospital; b) tiempo total entre el comienzo de los síntomas y la llegada a la UCIC, y c) tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del fármaco trombolítico.
5. *Características clínicas del IAM.* Existencia de onda Q, localización electrocardiográfica del IAM, afectación del ventrículo derecho (definida por criterios electrocardiográficos).
6. *Procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante la estancia en la UCIC.* Se registraron los siguientes procedimientos terapéuticos o diagnósticos realizados durante la estancia en la UCIC, aunque se llevaran a cabo fuera del hospital participante: coronariografía, angioplastia, cirugía coronaria, ecocardiografía, gammagrafía con ^{99m}Tc, colocación de catéter de Swan-Ganz, implantación de marcapasos temporal, ventilación mecánica y maniobras de reanimación cardiopulmonar.
7. *Medicación administrada.* Se registraron los siguientes fármacos: trombolíticos, heparina intravenosa a dosis anticoagulante, angiagregantes plaquetarios;

TABLA 2
Datos demográficos. Antecedentes coronarios. Factores de riesgo. Características del IAM

	Totales (%)	No fallecen (%)	Fallecen (%)	p
Número de casos	2.377	2.047 (86,1%)	330 (13,9%)	
Edad (años)	65,3 (DE = 11,9)	64,3 (DE = 11,9)	72,0 (DE = 9,4)	< 0,001
Varones	76,8	79,4	60,6	< 0,001
Mujeres	23,2	20,6	39,4	< 0,001
Angina previa	25,9	25,4	29,1	NS
IAM previo	17,6	16,6	23,9	< 0,01
Angioplastia previa	1,1	1,1	1,5	NS
Bypass aortocoronario	1,6	1,6	2,4	NS
HTA	43,0	42,8	44,5	NS
Colesterol	27,3	28,5	19,4	< 0,001
Tabaquismo	36,9	40,3	16,9	< 0,001
Ex tabaquismo	15,2	15,5	13,6	NS
Diabetes	27,9	25,8	40,6	< 0,001
Con onda Q	73,0	72,4	76,7	NS
Sin onda Q	21,5	22,9	12,7	< 0,001
Onda Q no precisable	5,5	4,6	10,6	< 0,001
Localización del IAM				
Anterior	42,6	41,4	50,0	< 0,005
Inferior	44,4	46,0	34,5	< 0,001
Mixto	1,6	1,8	2,4	NS
No precisable	11,4	11,2	13,0	NS
Afect. VD	7,4	6,5	13,0	< 0,001

Afect. VD: signos electrocardiográficos de infarto de ventrículo derecho; HTA: hipertensión arterial.

betabloqueantes, nitratos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), calcioantagonistas, fármacos inotrópicos, digital, diuréticos y antiarrítmicos.

8. *Complicaciones evolutivas en las UCIC.* Se registró la aparición de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular completo, trastornos agudos de la conducción intraventricular, angina postinfarto, insuficiencia ventricular izquierda de acuerdo con la clasificación de Killip y anotándose el máximo alcanzado, fallo ventricular derecho, reinfarto, rotura cardíaca (pared libre), rotura del músculo papilar mitral, disfunción del músculo papilar mitral, rotura de tabique interventricular (perforación septal) y embolia arterial periférica.

También se registró el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico de acuerdo con los siguientes criterios: signos clínicos de déficit neurológico de presentación variable (insidiosa o brusca). Se requirió para su diagnóstico la realización de una tomografía axial computarizada.

Análisis estadístico

La unidad de análisis fue el episodio asistencial. Las medias se presentan como media y desviación estándar

(DE) y las proporciones como porcentajes. Se realizó inicialmente un análisis univariante contrastando las características del grupo de fallecidos frente al de supervivientes. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de la χ^2 con la corrección de Yates cuando fue preciso. En el caso de muestras reducidas se utilizó el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student o la aproximación no paramétrica de Mann-Whitney en el caso de que la variable no siguiera una distribución normal. Todos los contrastes se plantearon bilateralmente y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Posteriormente se ajustó un modelo de regresión logística escalonada hacia adelante para identificar aquellas variables que, de forma independiente, tuviesen poder explicativo frente a la mortalidad. Las variables candidatas a permanecer en el modelo fueron escogidas por consenso entre los investigadores guiados por principal, aunque no exclusivamente, por los resultados del análisis univariado. Dichas variables candidatas fueron la edad, el sexo, los antecedentes de angina y de IAM, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes, las características de la onda Q, la afectación del ventrículo derecho y el tratamiento trombolítico. Para la inclusión en el modelo, la variable presencia de onda Q se recodificó del siguiente modo: infartos con onda Q positiva o indeter-

TABLA 3
Tiempos de retraso (min)

