

Artículo original

Pronóstico a corto y largo plazo de la fibrilación auricular previa y de novo en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST



Luciano Consuegra-Sánchez^{a,*}, Antonio Melgarejo-Moreno^b, José Galcerá-Tomás^c,
Nuria Alonso-Fernández^b, Ángela Díaz-Pastor^b, Germán Escudero-García^b,
Leticia Jaulent-Huertas^a y Marta Vicente-Gilabert^c

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^cServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2013

Aceptado el 3 de marzo de 2014

On-line el 11 de agosto de 2014

Palabras clave:

Infarto de miocardio

Fibrilación auricular

Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: El impacto de la fibrilación auricular en el pronóstico del infarto de miocardio sigue siendo controvertido. Se analizó la importancia pronóstica de la fibrilación auricular previa y de nueva aparición (*de novo*) en el hospital y a largo plazo en el infarto agudo de miocardio.

Métodos: Estudio prospectivo de 4.284 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Se estudió la mortalidad por todas las causas hospitalaria y a largo plazo (mediana, 7,2 años) mediante modelos ajustados.

Resultados: El 3,2% de los pacientes tenían fibrilación auricular previa y el 9,8%, *de novo*. En general ambos grupos de pacientes tenían un perfil de mayor riesgo basal y mayor probabilidad de complicaciones intrahospitalarias. La mortalidad bruta hospitalaria fue mayor entre los pacientes con fibrilación auricular previa que en la *de novo* (el 22 frente al 12%; $p < 0,001$; 30 frente al 10%; $p < 0,001$). La densidad de incidencia de mortalidad a largo plazo fue de 11,11/100 pacientes-año en la fibrilación auricular previa y 5,35/100 pacientes-año en la *de novo* (ambos grupos, $p < 0,001$). Únicamente la fibrilación auricular *de novo* (odds ratio = 1,55; intervalo de confianza del 95%, 1,08-2,22) fue predictor independiente de mortalidad hospitalaria. La fibrilación auricular previa (hazard ratio = 1,24; intervalo de confianza del 95%, 0,94-1,64) y la *de novo* (hazard ratio = 0,98; intervalo de confianza del 95%, 0,80-1,21) no resultaron predictores independientes de mortalidad a largo plazo.

Conclusiones: La fibrilación auricular *de novo* durante el ingreso es un factor independiente de mortalidad hospitalaria en el infarto agudo de miocardio.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Short- and Long-term Prognosis of Previous and New-onset Atrial Fibrillation in ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction

ABSTRACT

Introduction and objectives: The impact of atrial fibrillation on the prognosis of myocardial infarction is still the subject of debate. We analyzed the influence of previous and new-onset atrial fibrillation on in-hospital and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction.

Methods: Prospective study of 4284 patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. We studied all-cause in-hospital and long-term mortality (median, 7.2 years) using adjusted models.

Results: In total, 3.2% of patients had previous atrial fibrillation and 9.8% had new-onset atrial fibrillation. In general, both groups of patients had a high baseline risk profile and an increased likelihood of in-hospital complications. The crude in-hospital mortality rate was higher in patients with previous atrial fibrillation than in those with new-onset atrial fibrillation (22% vs 12%; $P < .001$; 30% vs 10%; $P < .001$). The long-term mortality rate was 11.11/100 patient-years in patients with previous atrial fibrillation and 5.35/100 patient-years in those with new-onset atrial fibrillation (both groups, $P < .001$). New-onset fibrillation alone (odds ratio = 1.55; 95% confidence interval, 1.08-2.22) was an independent predictor of in-hospital mortality. Previous atrial fibrillation (hazard ratio = 1.24; 95% confidence

Keywords:

Myocardial infarction

Atrial fibrillation

Prognosis

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Mezquita s/n, 30202 Cartagena, Murcia, España.

Correo electrónico: lconsue@gmail.com (L. Consuegra-Sánchez).

interval, 0.94-1.64) and new-onset atrial fibrillation (hazard ratio = 0.98; 95% confidence interval, 0.80-1.21) were not independent predictors of long-term mortality.

Conclusions: New-onset atrial fibrillation during hospitalization is an independent risk factor for in-hospital mortality in acute myocardial infarction.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

FA: fibrilación auricular
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IC: insuficiencia cardíaca

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) probablemente sea la arritmia más frecuente en la población general¹, a menudo está infratratada² y es un hallazgo no excepcional (2-22%) en el infarto agudo de miocardio^{3,4}. El impacto de la FA en el pronóstico hospitalario y tras el alta ha sido objeto de una prolongada controversia en la última década. Mientras algunos estudios muestran asociación independiente con una mayor mortalidad⁵⁻¹⁹, otros no la encuentran²⁰ y finalmente hay quien la asocia con mejor pronóstico²¹. Se ha señalado también que la FA que aparece durante el ingreso (FA *de novo*) es la que podría tener impacto adverso en el pronóstico, en contraste con la FA preexistente (FA *previa*)⁸.

El problema conceptual que subyace a esta controversia se basa en considerar la FA como un simple marcador de insuficiencia cardíaca (IC) o como un actor causal que podría *per se* empeorar la circulación coronaria y la función ventricular, además de contribuir a una mayor activación neurohumoral²². En esta línea, también se ha apuntado que la FA podría incrementar la incidencia de taquiarritmias ventriculares graves²³.

Durante los últimos años, la optimización del tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y, especialmente, el incremento de los tratamientos de reperfusión han mejorado el pronóstico disminuyendo la IC y la mortalidad, con lo que cabría esperar menos aparición de FA²⁴. El estudio de las tendencias temporales en la aparición de IC y FA durante el ingreso puede ayudar a aclarar la relación entre ambas.

