

## Artículo original

## Insuficiencia cardiaca en el infarto agudo de miocardio: comparación de pacientes con o sin criterios de insuficiencia cardiaca del registro FAST-MI

Yves Juillière<sup>a,\*</sup>, Jean P. Cambou<sup>b</sup>, Vincent Bataille<sup>c</sup>, Geneviève Mulak<sup>b</sup>, Michel Galinier<sup>d</sup>, Pierre Gibelin<sup>e</sup>, Hakim Benamer<sup>f</sup>, Hélène Bouvaist<sup>g</sup>, Nicolas Méneveau<sup>h</sup>, Xavier Tabone<sup>i</sup>, Tabassome Simon<sup>j</sup> y Nicolas Danchin<sup>b</sup>, en representación de los investigadores del FAST-MI

<sup>a</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy-Brabois-Vandoeuvre-les-Nancy, Francia

<sup>b</sup>Société Française de Cardiologie, Francia

<sup>c</sup>Département de Cardiologie, centre Hospitalier Universitaire Rangueil, Toulouse, Francia

<sup>d</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Rangueil, Toulouse, Francia

<sup>e</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Pasteur, Niza, Francia

<sup>f</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier, Aubervilliers, Francia

<sup>g</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, Francia

<sup>h</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjot, Besançon, Francia

<sup>i</sup>Département de Cardiologie, Centre Hospitalier, Bourges, Francia

<sup>j</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital St. Antoine, URC-EST, et Département de Pharmacologie, Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris 6), París, Francia

## Historia del artículo:

Recibido el 27 de julio de 2011

Aceptado el 29 de octubre de 2011

On-line el 20 de febrero de 2012

## Palabras clave:

Infarto de miocardio

Insuficiencia cardiaca

Supervivencia

Bloqueadores beta

Antagonistas de los receptores de la

angiotensina II

Inhibidores de la enzima de conversión de la  
angiotensina

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Comparar a los pacientes con infarto agudo de miocardio, con o sin insuficiencia cardiaca congestiva, en el registro francés FAST-MI.

**Métodos:** El registro francés FAST-MI incluyó 374 centros y a 3.059 pacientes a lo largo de un periodo de 1 mes a finales de 2005, con un seguimiento de 1 año. En esta población, los pacientes con al menos un criterio de insuficiencia cardiaca congestiva constituyeron el grupo 1 (n = 1.149; 37,5%) y se los comparó con los pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva (grupo 2, n = 1.910; 62,5%). Se subdividió a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva según estuvieran en tratamiento con bloqueadores beta y antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el momento del alta hospitalaria (n = 511) o no siguieran este tratamiento (n = 498), con objeto de valorar la importancia en la práctica clínica real de las medicaciones recomendadas.

**Resultados:** Las tasas generales de mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a 1 año fueron del 3,4 y el 13,2%, respectivamente. En los pacientes que sobrevivieron a la hospitalización, la insuficiencia cardiaca congestiva se asoció a un aumento de la mortalidad (*hazard ratio* ajustada 1,55; intervalo de confianza del 95%, 1,10-2,17; p = 0,01). La supervivencia fue mayor entre los pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva que entre los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tratados o no con las medicaciones recomendadas (p < 0,001). Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que no recibían tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona ni con bloqueadores beta (*hazard ratio* ajustada = 1,66; intervalo de confianza del 95%, 1,08-2,55; p = 0,02) presentaron un riesgo de muerte significativamente superior que los pacientes que recibían ambas clases de medicación (*hazard ratio* ajustada = 1,16; intervalo de confianza del 95%, 0,82-1,64; sin significación estadística). Los pacientes que recibían sólo una de las clases de medicación recomendadas presentaron un riesgo intermedio (*hazard ratio* ajustada = 1,47; intervalo de confianza del 95%, 1,04-2,07; p = 0,03).

**Conclusiones:** Los pacientes ingresados por un infarto agudo de miocardio que cumplen los criterios de insuficiencia cardiaca congestiva continúan teniendo un riesgo de muerte muy elevado. Cuando se les administraban las principales medicaciones recomendadas, sus tasas de mortalidad fueron significativamente más bajas. Se deberá tomar nuevas medidas para fomentar la prescripción de las medicaciones recomendadas a los pacientes con infarto agudo de miocardio que presentan insuficiencia cardiaca congestiva.

Registro del ensayo: [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) número: NCT00673036.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Heart Failure in Acute Myocardial Infarction: a Comparison Between Patients With or Without Heart Failure Criteria From the FAST-MI Registry

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To compare acute myocardial infarction patients with or without congestive heart failure in the French FAST-MI registry.

**Methods:** The French FAST-MI registry included 374 centers and 3059 patients over a 1-month period at the end of 2005, with 1-year follow-up. Among this population, patients with at least one congestive

## Keywords:

Myocardial infarction

Heart failure

Survival

\* Autor para correspondencia: Département de Cardiologie, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, Francia.

Correo electrónico: [y.juilliere@chu-nancy.fr](mailto:y.juilliere@chu-nancy.fr) (Y. Juillière).

Beta-blockers  
 Angiotensin receptor blockers  
 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

heart failure criterion constituted group 1 (n=1149; 37.5%) and were compared to patients without congestive heart failure (group 2, n=1910; 62.5%). The congestive heart failure patients were further divided according to presence of both beta-blockers and antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system at hospital discharge (n=511) or not (n=498), in order to assess the real-world clinical importance of recommended medications.