	Totales	No fallecen	Fallecen	p	Varón	Mujer	p	< 65 años	≥ 65 años	p
Tiempo trombólisis*										
Mediana	195	195	210	NS	180	250	< 0,001	180	210	< 0,005
Percentiles 25-75	120-300	120-300	121-290		120-300	150-360		120-300	140-300	
Tiempo dolor-urgencias**										
Mediana	180	180	175	NS	160	224	< 0,001	140	180	< 0,001
Percentiles 25-75	90-360	90-360	76-420		84-340	120-540		60-322	100-435	
Tiempo dolor-UCIC**										
Mediana	260	270	220	< 0,05	240	386	< 0,001	240	285	< 0,001
Percentiles 25-75	136-626	140-630	120-530		130-540	180-745		120-540	150-690	

Los señalados con (*) corresponden a los casos con trombólisis. Los señalados con (**), a todos los casos.

minada = 1; infartos sin onda Q = 0. La variable dependiente mortalidad se codificó como fallecidos = 1, supervivientes = 0. La variable edad se incluyó como variable continua. Todas las variables categóricas se codificaron con respecto a una categoría de referencia.

RESULTADOS

Características demográficas

El número total de casos incluidos fue de 2.377. Las características de los centros participantes se presentan en la [tabla 1](#). La edad promedio de los casos incluidos en el estudio fue de 65,3 (DE 11,9) años ([tabla 2](#)). Un 56,3% de los casos tenían una edad igual o mayor de 65 años. Las mujeres tenían una edad promedio de 69,6 años (DE 12,6) significativamente mayor ($p < 0,001$) que la de los varones (63,5 años; DE 12,8). El 76,8% de los pacientes eran varones ([tabla 2](#)). La mortalidad intra-UCIC fue del 13,9%. La edad promedio de los que fallecieron (72,0 años) fue significativamente superior a la de los que no fallecieron (64,3 años), observándose también una mayor proporción de mujeres en el grupo de los fallecidos (39,4%) respecto a la registrada en el de los pacientes que fueron dados de alta vivos de la unidad coronaria (20,6%) ([tabla 2](#)).

Antecedentes coronarios

La angina previa se encontró en el 25,9% de los casos y el infarto previo en el 17,6% ([tabla 2](#)). El IAM previo se observó con mayor frecuencia en el grupo de los fallecidos (23,9%).

Factores de riesgo

La frecuencia de los antecedentes de diabetes fue significativamente mayor (40,6% frente al 25,8%) y la de los de dislipemia y de tabaquismo significativa-

mente menores (19,4% frente al 28,5% y 16,9% frente al 40,3%, respectivamente) en el grupo de casos que fallecieron ([tabla 2](#)).

Características del IAM

El 73,0% de los casos presentó un IAM con onda Q, el 21,5% sin onda Q, y en el 5,5% no se pudo precisar la localización de la onda Q ([tabla 2](#)). El IAM sin onda Q se observó con menor frecuencia en el grupo de los fallecidos. La proporción de infartos de localización anterior fue mayor entre los fallecidos (50% frente al 41,4%). Los signos electrocardiográficos de afectación del ventrículo derecho (7,4%) se observaron con mayor frecuencia en el grupo de los fallecidos (13% frente al 6,5%).

Tiempos de retraso

La mediana del tiempo hasta la trombólisis fue de 195 min ([tabla 3](#)). Sólo un 25% de los pacientes en los que se realizó trombólisis recibieron el trombolítico en las dos primeras horas. Las mujeres recibieron el tratamiento trombolítico con mayor retraso que los varones (mediana de 250 min frente a 180 min en los varones) ([tabla 3](#)). Este mayor retraso se observa también en el grupo de pacientes mayores de 64 años.

La mediana de tiempo de llegada al hospital fue de 180 min. Los pacientes más jóvenes llegaron antes al hospital y las mujeres con un mayor retraso (mediana de 224 min en la mujer frente a 160 min en el varón). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada a la UCIC fue de 260 min. Este tiempo fue significativamente mayor en las mujeres (386 min frente a 240 min en los varones) y en el grupo de más de 64 años ([tabla 3](#)).

Procedimientos

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados durante la hospitalización en la UCIC pueden

TABLA 4
Procedimientos diagnósticos y terapéuticos

	Totales (%)	No fallecen (%)	Fallecen (%)	p
Swan-Ganz	4,8	2,6	18,2	< 0,001
Marcapasos provisional	5,2	3,1	18,2	< 0,001
RCP	7,9	2,1	43,9	< 0,001
Coronariografía	4,5	4,6	4,2	NS
Angioplastia coronaria	2,1	2,1	2,1	NS
Cirugía cardíaca	0,4	0,4	0,3	NS
Ecocardiografía	23,3	22,1	30,6	< 0,001
Isótopos	0,6	0,7	0,3	NS
Ventilación mecánica	9,4	4,2	41,8	< 0,001

RCP: reanimación cardiopulmonar.