El objetivo de este estudio es analizar la importancia pronóstica de las FA *previa* y *de novo* hospitalarias y tras el alta a largo plazo en pacientes no seleccionados ingresados con diagnóstico de IAMCEST. Como objetivo secundario, se analizó la evolución temporal de la FA *de novo* y su relación con la aparición de IC durante el ingreso.

MÉTODOS

Reclutamiento

Entre enero de 1998 y enero de 2008, se reclutó a los pacientes con diagnóstico de IAMCEST en las unidades coronarias de dos hospitales de la Región de Murcia: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Hospital Universitario de Santa Lucía (Cartagena). Se incluyó a los pacientes en un estudio observacional, longitudinal y prospectivo.

El IAMCEST se definió como dolor torácico típico de duración ≥ 30 min y/o elevación de marcadores de necrosis miocárdica,

junto con una elevación del segmento ST en ≥ 2 derivaciones precordiales $> 0,2$ mm en V₁, V₂ o V₃ y $> 0,1$ mm en derivaciones laterales (aVL, I) o inferiores (II, III y aVF) o bloqueo de rama izquierda presuntamente nuevo. El estudio fue aprobado por el comité ético y los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Variables. Definiciones

Se consideró FA cualquier ritmo documentado electrocardiográficamente en un registro de 12 derivaciones cuyo ritmo ventricular fuera irregular y no discriminase ondas p y f (*flutter*). Se consideró FA *previa* la existencia de diagnóstico previo documentado de FA (electrocardiograma o historia clínica) y FA *de novo* durante el ingreso, la que aparece durante el ingreso sin diagnóstico de FA *previa*, es decir, de nuevo diagnóstico. Esta se ha subdividido según su aparición: en las primeras 24 h (FA *de novo* en las primeras 24 h) o después durante el ingreso (FA *de novo* > 24 h).

Se consideró complicaciones hemorrágicas graves o mayores las hemorragias cerebrales y retroperitoneales, o en cualquier otra localización, causantes de deterioro hemodinámico y/o necesidad de transfusión de sangre total o hemoderivados.

Se definió angioplastia durante el ingreso como la suma de angioplastia primaria más la realizada durante el ingreso, es decir, la angioplastia diferida o del día siguiente tras fibrinólisis exitosa. Se definió rotura cardíaca como la suma de rotura de pared libre, septo interventricular o cuerda tendinosa mitral.

Se realizó seguimiento tras el alta a largo plazo (mediana, 7,2 años) mediante contacto telefónico, revisión de historias clínicas, seguimiento en consultas externas y revisión de los registros de mortalidad. Para estos análisis se excluyó la mortalidad hospitalaria. La información relativa al seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio se consiguió en el 98% de los casos.

Análisis estadístico

Se analizaron los factores asociados con la muerte hospitalaria y la FA *de novo* durante el ingreso mediante regresión logística binaria multivariable. Se calcularon los *odds ratio* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se empleó la prueba de la χ^2 para evaluar la importancia de cada variable en el modelo de predicción de la FA *de novo*. El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y el test de Mantel-Haenszel. Se utilizaron modelos jerárquicos de regresión multivariable de Cox para estudiar la mortalidad tras el alta, estimando la *hazard ratio* (HR) y su IC95%. Las variables no gaussianas se transformaron mediante el logaritmo de base decimal. El ajuste del modelo se realizó mediante la inclusión en bloques por método introducir, incluyendo las variables consideradas relevantes según la bibliografía *previa*: edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo activo, dislipemia (bloque 1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia de reciente diagnóstico (< 1 año), insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica *previa*, accidente cerebrovascular *previo*,

clase funcional de la *New York Heart Association* \geq II previa (bloque 2), frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica a su llegada a urgencias, clase Killip, fracción de eyección del ventrículo izquierdo al ingreso (bloque 3), revascularización mediante angioplastia y fibrinólisis (bloque 4) e IC durante el ingreso ($>$ 24 h) (bloque 5). Los supuestos log-lineal y de proporcionalidad de riesgos se comprobaron mediante métodos gráficos. Se estimó la discriminación del modelo final mediante el estadístico C y la calibración mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Se calculó el estadístico C de Harrell para los modelos de Cox.

Para el estudio de las tendencias, se empleó el test de tendencias lineales y se consideraron cinco periodos de 2 años según el momento de reclutamiento: periodo 1 (1998-1999), periodo 2 (2000-2001), periodo 3 (2002-2003), periodo 4 (2004-2005) y periodo 5 (2006-enero de 2008). Los valores perdidos por variable fueron en general $<$ 2% en la gran mayoría de las variables (99%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p <$ 0,05. Los análisis se realizaron con PASW, versión 20 (IBM, Estados Unidos) y STATA 9.1 (College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales de la muestra

En la *tabla 1* se presentan las características basales de la muestra del estudio ($n = 4.284$). La media de edad era 64 años; el 24,0% eran mujeres. El 3,2% tenía FA previa y el 9,8% contrajo FA *de novo* (el 60,0% en las primeras 24 h). De las que aparecieron tras las primeras 24 h, el 80,8% se presentó antes del final del tercer día. El 8,7% de los pacientes con FA *de novo* que sobrevivieron al ingreso persistían en FA al alta. En la *tabla 2* se muestra el tratamiento hospitalario, incluida la terapia de

reperusión, y el tratamiento al alta. La *tabla 3* presenta las complicaciones hospitalarias.