**Results:** Overall in-hospital and 1-year mortality rates were 3.4% and 13.2%, respectively. In hospital survivors, presence of congestive heart failure was associated with increased mortality (adjusted hazard ratio: 1.55; 95% confidence interval, 1.10-2.17;  $P=.01$ ). Survival was higher in patients without congestive heart failure, compared with congestive heart failure patients receiving or not recommended medications ( $P<.001$ ). Congestive heart failure patients receiving neither renin-angiotensin-aldosterone system blockers nor beta-blockers (adjusted hazard ratio: 1.66; 95% confidence interval, 1.08-2.55;  $P=.02$ ) had a significantly higher risk of death than patients receiving both classes of medications (adjusted hazard ratio: 1.16; 95% confidence interval, 0.82-1.64; not statistically significant). Patients receiving only one of the recommended classes had an intermediate risk (adjusted hazard ratio: 1.47; 95% confidence interval, 1.04-2.07;  $P=.03$ ).

**Conclusions:** Patients admitted for acute myocardial infarction with congestive heart failure criteria are still at very high risk of mortality. When receiving major recommended medications, they presented with significantly reduced mortality rates. Additional efforts should therefore be made to encourage the prescription of recommended medications in acute myocardial infarction patients with congestive heart failure.

Trial registration: [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) number: NCT00673036.

Full English text available from: [www.revespcardiologia.org](http://www.revespcardiologia.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

FAST-MI: French nationwide Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction  
 FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 ICC: insuficiencia cardiaca congestiva  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

## INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la combinación de bloqueadores beta (BB) e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) tiene un efecto aditivo en la reducción de la morbimortalidad a corto y a largo plazo en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) debida a disfunción sistólica ventricular izquierda<sup>1-3</sup> o a infarto agudo de miocardio (IAM) con disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas de ICC<sup>4-7</sup>. Se han publicado guías de práctica clínica que especifican las estrategias de tratamiento óptimo de estos pacientes<sup>8</sup>. Para cada tipo de caso de ICC, varios registros importantes han aportado información útil sobre la prescripción de los fármacos recomendados y su repercusión en la mortalidad a largo plazo, y han puesto de manifiesto una importante infraprescripción a pesar de su importante papel en la reducción de la mortalidad<sup>9,10</sup>. Los datos aportados por los registros existentes han puesto de relieve la importancia de los fármacos recomendados utilizados en el contexto tanto del IAM<sup>9,11,12</sup> como de la ICC<sup>10</sup>. Sin embargo, no se ha evaluado el impacto real de estos fármacos en la supervivencia cuando se combina la ICC en casos de IAM en el contexto de la práctica clínica real. El estudio *French nationwide Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction* (FAST-MI) 2005 es un registro prospectivo de todos los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de Francia por IAM hasta final de 2005<sup>13</sup>. Sus datos brindan la oportunidad de analizar las características específicas de los pacientes que cumplen criterios de ICC en la población de pacientes con IAM.

El objetivo del presente estudio es comparar el perfil clínico basal, las prescripciones de medicamentos al alta hospitalaria y la

morbimortalidad a corto y a largo plazo de los pacientes con IAM con o sin ICC.

## MÉTODOS

### Población

Los objetivos del registro FAST-MI 2005 son obtener datos completos y representativos sobre el tratamiento y los resultados clínicos obtenidos en pacientes ingresados en la UCI por un IAM durante un periodo de 1 mes en Francia, con independencia del tipo de centro (es decir, hospital universitario, hospital público o clínica privada). El diseño del FAST-MI se ha descrito ya detalladamente con anterioridad<sup>13</sup>. De forma resumida, de entre la lista de todas las UCI o unidades coronarias que ingresan a pacientes en la fase aguda del IAM, un total de 374 centros dieron su consentimiento para participar: 42 hospitales universitarios, 225 hospitales públicos, 96 clínicas privadas y 11 otros centros. La tasa de participación final fue del 93% (n = 39) entre los hospitales universitarios, el 59% (n = 132) de los hospitales públicos, el 46% (n = 44) de las clínicas privadas y el 73% (n = 8) de otros centros<sup>13</sup>.

### Selección de los pacientes

Se incluyó en el registro a todos los pacientes consecutivos ingresados en los centros participantes en el periodo 1-30 de noviembre de 2005 que cumplían los siguientes criterios:

- Diagnóstico de IAM basado en cifras de marcadores séricos más del doble del límite superior de la normalidad de creatinina, fracción MB de creatinina o troponinas, y dolor torácico durante al menos 30 min que no cede con nitratos o alteraciones del electrocardiograma en al menos dos derivaciones contiguas con ondas Q patológicas (al menos 0,04 s) o elevación o depresión persistentes del ST > 0,1 mV.
- Menos de 48 h entre el inicio de los síntomas y el ingreso en UCI.
- Consentimiento informado para participar en el estudio y en el seguimiento.

En el conjunto de la población, se definió como pacientes con ICC (grupo 1) a los que cumplían al menos uno de los siguientes criterios:

- Antecedentes de ICC previos al ingreso.
- Síntomas de ICC al ingreso según los criterios de Framingham<sup>14</sup>.
- Clase Killip  $\geq 2$  al ingreso.
- Clase de Killip  $\geq 2$  en cualquier momento durante la hospitalización.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\leq 40\%$  en cualquier momento durante la hospitalización.

A los pacientes que no cumplían ninguno de estos criterios se los consideró sin ICC (grupo 2).

### Obtención de los datos

De cada paciente, se registraron los antecedentes cardiovasculares junto con las medicaciones utilizadas en el momento del ingreso, los factores de riesgo (tabaquismo, antecedentes de hipertensión o tratamiento para la hipertensión, concentración de colesterol  $> 6,5$  mmol/l o tratamiento para la hiperlipemia, antecedentes familiares, diabetes mellitus definida por el tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, o hiperglucemia en ayunas ( $> 6,99$  mmol/l) documentada con anterioridad, curso clínico intrahospitalario, incluida la clase Killip máxima, diagnóstico inicial, manejo terapéutico y FEVI, si se había determinado en algún momento durante la hospitalización. En los casos en que se había utilizado más de un método para determinar la FEVI, el valor utilizado para el análisis se basó en el siguiente orden de prioridad de los métodos de determinación: a) angiografía ventricular izquierda con contraste; b) angiografía radioisotópica, y c) ecocardiografía con estimación cuantitativa o visual de la FEVI.