TABLA 5
Tratamiento trombolítico

	Totales (%)	No fallecen (%)	Fallecen (%)	p
Trombólisis	42,1	43,5	33,3	< 0,001
rtPA	57,8	58,3	53,6	NS
SK	35,3	34,9	38,4	NS
APSAC	6,4	6,4	6,3	NS
Urocinasa	0,1	0,1	0,0	
Otros	0,5	0,3	1,8	NS
Motivo no trombólisis				
Edad	6,5	5,7	11,0	< 0,001
Retraso	34,1	36,2	22,5	< 0,001
Contraindicación	19,0	18,1	23,5	NS
Otros	40,4	39,9	43,0	NS

SK: estreptocinasa; rtPA: activador tisular recombinado del plasminógeno.

observarse en la **tabla 4**. Se utilizaron más frecuentemente en el grupo de los fallecidos los siguientes procedimientos: catéter de Swan-Ganz (18,2% frente al 2,6%), la ecocardiografía (30,6% frente al 22,1%), el marcapasos provisional (18,2% frente al 3,1%), la ventilación mecánica (41,8% frente al 4,2%) y la reanimación cardiopulmonar (43,9% frente al 2,1%).

Fármacos utilizados

La trombólisis se llevó a cabo en el 42,1% de los casos. La utilización de los trombolíticos fue menor en los fallecidos (33,3% frente al 43,5%). El activador tisular recombinado del plasminógeno (rtPA) y la estreptocinasa (SK) fueron los trombolíticos más utilizados (**tabla 5**). Los motivos para no administrar el fármaco trombolítico fueron: la edad en el 6,5% de los casos en que no se realizó la trombólisis, el retraso en

TABLA 6
Tratamiento farmacológico

	Totales (%)	No fallecen (%)	Fallecen (%)	p
Heparina	52,8	54,4	43,0	< 0,001
Antiagregantes plaquetarios	87,1	90,7	64,8	< 0,001
Betabloqueantes	17,0	18,8	6,1	< 0,001
Nifedipino	4,0	4,4	1,5	< 0,05
Diltiazem	5,8	6,4	2,4	< 0,005
Verapamilo	0,8	0,8	0,6	NS
Nitratos orales	38,8	43,5	10,0	< 0,001
Nitratos i.v.	68,6	71,3	52,1	< 0,001
IECA	26,8	29,3	11,2	< 0,001
Dopa-Dobutamina	20,2	12,5	67,9	< 0,001
Digital	9,8	9,0	14,5	< 0,01
Diuréticos	25,2	23,3	37,0	< 0,001
Lidocaína	15,9	14,9	21,5	< 0,005
Amiodarona	9,4	8,5	15,5	< 0,001
Insulina	17,3	16,1	24,8	< 0,001

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; i.v.: intravenosos.

la llegada al sistema sanitario en el 34,1%, las contraindicaciones en el 19% y otros motivos en el 40,4% (debidos básicamente a ausencia de criterios electrocardiográficos para la indicación de trombólisis) (**tabla 5**).

Los antiagregantes plaquetarios (87,1%) y los nitratos intravenosos (68,6%) encabezaron el resto de los fármacos (**tabla 6**). Los IECA (26,8%) se situaron por encima de los betabloqueantes (17,0%), que se utilizaron menos en el grupo de los fallecidos. La heparina intravenosa a dosis anticoagulante se utilizó en poco más de la mitad de los casos (52,8%). Los trombolíticos, los antiagregantes plaquetarios, los betabloqueantes, la heparina, los IECA y los nitratos se administraron con menor frecuencia en el grupo de los fallecidos. En cambio, los inotropos positivos, antiarrítmicos, digitálicos y diuréticos se administraron con mayor frecuencia en este subgrupo (**tabla 6**).

Complicaciones

Arritmias

La taquicardia y fibrilación ventriculares se observaron en el 7,5% y 5,3% de los casos, respectivamente, y con mayor frecuencia en el grupo de los fallecidos. La fibrilación auricular, presente en el 10,7% de los casos, fue más frecuente en el grupo de los fallecidos. El bloqueo auriculoventricular de tercer grado alcanzó el 4,8% y fue más frecuente también en el grupo de los fallecidos. Los trastornos agudos de la conducción intraventricular se dieron con mayor frecuencia en el grupo de los fallecidos (**tabla 7**).

Complicaciones isquémicas

La angina postinfarto se señaló en el 10,4%. La incidencia de reinfarcto (2,8%) fue significativamente mayor en el grupo de los fallecidos.