Características basales de la muestra, reperusión, tratamiento hospitalario y al alta, según presencia de fibrilación auricular previa

Comparados con aquellos sin antecedente de FA previa, los pacientes con FA previa tenían significativamente más edad y eran en mayor proporción mujeres, diabéticos e hipertensos, pero menos dislipémicos y fumadores activos. Presentaban una comorbilidad marcadamente mayor: más antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y *New York Heart Association* \geq II (*tabla 1*). Se presentaron al hospital con mayor frecuencia cardiaca y mayor clase Killip. Respecto del tratamiento intrahospitalario, se los sometió a menos angioplastias durante el ingreso y se los trató con más inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y diuréticos, pero menos bloqueadores beta e hipolipemiantes. Además, eran pacientes con peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (*tabla 2*).

Al alta, se les prescribió más triple terapia, más inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y digoxina pero menos salicilatos, tienopiridinas y bloqueadores beta (*tabla 2*).

Características basales de la muestra según la aparición de fibrilación auricular *de novo*. Factores predictores

En el presente estudio, 418 pacientes contrajeron FA *de novo* durante el ingreso. Los predictores no ajustados de esta condición fueron edad, sexo femenino, diabetes mellitus, antecedente de accidente cerebrovascular, *New York Heart Association* \geq II basal, mayores frecuencia cardiaca al ingreso y clase Killip, mayor elevación

Tabla 1
Características basales. Antecedentes y situación clínica al ingreso

	Cohorte total	FA previa	FA <i>de novo</i> durante ingreso*	FA <i>de novo</i> \leq 24 h	FA <i>de novo</i> $>$ 24 h
Pacientes	4.284	136 (3,2)	418 (9,8)	251 (5,9)	167 (3,9)
Edad (años)	64 \pm 13	74 \pm 10	70 \pm 11	69 \pm 12	72 \pm 10
Mujeres	1.045 (24,4)	50 (36,8)	137 (32,8)	81 (32,3)	56 (33,5)
Diabetes mellitus	1.400 (32,7)	55 (40,4)	160 (38,3)	91 (36,3)	69 (41,3)
HTA	2.207 (51,5)	95 (69,9)	228 (54,5)	130 (51,8)	98 (58,7)
Dislipemia	1.789 (42,0)	44 (32,4)	147 (35,3)	86 (34,5)	61 (36,5)
Tabaquismo	1.664 (38,9)	18 (13,3)	115 (27,5)	79 (31,5)	36 (21,6)
AP	274 (6,4)	19 (14,0)	30 (7,2)	18 (7,2)	12 (7,2)
ACV previo	351 (8,2)	27 (19,9)	55 (13,2)	29 (11,6)	26 (15,6)
CI previa	1.152 (26,9)	59 (43,4)	122 (29,2)	72 (28,7)	50 (29,9)
IRC	161 (3,8)	10 (7,4)	20 (4,8)	11 (4,4)	9 (5,4)
EPOC	347 (8,1)	19 (14,0)	40 (9,6)	23 (9,2)	17 (10,2)
Neoplasia	164 (3,8)	3 (2,2)	16 (3,8)	9 (3,6)	7 (4,2)
NYHA \geq II	871 (20,3)	85 (63,0)	98 (23,4)	54 (21,5)	44 (26,3)
Revascularización previa	319 (7,4)	15 (11,0)	30 (7,2)	17 (6,8)	13 (7,8)
Tiempo hasta el ingreso (min)	120 [60-210]	120 [60-190]	120 [56-236]	110 [57-180]	120 [55-260]
FC (lpm)	78 \pm 23	85 \pm 25	85 \pm 32	86 \pm 36	83 \pm 25
PAS (mmHg)	135 \pm 30	135 \pm 26	123 \pm 33	118 \pm 33	131 \pm 32
Clase Killip $>$ I	945 (22,1)	64 (47,1)	184 (44,0)	99 (39,4)	85 (50,9)

ACV: accidente cerebrovascular; AP: arteriopatía periférica; CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IRC: insuficiencia renal crónica; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica. La variable «tiempo hasta el ingreso» se ha estimado como el tiempo transcurrido desde el inicio del primer síntoma torácico o síntoma guía y la llegada al hospital.

Los datos expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Sin antecedentes conocidos de fibrilación auricular.