Se registraron todas las medicaciones en el momento del alta hospitalaria. Se establecieron dos grupos de pacientes con ICC: pacientes tratados con BB y con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o antialdosterónicos) y pacientes que no recibían ninguno de estos dos tipos de fármacos o sólo uno de ellos.

Se llegó a 1 año de seguimiento en el 99% de los pacientes.

### Análisis estadístico

Todas las variables continuas, excepto el tiempo transcurrido hasta el ingreso, se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar. Todas las variables discretas se presentan mediante las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones de los grupos se hicieron con pruebas de la t de Student para datos no apareados en el caso de las variables continuas y con pruebas de la  $\chi^2$  para las variables discretas. El análisis de regresión logística múltiple para la mortalidad intrahospitalaria incluyó los siguientes factores: sexo, edad, regiones administrativas, tipo de centros y unidades de ingreso, ICC, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, antecedentes de ictus, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, cáncer, cirugía de *bypass* arterial coronario y angioplastia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM con elevación del ST (IAMCEST) e IAM sin elevación del ST (IAMSEST), presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y fibrilación auricular al ingreso, y clases de fármacos cardiovasculares administrados antes del ingreso.

La supervivencia a 1 año se calculó con el método de Kaplan-Meier, utilizando el *log rank* test para la comparación de los grupos. Las variables con  $p < 0,10$  en el análisis de Cox univariable se introdujeron en un modelo de Cox multivariable basado en el supuesto de riesgos proporcionales. Con objeto de evaluar con mayor detalle la repercusión de la prescripción de las medicaciones recomendadas para los pacientes con ICC, se generó una puntuación de propensión para el empleo conjunto de

antagonistas del SRAA y BB utilizando un análisis de regresión logística, y se establecieron dos cohortes de pacientes (una con y otra sin el uso conjunto de las dos clases de medicación recomendadas) igualadas en cuanto a la puntuación de propensión, lo cual permitía la comparación de la supervivencia a 1 año en grupos de pacientes con características basales similares.

En todas las pruebas, se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características basales

Formaron la población total del registro FAST-MI 3.059 pacientes con IAMCEST o IAMSEST. En esta población, había 1.149 pacientes (37,6%) que cumplían al menos uno de los criterios de ICC y formaron el grupo 1. La clasificación de los pacientes según los criterios fue la siguiente: antecedentes de ICC previa ( $n = 173$ ; 15,1%), síntomas de ICC al ingreso ( $n = 365$ ; 31,8%), clase Killip  $\geq 2$  al ingreso ( $n = 700$ ; 60,9%), clase Killip  $\geq 2$  en cualquier momento de la hospitalización ( $n = 814$ ; 70,8%) y FEVI  $< 40\%$  ( $n = 375$ ; 32,6%). Los síntomas de ICC al ingreso podrían ser el criterio más discutible. Sin embargo, sólo se incluyó en el grupo a 20 pacientes (1,7%) por este único criterio. Formaron el grupo 2 los 1.910 pacientes restantes (62,4%) que no cumplían ninguno de los criterios de ICC.

Las características basales de ambos grupos se presentan en la tabla 1. Los pacientes del grupo 1 eran de mayor edad ( $p < 0,0001$ ), con menor frecuencia varones ( $p = 0,0001$ ) y era más común que tuvieran antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus e insuficiencia renal. Al ingreso, la media de la frecuencia cardíaca era mayor en el grupo 1 que en el grupo 2, con mayor porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardíaca  $> 100$  lpm. La media de la presión sistólica fue inferior en el grupo 1 que en el 2, con mayor porcentaje de pacientes con valores de presión sistólica  $< 100$  mmHg. Hubo más pacientes del grupo 1 con fibrilación auricular al ingreso que del grupo 2 ( $p < 0,0001$ ).

### Tratamiento

#### Terapia de reperfusión en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST

En los pacientes con IAMCEST, las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) primarias se realizaron con menos frecuencia en

**Tabla 1**

Características de los pacientes con (grupo 1) o sin (grupo 2) criterios de insuficiencia cardíaca al ingreso en el hospital

Variable	Grupo 1	Grupo 2	p
Pacientes	1.149 (37,5)	1.910 (62,5)	$< 0,0001$
Edad (años)	72,7 $\pm$ 13,3	63,5 $\pm$ 13,9	$< 0,0001$
Varones (%)	62,4	72	$< 0,0001$
Antecedentes (%)			
Hipertensión	65,9	52,2	$< 0,0001$
Diabetes mellitus	30,5	19,6	$< 0,0001$
Insuficiencia renal	9,5	2,8	$< 0,0001$
FC (lpm)	86 $\pm$ 24	77 $\pm$ 16	$< 0,0001$
Pacientes con FC $> 100$ lpm (%)	27	8,9	$< 0,0001$
PAS (mmHg)	137 $\pm$ 31	140 $\pm$ 27	$< 0,0020$
Pacientes con PAS $< 100$ mmHg (%)	8,3	4,9	$< 0,0010$
Fibrilación auricular (%)	12	4	$< 0,0001$

FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica.