Complicaciones mecánicas

La insuficiencia ventricular izquierda (grados II-IV de Killip) estuvo presente en el 39,8% de los casos. Los grados III y IV de Killip fueron significativamente más frecuentes en el grupo de los fallecidos. La rotura de pared libre fue también significativamente más frecuente (6,7%) en este grupo (tabla 7).

Variables con poder predictivo independiente sobre la mortalidad

Las variables que predijeron de forma independiente la mortalidad en la regresión logística escalonada hacia adelante fueron: la edad, el sexo femenino, la existencia de antecedentes de infarto de miocardio, la diabetes, la presencia de onda Q o la localización indeterminada del IAM y la afectación del ventrículo derecho; todas ellas se comportaron como factores asociados a una mayor mortalidad intra-UCIC. Los antecedentes de tabaquismo e hipercolesterolemia se asociaron con menor mortalidad precoz (tabla 8).

DISCUSIÓN

La información aportada por la serie de pacientes del PRIMVAC permite conocer por primera vez datos de características, manejo y pronóstico inmediato de los casos de IAM correspondientes a alrededor del 70% de los hospitales de una Comunidad Autónoma española con una cobertura poblacional del 72% de esta Comunidad.

Ello hace posible que estos datos puedan ser utilizados para analizar globalmente los patrones de asistencia al paciente con IAM en esta Comunidad y que puedan servir en cada hospital para valorar los propios patrones comparándolos con el promedio del resto de los hospitales y con los recomendados por los comités de expertos. Por otra parte, dado que en algunos países se ha demostrado que existen diferencias interregionales en la asistencia a los pacientes con IAM^{4,5}, puede resultar de utilidad llegar a comparar los datos del PRIMVAC con los de los registros de otras regiones españolas.

Características del estudio

Los criterios unificados de selección, la definición previa de las variables y la utilización del mismo sistema informático contribuyen a garantizar la homogeneidad de la serie. La inclusión sucesiva de todos los

TABLA 7
Complicaciones del IAM

	Totales (%)	No fallecen (%)	Fallecen (%)	P
Taquicardia ventricular	7,5	6,5	13,6	< 0,001
FV	5,3	4,0	13,0	< 0,001
FA	10,7	10,1	14,8	< 0,01
BAVC	4,8	3,0	15,8	< 0,001
TCIV agudo	2,9	2,0	8,5	< 0,001
Angina	10,4	10,9	7,3	NS
Ventrículo derecho	2,4	1,4	8,5	< 0,001
Re-IAM	2,8	1,6	10,3	< 0,001
CIV	0,6	0,3	2,1	< 0,001
Rotura de pared libre	1,1	0,2	6,7	< 0,001
Rotura del músculo papilar	0,3	0,0	1,5	
Disfunción del músculo papilar	0,5	0,4	1,2	NS
Embolia periférica	0,2	0,1	0,6	NS
AVC	1,1	0,7	3,3	< 0,001
Killip I	60,2	67,2	17,3	< 0,001
Killip II	19,0	20,3	10,6	< 0,001
Killip III	9,4	8,6	14,5	< 0,001
Killip IV	11,4	3,9	57,6	< 0,001

BAVC: bloqueo auriculoventricular completo; CIV: comunicación interventricular; FA: fibrilación auricular; FV: fibrilación ventricular; Re-IAM: reinfarcto; TCIV: trastorno de la conducción intraventricular.

TABLA 8
Factores pronósticos independientes de mortalidad precoz en el IAM

Variable	p	RR	IC del 95%
Edad	< 0,0001	1,04	1,03-1,06
Sexo femenino	< 0,001	1,66	1,30-2,19
Infarto previo	< 0,01	1,55	1,15-2,19
Hipercolesterolemia	< 0,05	0,68	0,50-0,93
Tabaquismo	< 0,001	0,55	0,39-0,78
Diabetes	< 0,001	1,56	1,20-2,02
Presencia de onda Q*	< 0,001	2,29	1,61-3,26
Afectación de ventrículo derecho	< 0,01	1,83	1,24-2,87

*Incluye infartos con onda Q e indeterminados; RR: riesgo relativo; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

pacientes durante un año aumenta la precisión de los datos y disminuye el riesgo de sesgo⁶.