Tabla 2

Reperusión y tratamiento hospitalario y al alta

	Cohorte total	FA previa	FA de novo durante ingreso [*]	FA de novo ≤ 24 h	FA de novo > 24 h
Pacientes	4.284	136 (3,2)	418 (9,8)	251 (5,9)	167 (3,9)
Reperusión	3.168 (73,9)	101 (74,2)	314 (75,1)	200 (79,7)	114 (68,2)
Trombolisis	2.007 (46,9)	57 (41,9)	207 (49,8)	142 (57,0)	65 (38,9)
Angioplastia primaria	1.161 (27,1)	44 (32,4)	107 (25,6)	58 (23,1)	49 (29,3)
Angioplastia al ingreso	2.432 (56,8)	63 (46,3)	224 (53,6)	127 (50,6)	97 (58,1)
Revascularización quirúrgica	54 (1,3)	0 (0,0)	7 (1,7)	4 (1,6)	3 (1,8)
Tiempo hasta trombolisis (min)	135 [85-220]	140 [120-150]	135 [90-240]	132 [90-210]	145 [98-255]
Tiempo hasta ACTP (min)	180 [120-280]	180 [120-235]	210 [150-312]	222 [152-345]	200 [137-300]
Tratamiento hospitalario					
AAS	4.076 (95,1)	126 (92,6)	393 (94,0)	231 (92,0)	162 (97,0)
Tienopiridinas	2.250 (52,5)	63 (46,3)	207 (49,5)	115 (45,8)	92 (55,1)
IECA	2.952 (68,9)	108 (79,4)	283 (67,7)	145 (57,8)	138 (82,6)
Bloqueadores beta	3.014 (70,4)	76 (55,9)	205 (49,0)	117 (46,6)	88 (52,7)
Hipolipemiantes	2.737 (63,9)	69 (50,7)	222 (53,1)	123 (49,0)	99 (59,3)
Heparina	2.828 (66,0)	82 (60,3)	282 (67,5)	161 (64,1)	121 (72,5)
Diuréticos	986 (23,0)	64 (47,1)	203 (48,6)	95 (37,8)	108 (64,7)
FEVI (%)	49 ± 11	44 ± 11	44 ± 11	45 ± 33	41 ± 11
Cateterismo cardíaco	2.545 (59,4)	65 (47,8)	234 (56,0)	127 (50,6)	107 (64,1)
Número de vasos	1 [1-2]	2 [1-2]	2 [1-2]	1 [1-2]	2 [1-3]
CK-MB máxima (mg/dl)	124 [59-250]	136 [64-204]	150 [70-271]	143 [68-258]	166 [74-296]
Tratamiento al alta (n = 3.758)					
Salicilatos	3.451 (91,8)	88 (64,7)	257 (61,6)	153 (61,2)	104 (62,3)
Tienopiridinas	2.208 (58,7)	51 (37,5)	177 (60,6)	104 (60,8)	73 (60,3)
Bloqueadores beta	2.739 (72,9)	55 (40,4)	169 (40,4)	102 (40,6)	67 (40,1)
IECA/ARA-II	2.506 (66,7)	86 (63,2)	214 (73,0)	110 (64,3)	104 (85,2)
Hipolipemiantes	2.727 (72,6)	64 (47,1)	180 (61,4)	111 (64,9)	69 (56,6)
Digoxina	95 (2,2)	26 (24,3)	28 (9,3)	10 (5,6)	18 (14,5)
Acenocumarol	164 (4,4)	61 (44,9)	25 (8,4)	10 (5,7)	15 (12,2)
Triple terapia	66 (1,5)	23 (16,9)	11 (2,6)	7 (2,8)	4 (2,4)

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CK-MB: isoforma MB de la creatinina; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

El porcentaje está calculado sobre el total de fibrinólisis.

La variable «tiempo hasta la trombolisis» se ha definido como el tiempo transcurrido desde el inicio del primer síntoma torácico o guía hasta el inicio de la trombolisis sistémica. La variable «tiempo hasta angioplastia coronaria transluminal percutánea» se ha definido como el tiempo transcurrido entre el inicio del primer síntoma torácico o guía y el inicio de la angioplastia coronaria.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Sin antecedentes conocidos de fibrilación auricular.

Tabla 3

Complicaciones y mortalidad hospitalarias y mortalidad a largo plazo

	Cohorte total	FA previa	FA de novo durante ingreso [*]	FA de novo ≤ 24 h	FA de novo > 24 h
Pacientes	4.284	136 (3,2)	418 (9,8)	251 (5,9)	167 (3,9)
IC hospital	1.220 (28,5)	73 (53,7)	246 (58,9)	125 (49,8)	121 (72,5)
BAVC	298 (7,0)	14 (10,3)	72 (17,2)	55 (21,9)	17 (10,2)
Angina o re-IAM	445 (10,4)	11 (8,1)	46 (11,0)	20 (8,0)	26 (15,6)
TV/FV durante ingreso	416 (9,7)	21 (15,4)	94 (22,5)	64 (25,5)	30 (18,0)
ACV	89 (2,1)	5 (3,7)	20 (4,8)	10 (4,0)	10 (6,0)
Rotura cardíaca	101 (2,4)	5 (3,7)	31 (7,4)	19 (7,6)	12 (7,2)
Hemorragia grave	106 (2,5)	6 (4,4)	19 (4,5)	9 (3,6)	10 (6,0)
Mortalidad hospitalaria	526 (12,3)	30 (22,1)	124 (29,7)	79 (31,5)	45 (26,9)
Mortalidad a largo plazo tras alta (DI/100 pacientes-año)	3,48	11,11	5,35	4,45	6,77

ACV: accidente cerebrovascular; BAVC: bloqueo auriculoventricular completo; IC: insuficiencia cardíaca; DI: densidad de incidencia; FA: fibrilación auricular; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; TV: taquicardia ventricular.

Salvo otra indicación, los datos expresan n (%).

* Sin antecedentes conocidos de fibrilación auricular.

de la isoforma MB de la creatincinasa y aparición de IC durante el ingreso, mientras fueron protectores la dislipemia, el tabaquismo activo y las mayores presión arterial sistólica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (tabla 1 del material suplementario). Los predictores independientes en el modelo fueron únicamente la edad (por cada logaritmo decimal en años, OR = 266; IC95%, 42-1.673), la presión arterial sistólica (por cada logaritmo decimal en mmHg, OR = 0,04; IC95%, 0,01-0,11) y la IC durante el ingreso (OR = 2,49; IC95%, 1,88-3,31). En este modelo, a juzgar por el estadístico χ^2 , el predictor más importante fue la IC durante el ingreso, seguido de la edad y la presión arterial sistólica (tabla 1 del material suplementario).