Salvo otra indicación, las cifras indican n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 2**

Tratamiento médico prescrito al alta del hospital en los pacientes con (grupo 1) o sin (grupo 2) criterios de insuficiencia cardiaca

	Grupo 1	Grupo 2	p
<i>Fármacos recomendados en la insuficiencia cardiaca</i>			
Bloqueadores beta (%)	66,2	76,1	< 0,0001
IECA/ARA-II (%)	67,9	62,1	< 0,0020
Bloqueadores beta + IECA/ARA-II (%)	50,1	52,1	ns
Diuréticos (%)	47,7	10,9	< 0,0001
Furosemida (mg/día) (n = 446)*	55,5 ± 76,8 [40]	41,3 ± 33,9 [40]	ns
Antialdosterónicos (%)	11	0,9	< 0,0001
Digoxina (%)	1,1	0,3	< 0,0100
<i>Otros fármacos (%)</i>			
Ácido acetilsalicílico	83,4	87,9	< 0,0010
Clopidogrel	67,5	79,4	< 0,0001
Estatinas	72	82	< 0,0001
Anticoagulantes orales	1,4	0,6	< 0,0300
Antagonistas del calcio	15,8	13,5	ns
Nitratos	17,7	16,6	ns
Amiodarona	14,9	3,4	< 0,0001

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ns: sin significación estadística.

\* Media ± desviación estándar [mediana].

el grupo 1 (30,1%) que en el grupo 2 (37,1%). De igual modo, la trombolisis se prescribió con menor frecuencia en los pacientes del grupo 1 (prehospitalaria, 15,3%; intrahospitalaria, 9%) en comparación con los del grupo 2 (prehospitalaria, 20,6%; intrahospitalaria, 11%). Del total, no se utilizó revascularización en el 45,6% de los pacientes del grupo 1 y el 31,4% de los pacientes del grupo 2 ( $p < 0,0001$ ). En los pacientes con ICC tratados con revascularización que sobrevivieron a la hospitalización, la supervivencia a 1 año se mantuvo por debajo de la observada en los pacientes sin ICC (el 90,8 frente al 96,2%;  $p < 0,001$ ).

#### Medicaciones al alta hospitalaria

Las medicaciones prescritas a los pacientes que fueron datos de alta ( $n = 2.894$ ; 1.009 del grupo 1 y 1.885 del grupo 2) son las que se indican en la tabla 2. En el momento del alta, todas las clases de tratamiento clásicas para la ICC, excepto los BB, se prescribieron con mayor frecuencia en el grupo 1 que en el grupo 2. Los antiagregantes plaquetarios y las estatinas se prescribieron con menor frecuencia en el grupo 1 que en el grupo 2. En cambio, los anticoagulantes orales y, sin que ello fuera de extrañar, la amiodarona se prescribieron con mayor frecuencia en los pacientes con ICC que en los pacientes sin ICC.

Los pacientes tratados con furosemida cuya dosis diaria al alta era conocida fueron 446 (342 del grupo 1 y 102 del grupo 2). La dosis diaria oscilaba entre 10 y 750 mg/día. La media no fue significativamente superior en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 y la mediana fue similar en ambos grupos (40 mg) (tabla 2).

#### Curso intrahospitalario

La mortalidad intrahospitalaria fue sustancialmente más alta en el grupo 1 que en el grupo 2 (el 12,2 frente al 1,3%;  $p < 0,0001$ ). Además, la mayor parte de las complicaciones intrahospitalarias, incluidas las arritmias, el reinfarto o las complicaciones hemorrágicas, fueron más frecuentes en los pacientes con ICC (tabla 3). La duración de la estancia en la UCI y la estancia total en el hospital fueron mayores en el grupo 1 que en el grupo 2 (tabla 3).

El análisis de regresión logística múltiple puso de manifiesto que la ICC continuaba siendo un importante factor independiente

predictivo de muerte intrahospitalaria (*odds ratio* [OR] = 5,80; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 3,65-9,22;  $p < 0,001$ ). Los factores predictivos asociados a la mortalidad fueron los siguientes: edad (OR = 1,05; IC95%, 1,03-1,07;  $p < 0,0001$ ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR = 1,92; IC95%, 1,10-3,34;  $p = 0,021$ ), antecedentes familiares (OR = 0,46; IC95%, 0,24-0,87;  $p = 0,018$ ), presión arterial sistólica al ingreso (OR = 0,98; IC95%, 0,97-0,99;  $p < 0,0001$ ), frecuencia cardiaca al ingreso (OR = 1,01; IC95%, 1,00-1,02;  $p = 0,002$ ) y IAMCEST frente a IAMSEST (OR = 1,76; IC95%, 1,24-2,51;  $p = 0,002$ ).

#### Resultados a largo plazo; papel de las medicaciones recomendadas al alta

La mortalidad a 1 año fue considerablemente mayor en los pacientes con ICC (el 26,6 frente al 5,2%;  $p < 0,0001$ ) (fig. 1).

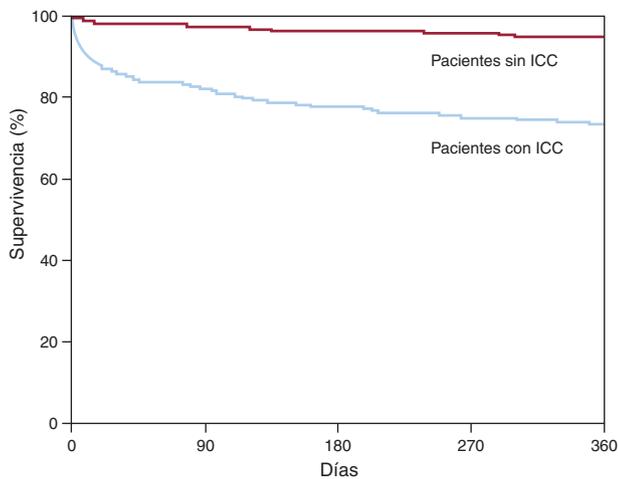
**Tabla 3**

Comparación de mortalidad intrahospitalaria, complicaciones y duración de la hospitalización en pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) criterios de insuficiencia cardiaca