Sin embargo, entre las limitaciones del PRIMVAC hay que señalar que incluya únicamente a los pacientes con IAM ingresados en las UCIC que, aunque de acuerdo con nuestros datos y los de otras publicaciones³ representan probablemente entre el 70% y el 80% de todos los ingresos hospitalarios por IAM, suelen presentar una mayor gravedad y requerir un mayor número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos

que los no ingresados en las UCIC. Sin embargo, en varias publicaciones de registros de IAM se describen, al igual que en el PRIMVAC, únicamente los datos de los pacientes con IAM hospitalizados en las UCIC⁷⁻⁹. Otra limitación es el hecho de que el seguimiento se restrinja a la estancia de los pacientes en estas unidades a diferencia de otros registros que estudian las variables evolutivas hasta el alta hospitalaria o hasta los 28 días^{1,10,11}. Sin embargo, algunos datos recientemente publicados de los hospitales participantes en el PRIMVAC permiten aventurar que la mortalidad hospitalaria tras ser dados de alta los pacientes de la UCIC no es elevada¹², situándose en cifras en torno al 3,2%.

Antecedentes y factores de riesgo

En el registro PRIMVAC se observa una proporción similar de mujeres a la señalada en dos recientes registros españoles de parecidas características^{2,3} y también el peor pronóstico precoz del IAM en la mujer respecto del varón, ya advertido previamente en otras series^{8,9,13,14} y entre ellas algunas de la Comunidad Valenciana^{15,16}.

Aunque el mayor porcentaje de antecedentes de técnicas de revascularización que se observa en otras series podría estar relacionado con una mayor prevalencia de antecedentes de cardiopatía isquémica, hay que recalcar que los antecedentes de cirugía de revascularización coronaria y/o de angioplastia coronaria siguen siendo muy bajos en el PRIMVAC cuando se comparan no solamente con las series de los EE.UU.¹⁷ sino también con las de Canadá⁷ o con las europeas¹⁸ y aunque suponen un cierto avance respecto a datos previos², reflejan la existencia de escaso intervencionismo en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica en la Comunidad Valenciana.

Entre los factores de riesgo hay que señalar que el número de fumadores parece haber disminuido respecto al señalado en publicaciones anteriores en España^{13,19}. Este hecho ha sido señalado también en series de otros países²⁰.

Retrasos hasta el sistema sanitario

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al primer sistema sanitario de urgencias es inferior al considerado como habitual por algunos autores que han estudiado esta variable en la era trombolítica²¹ y similar al señalado en otros registros europeos^{11,22}. Este tiempo es superior en el subgrupo de las mujeres y en el de mayor edad, como se ha señalado también en otras publicaciones^{2,15,16}. Conviene recordar que los resultados de las campañas realizadas para reducir este tiempo de llegada al hospital han sido muy pobres²¹. En cuanto al retraso total hasta la llegada a la UCIC se advierte un descenso respecto

al comunicado en un registro multicéntrico reciente en un área exclusivamente metropolitana² que quizá pueda atribuirse a una mayor celeridad en el traslado desde el área de urgencias del hospital hasta la UCIC, dado el alto porcentaje, en el PRIMVAC, de hospitales comarcales, en los que suele existir mayor agilidad en el traslado intrahospitalario.

Procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Tratamiento farmacológico

En lo que concierne a la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante la hospitalización en la UCIC destaca el escaso uso de la coronariografía, de la angioplastia y de las técnicas isotópicas. Sin embargo, hay que recordar que sólo cuatro de los 17 hospitales poseen laboratorio de hemodinámica y que sólo tres hospitales disponen de medicina nuclear.

El porcentaje de pacientes sometidos a trombólisis, un 42,1%, es similar al de otros registros españoles^{2,3} y parecido o superior al de otros registros extranjeros^{10,23-25}. La consideración de los motivos por los que no se realizó la trombólisis permite aventurar que esta terapéutica podría realizarse en un mayor número de casos si se lograran reducir los retrasos en la llegada al sistema sanitario, que en el 34,1% de los casos sin trombólisis fueron la causa de que no se aplicaran estos fármacos.

La mediana de tiempo hasta la trombólisis, 195 min, es claramente superior a los 165 min señalados en el registro nacional de los EE.UU.¹⁰ y más cercana, aunque superior a la comunicada en los datos preliminares del registro PRIAMHO³ en que es de 180 min. El estudio RESCATE, recientemente publicado²⁶, señala también un retraso hasta la trombólisis de 3 h. Dado que los beneficios de la trombólisis son mucho mayores cuando se aplica en los primeros 60-90 min desde el inicio de los síntomas, es interesante resaltar que solamente en el 25% de los casos del PRIMVAC se aplicó en las dos primeras horas. Los betabloqueantes son utilizados en el 17% de los casos, porcentaje inferior al señalado en la mayor parte de los registros actuales en los que se señalan cifras que oscilan entre el 36% y el 56%^{10,23-25}. No obstante, hay que recordar que el papel de los betabloqueantes en el tratamiento del IAM en la era trombolítica no está todavía bien definido y así en un subestudio del TIMI-II²⁷, la administración precoz de metoprolol junto a rtPA no fue seguida de variaciones en la mortalidad. En cambio, los IECA, cuyos efectos favorables en el IAM han sido señalados en algunos estudios clínicos²⁸⁻³⁰, casi doblan las cifras de utilización de los betabloqueantes.