Complicaciones y mortalidad hospitalaria según la presencia de fibrilación auricular previa o fibrilación auricular de novo

Los pacientes con FA previa presentaron mayor IC durante el ingreso (el 54 frente al 28%; $p < 0,001$) y mayor mortalidad hospitalaria bruta (el 22 frente al 12%; $p < 0,001$) que aquellos sin FA previa, sin diferencias significativas en las demás complicaciones hospitalarias. A su vez, los pacientes con FA de novo tuvieron mayor asociación con el desarrollo de IC durante el ingreso ($p < 0,001$), bloqueo auriculoventricular completo ($p < 0,001$), accidente cerebrovascular ($p < 0,001$), rotura cardiaca ($p < 0,001$) y mortalidad hospitalaria ($p < 0,001$) (tabla 3). Las dos causas más importantes de mortalidad hospitalaria fueron el shock cardiogénico y la disociación electromecánica, tanto en los pacientes con FA previa (el 46,7 y el 33,3% respectivamente) como en aquellos con FA de novo (el 63,7 y el 19,4%).

En un modelo ajustado (tabla 4), bien calibrado y de elevado poder discriminativo, la FA de novo durante el ingreso (OR = 1,55; IC95%, 1,08-2,22) y la FA de novo en las primeras 24 h (OR = 2,01; IC95%, 1,26-3,21) fueron predictores independientes de la mortalidad hospitalaria. La FA previa (OR = 0,55; IC95%, 0,34-1,26) y la FA de novo > 24 h (OR = 1,17; IC95%, 0,71-1,95) no resultaron predictoras. Es interesante que el riesgo de muerte asociado con la FA de novo y la FA de novo ≤ 24 h fue constante entre los pacientes que adquirieron IC durante el ingreso y los que no (tabla 2 del material suplementario). (interacción, $p = 0,398$ y $p = 0,984$).

Mortalidad tras el alta a largo plazo

Durante el seguimiento (mediana, 7,2 [intervalo intercuartílico, 2,7-10,3] años) se observó una densidad de incidencia de mortalidad

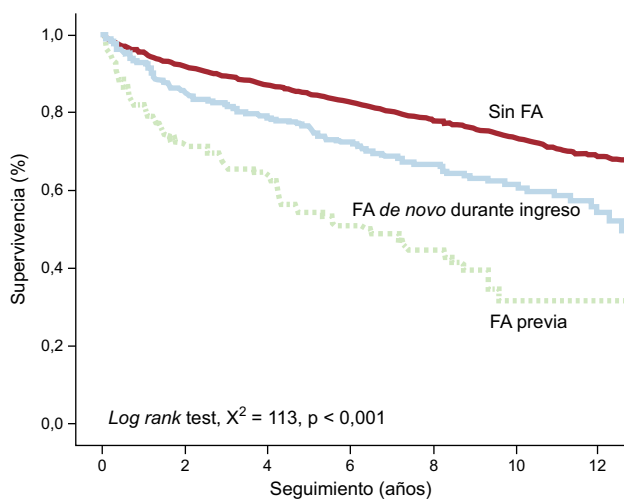


Figura 1. Método de supervivencia de Kaplan-Meier que muestra la mortalidad tras el alta por cualquier causa estratificada según la presencia de fibrilación auricular previa y de novo durante el ingreso. FA: fibrilación auricular.

Tabla 4
Modelos de regresión logística binaria para mortalidad hospitalaria (método introducir) con ajuste incremental por confusores

	OR (IC95%)	ORa ^a (IC95%)	ORa ^b (IC95%)	ORa ^c (IC95%)	ORa ^d (IC95%)	ORa ^e (IC95%)	Hosmer-Lemeshow, modelo f	Estadístico C del modelo f
FA previa	2,08 (1,37-3,16)	1,13 (0,71-1,79)	0,84 (0,52-1,36)	0,68 (0,35-1,30)	0,66 (0,34-1,27)	0,66 (0,34-1,26)	6,06; $p = 0,64$	
FA de novo total	3,81 (3,01-4,82)	2,81 (2,16-3,66)	2,91 (2,22-3,81)	1,81 (1,26-2,59)	1,84 (1,28-2,63)	1,55 (1,08-2,22)	4,03; $p = 0,85$	
FA de novo ≤ 24 h	4,15 (3,11-5,52)	3,26 (2,37-4,50)	3,44 (2,48-4,77)	2,21 (1,40-3,48)	2,19 (1,39-3,47)	2,01 (1,26-3,21)	5,36; $p = 0,72$	0,93 (0,91-0,94)
FA de novo > 24 h	3,33 (2,33-4,76)	2,24 (1,51-3,33)	2,25 (1,50-3,38)	1,41 (0,85-2,36)	1,48 (0,89-2,48)	1,17 (0,71-1,95)	5,02; $p = 0,75$	

FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; ORa: OR ajustada.
^a Ajustada por edad, sexo, índice de masa corporal y factores de riesgo cardiovascular clásicos (antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo activo, dislipemia).
^b Ajustada por lo previo más comorbilidades (insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia, clase funcional de la New York Heart Association basal \geq II, cardiopatía isquémica previa, accidente cerebrovascular previo, arteriopatía periférica previa).
^c Ajustada por lo previo más variables hemodinámicas (frecuencia cardiaca al ingreso, presión arterial sistólica al ingreso, clase Killip al ingreso) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
^d Ajustada por lo previo y trombolisis y revascularización mediante angioplastia.
^e Ajustada por lo previo y por insuficiencia cardiaca durante el ingreso (antes de las primeras 24 h).