Variable	Grupo 1	Grupo 2	p
<i>Mortalidad</i>			
Mortalidad total a 5 días (%)	7,4	0,9	< 0,0001
Mortalidad total intrahospitalaria	140 (12,2)	25 (1,3)	< 0,0001
<i>Complicaciones</i>			
Fibrilación ventricular	42 (3,7)	25 (1,3)	< 0,0001
Taquicardia ventricular sostenida	47 (4,1)	23 (1,2)	< 0,0001
Fibrilación auricular	112 (9,7)	63 (3,3)	< 0,0001
Reinfarto	36 (3,1)	20 (1)	< 0,0001
Bloqueo auriculoventricular	34 (3)	17 (0,9)	< 0,0001
Ictus	18 (1,6)	11 (0,6)	0,0060
Hemorragia mayor	39 (3,4)	28 (1,5)	< 0,0001
Transfusiones de sangre (cualquiera)	84 (7,3)	43 (2,3)	< 0,0001
<i>Duración de la hospitalización</i>			
Estancia en UCI (días)	6,5 ± 6,9	4,3 ± 3,7	< 0,0010
Estancia total en el hospital (días)	12 ± 10,8	7,6 ± 6,2	< 0,0001

UCI: unidad de cuidados intensivos.

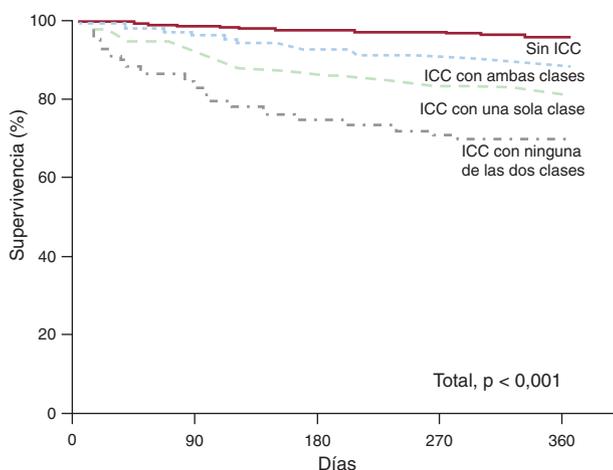
Salvo otra indicación, las cifras indican n (%) o media ± desviación estándar.



**Figura 1.** Supervivencia a 1 año de los pacientes con (83,6%) o sin (96%) insuficiencia cardiaca ( $p < 0,0001$ ). ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

En los pacientes que sobrevivieron a la hospitalización, la tasa de supervivencia acumulada a 1 año fue máxima en los pacientes sin ICC ( $n = 1.885$ ), mientras que los pacientes con ICC no tratados con ninguna de las dos clases de medicaciones recomendadas (BB e IECA) ( $n = 127$ ) (*hazard ratio* ajustada [HRa] = 1,66; IC95%, 1,08-2,55;  $p = 0,02$ ) fueron los que presentaron una tasa de supervivencia más baja. Los pacientes con ICC tratados con ambas medicaciones recomendadas ( $n = 538$ ) (HRa = 1,16; IC95%, 0,82-1,64; sin significación estadística) tuvieron una tasa de supervivencia intermedia, mejor que la de los pacientes con ICC tratados con una sola de las dos clases ( $n = 344$ ) (HRa = 1,47; IC95%, 1,04-2,07;  $p = 0,03$ ) (fig. 2). Sin embargo, la supervivencia de los pacientes tratados con todas las medicaciones recomendadas continuó siendo significativamente inferior a la supervivencia de los pacientes sin ICC ( $p < 0,001$ ).

En los pacientes del grupo 1 que sobrevivieron a la hospitalización, la supervivencia a 1 año fue mucho mejor en los pacientes con ICC con función sistólica preservada (FEVI  $\geq 50\%$ ;  $n = 289$ ) que



**Figura 2.** Curvas de supervivencia acumulada a 1 año, sin ajustar, comparando a los pacientes que sobrevivieron a la hospitalización sin insuficiencia cardiaca ( $n = 1.885$ ), los pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina ( $n = 538$ ), los pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con una sola de las dos clases de medicación ( $n = 344$ ) y los pacientes con insuficiencia cardiaca que no recibieron ninguna de las dos clases de medicación ( $n = 127$ ). ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

**Tabla 4**

Resultados del análisis multivariable de Cox en supervivientes tras la hospitalización para las variables de valoración a largo plazo

Variables	HR (IC95%)	p
Edad	1,03 (1,01-1,04)	0,001
Sexo	0,85 (0,64-1,13)	0,263
Hipertensión sistémica	1,14 (0,82-1,58)	0,426
Diabetes mellitus	1,53 (1,17-2,01)	0,002
Antecedentes de ictus	1,85 (1,26-2,71)	0,002
Antecedentes de enfermedad arterial periférica	1,11 (0,79-1,57)	0,555
Antecedentes de insuficiencia renal	1,72 (1,20-2,45)	0,003
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,16 (1,42-2,27)	0,000
Presencia de insuficiencia cardiaca	1,55 (1,10-2,17)	0,011
Puntuación GRACE	1,01 (1-1,01)	0,000
Fibrilación auricular al ingreso	1,17 (0,81-1,69)	0,391
Uso de ICP durante la hospitalización	0,44 (0,32-0,60)	0,000
<b>Tratamiento de reperusión</b>		
IAMCEST con reperusión (ref.)		0,002
IAMSEST	2,23 (1,37-3,61)	0,001
IAMCEST sin reperusión	1,98 (1,20-3,27)	0,007
Uso temprano de heparina de bajo peso molecular	0,69 (0,53-0,90)	0,006
Uso temprano de tratamiento anti-GPIIb/IIIa	0,86 (0,60-1,24)	0,418
Hemorragia mayor	1,81 (0,95-3,46)	0,072

GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; HR: *hazard ratio*; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea.

en los que tenían ICC sistólica (FEVI  $< 40\%$ ;  $n = 375$ ) (el 85,1 frente al 68,2%;  $p < 0,001$ ).