Variables pronósticas y mortalidad

En el PRIMVAC se observa, al igual que en otros registros^{2,11} que la mortalidad en la fase aguda del in-

farto de miocardio puede seguir siendo alta en la era de la trombólisis. En general la mortalidad de los registros de IAM es más alta que la de los ensayos clínicos³¹⁻³³. Ello ha sido atribuido a un sesgo de selección con tendencia a excluir los pacientes más graves en los ensayos clínicos³¹⁻³³.

En el análisis univariante se observó que una serie de variables se relacionan con mayor mortalidad intra-UCIC. Estas variables, señaladas previamente en las tablas de este artículo, coinciden en gran parte con las señaladas en otras publicaciones^{9,34-38} y su valor pronóstico precoz ha sido analizado en una reciente revisión³⁹. Para el análisis multivariante no se incluyeron variables relativas a complicaciones como la aparición de insuficiencia cardíaca grave, la rotura cardíaca y el accidente cerebrovascular porque se consideran más mecanismos de muerte en la fase aguda que factores pronósticos necesarios de ajuste.

La edad, el sexo femenino, los antecedentes de IAM, la diabetes, la presencia de onda Q y los signos electrocardiográficos de infarto de ventrículo derecho se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad. Varias publicaciones han descrito también el valor pronóstico independiente de estas variables^{9,34-39}. La trombólisis, que se relacionó con una menor mortalidad en el análisis univariado, perdió la significación estadística en nuestro modelo de regresión logística debido probablemente al sobreajustamiento del mismo que incluía la edad, el sexo y la presencia de onda Q, variables todas ellas asociadas con el tratamiento trombolítico. Este hallazgo, no obstante, es similar al comunicado en el estudio MITI¹⁷ y en el recientemente publicado Registro Nacional francés de IAM⁹. En estas dos últimas publicaciones^{9,17} se especula sobre la posibilidad de que el tiempo elegido para la valoración de la mortalidad sea demasiado temprano ya que se ha señalado⁴⁰ que la terapéutica fibrinolítica se asocia a un incremento de la mortalidad en los dos primeros días que se contrarresta por el efecto favorable demostrado a los 35 días. En todo caso conviene insistir en que nuestro estudio no es un ensayo clínico y que las características de nuestra población no son exactamente superponibles a las que habitualmente se encuentran en estos ensayos.

En el análisis multivariante se observó que el tabaquismo y los antecedentes de dislipemia se asociaban con una menor mortalidad precoz en el IAM. La relación del tabaquismo con un mejor pronóstico en el IAM ha sido descrita en numerosos trabajos^{17,19,34,41-44} y algunos autores lo han atribuido a que los fumadores con IAM presentarían fenómenos de trombosis coronaria más susceptibles a la trombólisis⁴⁴ o a que presentarían con mayor frecuencia muerte súbita prehospitalaria que reduciría artificialmente la mortalidad intrahospitalaria^{45,46}. En algunos trabajos esta relación con un mejor pronóstico se pierde tras un análisis multivariante^{19,41,42} mientras que en otros se mantie-

ne^{19,34,43,44}. Las razones de esta disparidad no están suficientemente aclaradas. Una reciente publicación del registro israelí de IAM⁴¹ que incluye 999 casos, observa la ausencia de relación tras el ajuste por posibles factores de confusión y atribuye su existencia en otros trabajos al hecho de que se trate de series de casos de ensayos clínicos en las que existe un cierto sesgo de selección, a diferencia de su propia serie, que incluye todos los casos de IAM recogidos de forma exhaustiva. Sin embargo, estos argumentos pierden consistencia cuando se considera que en nuestro registro con un sistema de inclusión idéntico al israelí y con un mayor número de casos el tabaquismo conserva su valor pronóstico independiente sobre la mortalidad precoz en el IAM.

En el caso de la dislipemia, que ya ha sido observado también en otros registros^{17,23}, los mecanismos de esta paradoja no están suficientemente aclarados. El estudio MITI¹⁷ que analiza los factores predictores de mortalidad en un registro con 6.270 casos de IAM señala que la hipercolesterolemia se encuentra asociada de forma independiente con una menor mortalidad y sugiere, como única explicación, que este hecho podría estar en relación con la mejor atención médica que estos pacientes pueden recibir previamente al IAM. Sin embargo, debe considerarse que el análisis realizado en el presente estudio no estaba dirigido a responder a la pregunta de si los antecedentes de dislipemia o de consumo de tabaco realmente se relacionan con menor mortalidad precoz.