Tabla 5

Modelos de regresión de Cox para mortalidad a largo plazo (método introducir) con ajuste incremental por confusores

	HR (IC95%) ^a	HR (IC95%) ^b	HR (IC95%) ^c	HR (IC95%) ^d	HR (IC95%) ^e	HR (IC95%) ^f
FA previa	3,24 (2,50-4,20)	1,76 (1,34-2,30)	1,44 (1,09-1,89)	1,25 (0,95-1,65)	1,23 (0,93-1,63)	1,24 (0,94-1,64)
FA de novo total	1,68 (1,37-2,05)	1,16 (0,95-1,42)	1,16 (0,95-1,43)	1,01 (0,82-1,24)	1,02 (0,83-1,26)	0,98 (0,80-1,21)
FA de novo ≤ 24 h	1,40 (1,06-1,84)	1,07 (0,81-1,41)	1,09 (0,83-1,44)	0,94 (0,71-1,25)	0,97 (0,73-1,29)	0,96 (0,73-1,28)
FA de novo > 24 h	2,11 (1,60-2,78)	1,27 (0,96-1,68)	1,27 (0,96-1,68)	1,10 (0,83-1,47)	1,10 (0,82-1,46)	1,02 (0,77-1,37)

FA: fibrilación auricular; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Seguimiento, mediana 7,2 [2,7-10,3] años.

Estadístico C de Harrell del modelo $f=0,7933$.

Se ha comprobado la condición de proporcionalidad de riesgos para las variables fibrilación auricular previa, fibrilación auricular de novo total, fibrilación auricular de novo ≤ 24 h y fibrilación auricular de novo > 24 h mediante curvas logaritmo menos logaritmo.

^a Modelo bruto.^b Ajustada por edad, sexo, índice de masa corporal y factores de riesgo cardiovascular clásicos (antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo activo, dislipemia).^c Ajustada por lo previo más comorbilidades (insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia, *New York Heart Association* ≥ II basal, cardiopatía isquémica previa, accidente cerebrovascular previo, arteriopatía periférica previa).^d Ajustada por lo previo más variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca al ingreso, presión arterial sistólica al ingreso, clase Killip al ingreso) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.^e Ajustada por lo previo y trombolisis y revascularización mediante angioplastia.^f Ajustada por lo previo e insuficiencia cardíaca durante el ingreso (tras las primeras 24 h).

a largo plazo de 3,5/100 pacientes-año; 11,11/100 pacientes-año con FA previa y 5,35/100 pacientes-año con FA de novo. La [figura 1](#) muestra la curva de supervivencia según la presencia de FA previa o de novo.

En un contexto multivariable ([tabla 5](#)), la FA previa (HR = 1,24; IC95%, 0,94-1,64), la FA de novo (HR = 0,98; IC95%, 0,80-1,21), la FA de novo ≤ 24 h (HR = 0,96; IC95%, 0,73-1,28) y la FA de novo > 24 h (HR = 1,02; IC95%, 0,77-1,37) no resultaron predictoras de mortalidad a largo plazo. Los resultados presentados no mostraron variación al estratificar según el desarrollo de IC durante el ingreso ([tabla 3 del material suplementario](#)). (interacción, $p > 0,05$ en todos los casos).

Tendencias en la aparición de fibrilación auricular de novo durante el reclutamiento

Durante los 10 años de reclutamiento ([figura 2](#)), la incidencia de FA de novo se mantuvo constante; no así la incidencia de IC durante el ingreso hospitalario, que descendió significativamente (periodo 1 frente a periodo 5, el 34 frente al 27%; tendencia, $p < 0,001$). La angioplastia durante el ingreso aumentó de manera significativa (el 33,3 frente al 88,2%; tendencia, $p < 0,001$). Puede observarse

que hubo un descenso sustancial y significativo de la mortalidad hospitalaria (el 14,5 frente al 9,6%; tendencia, $p < 0,001$).

Fibrilación auricular de novo en las primeras 24 h frente a la que aparece después de 24 h

Los pacientes con FA de novo > 24 h tenían un perfil clínico diferente respecto de aquellos con aparición más precoz; las diferencias más relevantes (todo, $p < 0,05$) eran mayor edad, mayor presión arterial sistólica al ingreso, peor clase Killip, peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mayor número de vasos coronarios enfermos, menor reperfusión y mayor incidencia de complicaciones hospitalarias (IC complicada, bloqueo auriculoventricular completo y angina o reinfarcto) ([tablas 1-3](#)). Estos pacientes no presentaron una mortalidad hospitalaria significativamente distinta ($p = 0,321$), pero sí mayor mortalidad a largo plazo (*log rank test*, $\chi^2 = 4,60$; $p = 0,032$).

DISCUSIÓN

Este estudio ilustra que, en pacientes no seleccionados que ingresan con diagnóstico de IAMCEST, la FA de novo supone un