El análisis de Cox multivariable de los pacientes que sobrevivieron a la hospitalización (tabla 4) puso de manifiesto que la ICC era un factor correlacionado de manera independiente con la mortalidad a 1 año (OR = 1,55; IC95%, 1,10-2,17;  $p = 0,011$ ). Otros factores predictivos independientes fueron la puntuación *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), la edad, las comorbilidades, la ausencia de terapia de reperusión en los pacientes con IAMCEST, el uso de ICP durante la hospitalización y el uso temprano de heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, al añadir al modelo las medicaciones prescritas al alta, la prescripción conjunta de BB y antagonistas del SRAA se asoció a una reducción de la mortalidad (OR = 0,74; IC95%, 0,56-0,99;  $p = 0,044$ ), mientras que la presencia de ICC dejó de ser significativa de por sí, lo cual testimoniaba la importancia de estas medicaciones. Al limitar el análisis multivariable a los pacientes con ICC y comparar a los pacientes tratados con las dos clases de medicaciones recomendadas, la mortalidad a 1 año fue mayor en los tratados con una sola clase de medicación (OR = 1,33; IC95%, 0,89-1,98;  $p = 0,16$ ) y aumentó significativamente en los no tratados con ninguna de las dos (OR = 1,95; IC95%, 1,16-3,29;  $p = 0,012$ ).

De igual modo, al comparar la supervivencia en las dos cohortes de pacientes igualadas según la puntuación de propensión para recibir tratamiento conjunto con BB y antagonistas del SRAA (347 pacientes en cada cohorte), los pacientes tratados con ambas clases de fármacos presentaron una tendencia clara a mayor supervivencia (el 88 frente al 83%;  $p = 0,054$ ), a pesar de que sus características basales eran similares (tabla 5, fig. 3).

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados ponen de manifiesto que los pacientes con IAM que presentan ICC tienen unas características basales menos

**Tabla 5**

Características basales de los pacientes con insuficiencia cardiaca, igualados en cuanto a puntuación de propensión para ser tratados tanto con bloqueadores beta como con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Variable	Pacientes sin BB + ASRAA (n = 347)	Pacientes con BB + ASRAA (n = 347)	p
Edad (años)	71 ± 13	70 ± 13	0,38
Varones	222 (64)	218 (63)	0,75
<b>Antecedentes</b>			
Hipertensión	225 (65)	221 (64)	0,75
Diabetes mellitus	108 (31)	107 (31)	0,93
Insuficiencia renal	30 (9)	27 (8)	0,68
IAMCEST	156 (45)	159 (46)	0,33
Puntuación GRACE	187 ± 38	184 ± 37	0,96
Estancia hospitalaria (días)	12 ± 11	12 ± 8	0,82

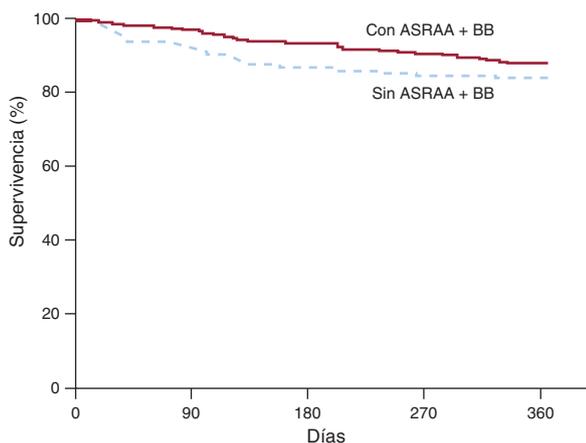
ASRAA: antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona; BB: bloqueadores beta; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST.

Salvo otra indicación, las cifras indican n (%) o media ± desviación estándar.

favorables y una evolución mucho peor que la de los pacientes sin ICC. Concretamente, la mortalidad inicial es cerca de 10 veces mayor que en los pacientes sin ICC. Nuestro registro pone de relieve que medicaciones como los BB o los antagonistas del SRAA se prescriben de manera insuficiente, a pesar de las recomendaciones más recientes<sup>8,15</sup>. Es de destacar que, tal como documentan tanto el análisis multivariable como el de la puntuación de propensión, los pacientes con ICC que recibían un tratamiento conjunto con BB y antagonistas del SRAA en el momento del alta presentaron una supervivencia a 1 año significativamente mejor que la de los pacientes no tratados con esas medicaciones, y que no mostraba una diferencia significativa respecto a la de los pacientes sin ICC una vez tenidos en cuenta los posibles factores de confusión. En cambio, los pacientes no tratados con ninguna de las dos clases de medicaciones recomendadas continuaron presentando un aumento significativo del riesgo.

### Resultados iniciales en los pacientes con insuficiencia cardiaca en el infarto agudo de miocardio

De entre los criterios utilizados para la definición de la ICC, el de síntomas de ICC según la descripción de Framingham<sup>14</sup> podría



**Figura 3.** Supervivencia a 1 año en cohortes (n = 347) igualadas según la puntuación de propensión para recibir un tratamiento conjunto de bloqueadores beta y antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona. ASRAA: antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona; BB: bloqueadores beta.

parecer subjetivo. Los datos del estudio procedían de un registro, por lo que no era posible un control de la validez. Sin embargo, hubo pocos pacientes (n = 20; 1,7%) que fueran incluidos en ese grupo sólo por los síntomas clínicos.

La mortalidad del IAM está disminuyendo<sup>16-19</sup>. Aunque la mayor parte de los estudios de base poblacional recientes han mostrado una tendencia temporal a la disminución de la incidencia de ICC tras el IAM<sup>20,21</sup>, esta reducción parece ser más bien pequeña y se ve contrarrestada por algunos estudios epidemiológicos que indican un aumento de la incidencia de ICC<sup>22,23</sup>. La ICC continúa siendo un importante factor de riesgo de muerte tras la aparición de un IAM<sup>24</sup>.