CONCLUSIÓN

El análisis de los datos de esta publicación muestra la posibilidad de llevar a cabo un registro de pacientes con IAM en las UCIC de los hospitales de la Comunidad Valenciana. El PRIMVAC permite constatar una mortalidad todavía alta y superior a la señalada en los ensayos clínicos, a pesar de unos niveles aceptables de tratamiento trombolítico que se aplica con un llamativo retraso, sobre todo en los pacientes de mayor edad y en las mujeres. La edad, el sexo femenino, los antecedentes de infarto de miocardio, la diabetes, la presencia de onda Q y los signos electrocardiográficos de infarto del ventrículo derecho se asocian de forma independiente con una mayor mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio.

APÉNDICE

Investigadores del PRIMVAC: Hospital General de Alicante: F. Sogorb, A. Ibáñez. Hospital de Alcoy: F. Guardiola, F. Amorós, M.J. Marco. Hospital Arnau de Vilanova: M. Francés, L. Cortés, F. Fajarnés, M. García, A. Hervás, C. Tormo. Hospital Virgen del Consuelo: M. Valor. Hospital de Denia: J. Cardona, V. Madrid, A. Gimeno, M. Ortega. Hospital Dr. Peset: F. Valls, V. Valentín, Ll. Miralles. Hospital de Elche: A. Mota, C. Abad, J. Ruiz, F. García de Burgos.

Hospital de Gandía: S. Mazza. Hospital General de Valencia: I. Echanove, F. Pomar, R. Payá, J.V. Vilar. Hospital Gran Vía: E. González, J.E. Belenguer, J. Monferrer, O. Aznar. IVO: J.P. Calabuig, A. Monteagudo. Hospital La Fe: A. Caba-dés, L. Gómez, E. Peris, M. Palencia. Hospital de Orihue-la: A. Jurado. Hospital de Requena: R. Rodríguez, V. Apari-cio, C. Álvarez, M. Tejada. Hospital de Sagunto: V. Parra, V. Lacueva. Hospital de San Juan: F. Colomina, V. Berto-meu, A. Frutos. Clínica Vistahermosa: F. Ballenilla, J. Fus-ter.

Comité externo de control de calidad: V. López Merino, J. Marrugat.

Manejo de base de datos y análisis estadístico: J. Ce-brián.