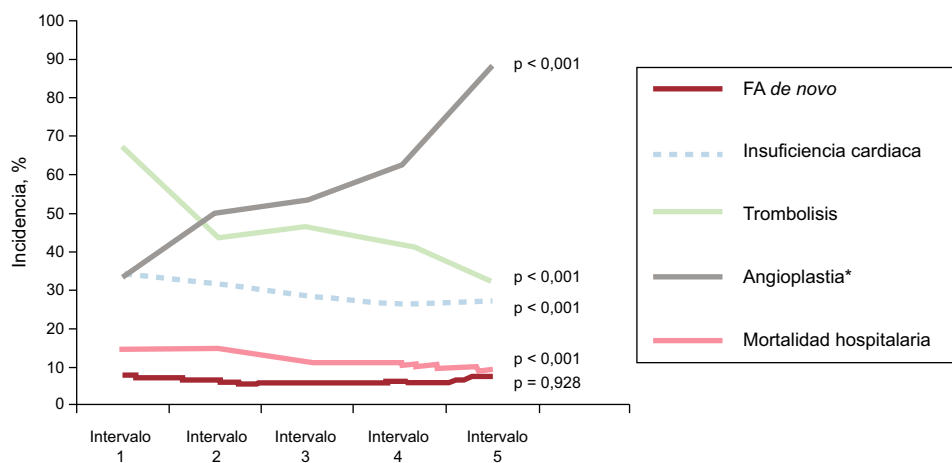


Figura 2. Tendencias en incidencia de fibrilación auricular de novo durante la hospitalización, insuficiencia cardíaca durante el ingreso y tratamiento de reperfusión. Se presentan los valores de p para el test de tendencias. FA: fibrilación auricular. *Suma de angioplastia primaria más la realizada durante el ingreso (angioplastia diferida o del día siguiente tras fibrinólisis exitosa).

factor independiente de mortalidad hospitalaria, en contraste con la FA previa. A largo plazo ninguna de las dos resultó ser factor independiente de mayor mortalidad. Se observó además que tanto la IC como la mortalidad hospitalaria se redujeron significativamente durante el periodo de estudio, a diferencia de la FA *de novo*, que se mantuvo constante.

Diferentes estudios han citado distintos predictores de FA *de novo*. Sin embargo, hay consenso en que las mayores edad e incidencia de IC son los factores de riesgo principales^{3,4}, en concordancia con los resultados de este estudio. Además, otros factores que pueden estar reflejando cierta alteración hemodinámica asociada a disfunción ventricular, como una mayor frecuencia cardíaca y cierta hipotensión arterial, se muestran también como predictores en este estudio y en otros^{3,4}.

Se ha afirmado que la FA conlleva un incremento en la morbilidad y la mortalidad³⁻¹⁹, pero también que esta asociación está mediada en mayor o menor medida por las comorbilidades (*the company it keeps*)^{3,4}. Otro factor crucial es el perfil de riesgo del paciente con síndrome coronario agudo, pues el impacto pronóstico de la FA podría ser menor cuanto mayor sea el riesgo basal⁵. Además, se ha apuntado que, a diferencia de la FA previa, es la FA *de novo* lo que potencialmente conllevaría mayor mortalidad hospitalaria, aunque se ha advertido que podría ser una variable intermedia de IC^{7,16,23}. En el presente estudio, la FA *de novo*, especialmente la que aparece en las primeras 24 h, es predictora de mortalidad hospitalaria después de un ajuste cuidadoso. Además, dicha asociación con un pronóstico adverso es similar al estratificar por la presencia de IC. Esta observación está en consonancia con el registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)⁶ y otros⁷⁻¹⁰, pero en contra de algunos²⁰. En el estudio OACIS, Kinjo et al²⁰ no encontraron asociación entre la FA *de novo* y la mortalidad hospitalaria (OR = 1,42; IC95%, 0,88-2,31). A juicio de los investigadores del presente estudio, varias diferencias entre dicho estudio y el que se presenta aquí pueden justificar los diferentes hallazgos. El estudio de Kinjo et al²⁰ incluyó a pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST, en contraste con el presente estudio; en ese estudio, los análisis se restringieron a pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, no se pudo distinguir entre la FA puramente *de novo*, es decir, la propia de los pacientes sin antecedentes de FA previa, y para terminar, los autores de ese estudio incluyeron como una única categoría el *flutter* y la FA.

Respecto de la mortalidad a largo plazo tras el alta, no se encontró asociación independiente de la FA previa y la FA *de novo* con la mortalidad por cualquier causa, lo cual está en línea con algún estudio previo¹⁹, pero en contraposición con otros previamente publicados (GUSTO-1¹⁰, GUSTO-3¹¹, VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction)⁹, OPTIMAAL¹², GISSI-3¹³ y TRACE¹⁴). Estos estudios comparten el hallazgo de un efecto independiente de la FA en la mortalidad tras el alta, pero también el hecho de tratarse de subanálisis de estudios realizados por otro motivo y sobre poblaciones específicas o antiguas, con escasa comorbilidad, con criterios de exclusión y que, por lo tanto, difieren de la población reclutada en el presente estudio, tipo *all-comers*. Algunas otras diferencias son también relevantes: a) en los estudios OPTIMAAL¹², GUSTO-3¹¹, GISSI-3¹³ y TRACE¹⁴, se consideró la FA y el *flutter* en la misma categoría; b) en OPTIMAAL¹² y GISSI-3¹³, se incluyó a cualquier paciente con infarto agudo de miocardio, con y sin elevación del segmento ST, y no se hizo distinción entre los pacientes que contraen FA *de novo*; c) el ajuste por importantes confusores como la comorbilidad en estos estudios es en general pobre (GUSTO-3¹¹, TRACE¹⁴) o inexistente (GISSI-3¹³). De los estudios citados, el VALIANT⁹ tiene el ajuste estadístico más completo, pero no distingue entre la FA presente al ingreso de la FA *de novo* propiamente.

Estos resultados entran en controversia con los del registro *Cooperative Cardiovascular Project*¹⁵, que informó de un impacto pronóstico independiente de la FA tanto al ingreso como tras el alta

hospitalaria. Sin embargo, y a diferencia del presente estudio, ese estudio incluyó infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST, excluyó a todos los pacientes con edad < 65 años, no tuvo en consideración para el análisis a los pacientes con FA previa y el seguimiento se realizó únicamente hasta 1 año.