A pesar de que la mortalidad a 6 meses del IAM se ha reducido durante la última década<sup>16</sup> y que ello ha contribuido a hacer que las enfermedades cardiovasculares ocuparan el segundo lugar como causa de muerte en Francia, por detrás del cáncer por primera vez en 2004<sup>25</sup>, parece que la presencia de ICC durante la fase aguda del IAM continúa siendo un factor negativo importante para el pronóstico.

El aumento de mortalidad y morbilidad en los pacientes del FAST-MI con criterios de ICC confirma el efecto negativo tanto de la ICC preexistente como de la aparición de una disfunción ventricular izquierda sintomática en la fase aguda del IAM. Los pacientes con ICC presentaban factores de gravedad acumulativos. Aunque estos parámetros tuvieron un impacto claro en la mortalidad inicial, la presencia de ICC continuó siendo un factor independiente correlacionado con la mortalidad intrahospitalaria, con un aumento del riesgo de casi 10 veces tras un ajuste multivariable.

### Uso de las medicaciones recomendadas

Las clases de fármacos cardiovasculares habitualmente prescritos a los pacientes con ICC se administraron con más frecuencia a los pacientes del grupo 1, excepto por los BB. Las recomendaciones internacionales resaltan el importante papel protector de los BB tanto en el IAM como en la ICC<sup>8,15</sup>. Sin embargo, los porcentajes de prescripción son similares o están ligeramente aumentados en comparación con los de los registros previos<sup>9,16,26</sup> excepto el registro GRACE, en el que la tasa de uso de BB fue superior<sup>27</sup>. En los registros de la ICC, la prescripción de BB fue ligeramente inferior a la de los pacientes con ICC del registro FAST-MI. Estudios epidemiológicos recientes indican también un uso inferior de BB en los pacientes con IAM que presentan una ICC de inicio temprano<sup>28,29</sup>. Esto podría explicarse por el hecho de que los médicos tienen en cuenta el posible riesgo de aparición de un *shock* cardiogénico asociado a la prescripción temprana de BB a los pacientes con signos iniciales de ICC en la fase aguda del infarto de miocardio<sup>30</sup>. Además, una presión arterial sistólica baja es la única razón para no prescribir BB<sup>31</sup>.

### Resultados a largo plazo en pacientes que sobreviven a la hospitalización e impacto de las medicaciones recomendadas

Después de la fase aguda, los pacientes con ICC continúan presentando un aumento del riesgo. Tanto los BB como los antagonistas del SRAA se han estudiado en este contexto. Los metaanálisis sobre el uso de IECA en pacientes con IAM y disfunción sistólica ventricular izquierda han documentado una reducción significativa de los episodios y la mortalidad cardiovasculares. En los estudios del IAM, esta observación reflejó muy probablemente un efecto favorable de los IECA en los pacientes con infartos de mayor tamaño<sup>32</sup>. En nuestro estudio, las tasas de prescripción de IECA fueron similares a las observadas en registros previos de síndromes coronarios agudos<sup>9,16,26</sup>; sin embargo, fueron

ligeramente inferiores a las de los registros de ICC<sup>33</sup>. El uso de antiadrenérgicos constituyó también una clase de medicación cardiovascular prometedora en el campo del infarto de miocardio, a pesar de un porcentaje de prescripción inferior<sup>34</sup>. Por lo que respecta a los BB, todos los ensayos iniciales en pacientes con IAM excluyeron a los que presentaban ICC. Tan sólo el ensayo CAPRICORN<sup>2</sup> abordó específicamente el impacto de los BB en los pacientes con IAM y mala función ventricular izquierda. Dado que el ensayo CAPRICORN fue formalmente un estudio negativo, debido al cambio de los criterios principales de valoración a lo largo del estudio, los datos de registros son importantes para respaldar las recomendaciones actuales en este campo. En nuestra población, los pacientes a los que se prescribió tanto BB como antagonistas del SRAA presentaron una mejora de los resultados en comparación con los pacientes con ICC no tratados con ninguna de estas clases de medicación o sólo con una de ellas. Las poblaciones igualadas en cuanto a la puntuación de propensión respaldaron los resultados del análisis de Cox multivariable: la combinación de ambas clases de medicación redujo el riesgo de mortalidad a 1 año en aproximadamente un 30%. Tiene interés señalar que, tras un ajuste multivariable, aunque persistió una tendencia al aumento de la mortalidad entre los pacientes con ICC tratados conjuntamente con BB y antagonistas del SRAA en comparación con los pacientes sin ICC, no alcanzaba significación estadística, lo cual atestigua los considerables avances realizados en el tratamiento de los pacientes con IAM que presentan ICC.

### Limitaciones

En la selección de los centros participantes, estuvieron «sobrerrepresentados» los centros académicos. Sin embargo, el 60% de los hospitales locales y casi el 50% de las clínicas privadas participaron en el estudio. Dado que había un número muy superior de hospitales locales, la mayoría de los pacientes incluidos procedían de este tipo de centros, mientras que los pacientes ingresados en centros académicos constituían alrededor de una cuarta parte de la población en estudio.

Es posible que no se hayan registrado todas las covariables que pueden ser factores de confusión. No obstante, se dispuso de datos de todas las variables que se sabe que tienen un impacto importante en los resultados clínicos, y ello permitió introducir ajustes de alta calidad. Todos los pacientes con criterios de ICC fueron incluidos en el grupo de ICC, tanto si esos criterios estaban presentes antes de la aparición del IAM como si surgían durante el episodio isquémico. La elección de los criterios de ICC puede ser discutible. Sin embargo, concuerda con la presencia real de una ICC que los pacientes del grupo 1 presentarían una presión arterial sistólica inferior y una frecuencia cardíaca superior y que recibirían muy a menudo diuréticos, incluida furosemida en dosis altas.