BIBLIOGRAFÍA

- Sala J, Marrugat J, Masiá R, Porta M and the REGICOR Investi-gators. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-75 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995; 16: 779-784.
- Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R, Calabuig J et al. Estudio RICVAL. El infarto de miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1.124 pacientes en los primeros 12 meses del Registro (diciembre de 1993-noviembre de 1994). *Rev Esp Car-diol* 1997; 50: 383-396.
- Cabadés A, Marrugat J, Arós F, Lopez-Bescós L, Pereferrer D, De los Reyes M et al. Bases para un registro hospitalario de infar-tos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.
- Haas B. Therapeutic management of myocardial infarction: trends observed in the Monica-France project between 1985 and 1991. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1996; 44 (Supl 1): 53-61.
- Cambou P, Genès N, Vaur L, Renault M, Etienne S, Ferrières J et al. Epidemiologie de l'infarctus du myocarde en France. Specifi-cités regionales. *Arch Mal Coeur* 1997; 90: 1.411-1.419.
- Moses LE. The series of consecutive cases as a device for asse-ssing outcomes of interventions. En: Bailar JC, Mosteller F, edito-res. *Medical uses of statistic* (2.^a ed.). Boston: NEJM Books, 1992.
- Rouleau L, Talajic M, Sussex B, Potwin L, Warnica W, Davies RF et al. Myocardial Infarction in 1990s. Their risk factors, strati-fication and survival in Canada: the Canadian Assesment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1.119-1.127.
- Greenland Ph, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S and the Is-raeli SPRINT Investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction, comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-491.
- Danchin N, Vaur L, Genès N, Renault M, Ferrières J, Etienne S et al. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide french survey of practice and early hospitals results. *J Am Coll Cardol* 1997; 30: 598-605.
- Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90: 2103-2114.
- Rustige J, Schiele R, Burczyk U, Koch A, Tebbe U, Senges J for the ALKK Study Group. High hospital mortality despite a fre-quent use of thrombolysis in acute myocardial infarction [resu-men]. *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl): 9.
- Francés M, Cebrián J, Guardiola F, González E, Abad C, Caba-dés A. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en el infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana. El estudio Primvac. *Medicina Intensiva* 1997; 21 (Supl 1): 56.
- Froufe J, Valle V. Características del infarto agudo de miocardio en la Unidad Coronaria. Comparación de datos 1974-1982. *Rev Esp Cardiol* 1984; 37 (Supl 3): 10-13.
- Ferriz JA, Vera A, Suárez G, Torrado E, Rodríguez JJ, Álvarez JM et al. Sexo femenino y mortalidad tras el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 796-801.
- Echanove I, Cabadés A, Velasco JA, Pomar F, Valls F, Francés M et al. Características diferenciales y supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. Registro de infartos agudos de miocardio de la ciudad de Valencia (RICVAL). *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 851-859.
- Ceniceros I, Gastaldo R, Cabadés A, Cebrián J. El sexo femenino es un factor pronóstico independiente de mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 171-174.
- Maynard C, Weaver D, Litwin P, Martin J, Kudenchuk P, Dew-hurst T et al. Hospital mortality in acute myocardial infarction in the era of reperfusion therapy (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Project). *Am J Cardiol* 1993; 72: 877-882.
- Widdershoven JW, Gorgels APM, Vermeer F, Dijkman LW, Verstraaten GM, Dassen WR et al. Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction. Observations from 1982 to 1994. *Eur Heart J* 1997; 18: 1.073-1.080.
- Echanove I. Estudio de supervivencia al infarto de miocardio en los pacientes ingresados en la unidad coronaria del Hospital Ge-neral de Valencia. Resúmenes de tesis doctorales 10.II. Universi-tat de Valencia. Serveis de Publicacions, 1990; 918.
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H et al. Recent trends in acute coronary heart disease, mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minneso-ta Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890.
- Weaver WD. Time to thrombolytic treatment: Factors affecting delay and their influence on outcome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (Supl): 3-9.
- Madsen JK, Hansen JF. Mortality of patients excluded from the Danish Verapamil Infarction Trial II: the Davit-II Study Group. *Eur Heart J* 1993; 14: 277-303.
- Brandt C, Wees-Ponchon A, Nisand J, Verdun A, Jobard P, Attali P et al. Survie dans l'infarctus du myocarde au stade aigu dans un group de 369 patients admis consecutivement entre 1988 et 1992. *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 861-868.
- O'Callaghan P, Comerford D, Graham I, Higgins I, Daly L, Robin-son W et al. National perspective of acute coronary care in the Republic of Ireland. *Br Heart J* 1995; 73: 576-580
- Tsuyuky R, Teo K, Ikuta R, Bay K, Greenwood P, Montague T. Mortality risk and patterns of practice in 2070 patients with acute myocardial infarction, 1987-1992. *Chest* 1994; 105: 1.687-1.692.
- Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Valle V, Molina LL, Cardona M et al. Six-month outcome in patients with myocardial infarction ini-tially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.187-1.192.
- Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC et al. Immediate versus deferred beta-blockade follo-wing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial in-farction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422-437.
- GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceril trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1.115-1.122.
- ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myo-cardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
- The AIRE Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- Pffefer M, Moye L, Braunwald E, Basta L, Brown E, Cuddy T et al. Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myo-cardial infarction. *JAMA* 1991; 266: 258-532.

32. Rustige J, Schiele R, Burczyk U, Koch A, Gottwik M, Neuhaus K et al. The 60 minutes myocardial infarction project. Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 1997; 18: 1.438-1.446.
33. Ceniceros I, Velasco J, Cebrián J, Cabadés A, Lopez Bescós L, Pabón P et al. ¿Sesgo de selección en los ensayos clínicos? Una perspectiva desde el estudio TIM. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49 (Supl 3): 104.
34. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J et al. Predictors of 30 day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction trial of 41021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1.659-1.668.
35. García Rubira JC, Valverde B, Romero D, García Martínez JT, López V, Rojas J et al. La edad es un factor pronóstico independiente en el infarto agudo de miocardio. *An Med Interna* 1995; 12: 61-64.
36. Garini A, Emmanuelli C, Fadin BM, Manzetti G, Distanti R, Arisi M. The effect of age on early and late mortality after an acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol* 1994; 42: 259-268.
37. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, Deeming LW, Scott PJ. Coronary prognostic index for predicting survival after recovery from acute myocardial infarction. *Lancet* 1970; 2: 485-488.
38. Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masiá R. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 111-118.
39. Bueno H. Predicción clínica del pronóstico precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 612-617.
40. Fibrinolytic Therapy Trialist Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected 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.
41. Gottlieb S, Boyko V, Zhager D, Balkin J, Hod H, Pelled P et al. Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.506-1.513.
42. Maggioni A, Maseri A, Fresco C on behalf of GISSI-2. Age related increase in mortality among patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.442-1.448.
43. Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985; 110: 535-541.
44. Barbash G, White H, Modon M, Díaz R, Hampton J, Heikkila J et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 53-58.
45. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 (Supl B): 141-149.
46. Robinson K, Conroy RM, Mucalhy R. Smoking and acute coronary heart disease: a comparative study. *Br Heart J* 1988; 60: 465-469.