A diferencia del presente estudio, el de Asanin et al¹⁶ encontró un efecto adverso en la mortalidad a largo plazo (7 años) de la FA *de novo* que aparece tras las primeras 24 h. Sin embargo en este pequeño estudio de 650 pacientes se incluyeron infartos con y sin elevación del segmento ST, y los autores no consideraron en el modelo multivariable la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni las comorbilidades. Similar apreciación (un pobre ajuste por factores relacionados con la comorbilidad) merecen otros registros publicados^{17,21,25}.

Hasta donde se sabe, solo hay un registro contemporáneo publicado, el *Worcester Heart Attack Study*, que ha distinguido entre FA previa y realmente *de novo* durante el ingreso¹⁸. En ese interesante estudio, los autores concluyeron que la FA *de novo*, especialmente la permanente, pudiera asociarse con peor pronóstico hospitalario y a largo plazo. El citado estudio, sin embargo, a diferencia del que se presenta aquí, incluyó a pacientes con y sin ST elevado y manejados mediante cateterismo cardíaco.

Como ya se ha señalado, algunos estudios previos indicaban que la FA *de novo* podría ser simplemente un reflejo de la presencia de IC^{3,22} y otros han especulado que se podría reducir tanto la frecuencia de presentación como el impacto pronóstico adverso de aquella según se optimiza el tratamiento médico³. En el análisis de tendencias, sin embargo, la incidencia de FA *de novo* se mantuvo prácticamente constante durante los 10 años de reclutamiento, en concordancia con un estudio⁶ y a pesar de un aumento sustancial y significativo de la angioplastia coronaria y una reducción de la IC. Estos resultados son concordantes con un estudio previo, pero son distintos de los publicados por McManus et al²⁴, quienes mostraron, en pacientes incluidos en el GRACE, una reducción discreta de la incidencia de FA *de novo* y previa paralela a una disminución de la IC y la mortalidad hospitalaria, y atribuyen estos hallazgos a mejoras en el tratamiento. A diferencia del presente estudio, en ese se incluyó cualquier tipo de síndrome coronario agudo. En pacientes con IAMCEST incluidos en un estudio reciente en España²⁶, se encontró una reducción de la FA complicada sobre todo en los pacientes del registro MASCARA²⁷ respecto a PRIAMHO I y II, además de una reducción de la IC. Sin embargo, esos pacientes eran diferentes de los del actual estudio, sobre todo por la menor proporción de diabéticos y por presentar menos comorbilidades.

Limitaciones

No se dispuso de información relativa a la duración de la FA que aparece durante el ingreso, así como su carácter persistente o permanente, lo cual puede ser relevante¹⁶.

No es posible descartar que la FA previa pueda asociarse con la mortalidad a largo plazo y, por lo tanto, ser clínicamente relevante, dado el pequeño número de pacientes con FA previa en relación con el tamaño muestral total, lo cual ha condicionado un error de tipo 2 estimado de 0,42 para HR = 1,24.

CONCLUSIONES

La FA previa y *de novo* son marcadores de mal pronóstico en el IAMCEST, pero solo la segunda es un factor independiente de mortalidad hospitalaria, tanto para los pacientes que adquieren IC como para los que no.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2014.03.017.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:561-5.
- Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:545-52.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30:1038-45.
- Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011;123:1587-93.
- Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2009;104:1317-23.
- Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarzebski J, Lessard D, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:169-74.
- Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Jakala J, Dubiel JS, Dudek D. Prognostic significance of new onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome patients treated conservatively. *Cardiol J.* 2010;17:57-64.
- Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson Jr FA, et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:1031-6.
- Køber L, Swedberg K, McMurray JJ, Pfeffer MA, Velazquez EJ, Diaz R, et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:591-8.
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:406-13.
- Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7:201-7.
- Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS; OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J.* 2005;26:350-6.
- Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart.* 2001;86:527-32.
- Pedersen OD, Abildstrøm SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Køber L, et al; TRACE Study Investigators. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27:290-5.
- Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation.* 2000;101:969-74.
- Asanin M, Vasiljevic Z, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A, Marinkovic J, et al. Outcome of patients in relation to duration of new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2007;107:197-202.
- Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J.* 2002;143:519-27.
- Podolecki T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Kurek T, Boidol J, Chodor P, et al. Effect of type of atrial fibrillation on prognosis in acute myocardial infarction treated invasively. *Am J Cardiol.* 2012;109:1689-93.
- Rene AG, Généreux P, Ezekowitz M, Kirtane AJ, Xu K, Mehran R, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] Trial). *Am J Cardiol.* 2014;113:236-42.
- Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2003;92:1150-4.
- Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, et al; SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation.* 1998;97:965-70.
- Parashar S, Kella D, Reid KJ, Spertus JA, Tang F, Langberg J, et al. New-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction and its relation to admission biomarkers (from the TRIUMPH registry). *Am J Cardiol.* 2013;112:1390-5.
- Ruwald AC, Bloch-Thomsen PE, Gang U, Jørgensen RM, Huikuri HV, Jons C. New-onset atrial fibrillation predicts malignant arrhythmias in post-myocardial infarction patients—a Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after acute Myocardial infarction (CARISMA) substudy. *Am Heart J.* 2013;166:855-63.
- McManus DD, Huang W, Domakonda KV, Ward J, Saczynski JS, Gore JM, et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med.* 2012;125:1076-84.
- Serrano Jr CV, Ramirez JA, Mansur AP, Pileggi F. Importance of the time of onset of supraventricular tachyarrhythmias on prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1995;18:84-90.
- Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:972-80.
- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al; investigadores del estudio MASCARA. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-16.