En el contexto de la ICC y de una hospitalización corta, las medicaciones prescritas al alta podrían no alcanzar el nivel final recomendado de ajuste individualizado del tratamiento. Algunos pacientes con ICC, dado el mal estado en que se encuentran, podrían no recibir rápidamente un tratamiento completo y ser dados de alta con una visita ambulatoria programada para poco después, con objeto de mejorar la tolerancia. Por estas razones, algunos pacientes no tratados conjuntamente con BB y antagonistas del SRAA fueron posiblemente pacientes que estaban a la espera de la introducción del ajuste de dosis de los fármacos durante las visitas ambulatorias posteriores. Sin embargo, las dificultades de ajuste del tratamiento podrían reflejar una mala adaptación hemodinámica, lo cual indica mayor gravedad de la miocardiopatía isquémica producida. Por último, aun en este

caso, la información pronóstica aportada por el grupo de tratamiento de mayor riesgo (fig. 3) continuaba siendo apropiada.

### CONCLUSIONES

Incluso en la era actual del tratamiento, los pacientes ingresados por un IAM que cumplen los criterios de ICC continúan teniendo un riesgo muy alto de mortalidad. Nuestros datos concuerdan con los efectos favorables en la mortalidad que se han documentado en los ensayos aleatorizados sobre las medicaciones recomendadas. Ello parece tener especial importancia, ya que, aparte del ensayo CAPRICORN, no disponemos de otros datos de ensayos controlados respecto al uso de BB en la fase aguda del IAM en pacientes con ICC. Habrá que tomar nuevas medidas específicas para fomentar la prescripción de las medicaciones recomendadas en los pacientes con IAM que presentan ICC previa o en curso.

### FINANCIACIÓN

El FAST-MI es un registro de la Sociedad Francesa de Cardiología, que se financia por subvenciones no condicionadas de Pfizer y Servier. Se obtuvo un apoyo adicional de una subvención de investigación de la institución francesa CNAM (*Caisse Nationale d'Assurance Maladie*).

### CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Juillière ha recibido subvenciones de investigación de AstraZeneca y pagos por consultoría y/o conferencias de Abbott Vascular, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Sanofi-Aventis y MSD-Schering-Plough por su participación en ensayos de investigación como coordinador nacional de Francia y/o por participar como conferenciante en congresos. El Dr. Galinier ha recibido pagos por consultoría y apoyo para viajes de Pfizer y Servier. El Dr. Simon ha recibido subvenciones de investigación no condicionadas de Pfizer y Servier, y también pagos por consultoría o por simposios patrocinados de AstraZeneca, Lilly, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers-Squibb, Daichi-Sankyo y Bayer-Schering. El Dr. Danchin ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer y Servier para el estudio, así como pagos por consultoría y apoyo para viajes de Servier. También ha recibido subvenciones de investigación de Astra-Zeneca, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis y The Medicines Company, y pagos por conferencias y/o consultoría de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Eli-Lilly, Menarini, Merck, Novartis, Novo, Sanofi-Aventis y The Medicines Company. Ninguno de los demás autores ha hecho declaración alguna.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Freemantle N, Cleland J, Toung P, Mason J, Harrison J.  $\beta$  blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
2. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
3. Gheorghide M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation*. 2002;106:394-8.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al.; the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
5. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised study. *Lancet*. 1999;353:9-13.

6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
7. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al.; the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
8. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
9. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, Genes N, Lablanche JM, et al.; the USIC 2000 Investigators. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J*. 2005;150:1147-53.
10. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al.; en representación del Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro-Heart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24:464-74.
11. Arós F, Loma-Osorio A, Vila J, López-Bescós L, Cuñat J, Rodríguez E, et al. Efecto de la asociación de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión en la supervivencia al año tras un infarto agudo de miocardio. Resultados del registro PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:313-20.
12. 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.
13. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N; the FAST-MI Investigators. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur*. 2007;100:524-34.
14. McKee PA, Castelli WP, McNamara P, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-8.
15. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
16. 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 hospital results. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1598-605.
17. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart*. 2000;84:171-5.
18. Hanania G, Cambou JP, Gueret P, Vaur L, Blanchard D, Lablanche JM, et al.; the USIC 2000 Investigators. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*. 2004;90:1404-10.
19. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:522-7.
20. Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol*. 2003;157:1101-7.
21. Najafi F, Dobson AJ, Hobbs M, Jamrozik K. Temporal trends in the frequency and longer-term outcome of heart failure complicating myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:879-85.
22. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, Yarzebski J, Hatton M, Lessard D, et al. Twenty year trend (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1378-87.
23. Guidry UC, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Murabito JM, Levy D. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100:2054-9.
24. Torabi A, Cleland JGF, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:859-70.
25. Aouba A, Péquignot F, Le Toulec A, Jouglu E. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *BEH Them*. 2007;35-36:308-14.
26. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose MS, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med*. 2000;343:8-15.
27. Fox KAA, Goodman SG, Anderson Jr FA, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, et al.; en representación de GRACE Investigators. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1414-24.
28. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1389-94.
29. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494-9.
30. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
31. Pashos CL, Normand SL, Garkinkle JB, Newhouse JP, Epstein AM, McNeil BJ. Trends in the use of drug therapies in patients with acute myocardial infarction: 1988 to 1992. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1023-30.
32. Abdulla J, Barlera S, Latini R, Kjoller-Hansen S, Sogaard P, Christensen E, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:129-35.
33. De Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1205-11.
34. López-de-Sá E, Martínez A, Anguita M, Dobarro D, Jiménez-Navarro M. Uso de antagonistas de los receptores de aldosterona tras el infarto de miocardio. Datos del registro RECIAM. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:981-7.