

Artículo original

# Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo candidatos a doble tratamiento antiagregante prolongado



Jaume Marrugat, Roberto Elosua, María Grau, Sergi Sayols-Baixeras e Irene R. Dégano\*

Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Epidemiología y Salud Pública, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2015

Aceptado el 18 de diciembre de 2015

On-line el 7 de abril de 2016

Palabras clave:

Infarto de miocardio  
Pronóstico  
Epidemiología  
Estudios de seguimiento  
Diabetes mellitus  
Enfermedad coronaria  
Supervivencia

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Para los pacientes con infarto de miocardio, la prevención secundaria es de crucial importancia para evitar las recidivas. En el ensayo PEGASUS-TIMI 54 se ha demostrado que el doble tratamiento antiagregante plaquetario reduce el riesgo de episodios posteriores a lo largo de un periodo de hasta 1 año y también después. El presente estudio tiene como objetivo estimar el número anual de pacientes con infarto de miocardio que presentan las características de los pacientes del estudio PEGASUS en España y analizar la evolución clínica de este tipo de pacientes a corto y largo plazo.

**Métodos:** El número de pacientes con infarto de miocardio se estimó asumiendo una distribución de Poisson. Se ajustaron adecuadamente las tasas de incidencia y mortalidad por infarto de miocardio obtenidas de 2 registros poblacionales (IBERICA y REGICOR). Se estimó el porcentaje de pacientes con infarto de miocardio que mostraban las características de los del estudio PEGASUS utilizando para ello una cohorte del registro REGICOR formada por pacientes consecutivos del periodo 2003-2009 (n = 1.391). Se utilizó el seguimiento de esta cohorte para comparar, al cabo de 1 año y al final del periodo de seguimiento (4,7 años), la frecuencia de reinfarctos y muertes entre los pacientes que tenían las características PEGASUS frente a los que no utilizando regresión de Cox.

**Resultados:** Se estimó que el número anual de pacientes con infarto de miocardio estable de edad  $\geq 50$  años que no presentaron episodios hemorrágicos fue de 41.311. De ellos, 22.493 cumplían al menos una de las características del PEGASUS (diabetes mellitus, infarto de miocardio previo o enfermedad renal crónica). A los 4,7 años de seguimiento, tener alguna de las características o edad  $\geq 65$  años se asoció a mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular o por cualquier causa en los análisis ajustados (hazard ratio = 3,44; intervalo de confianza del 95%, 1,22-9,74 y hazard ratio = 2,21; intervalo de confianza del 95%, 1,11-4,42 respectivamente).

**Conclusiones:** Se estima que en España más del 50% de los pacientes con infarto de miocardio estable de edad  $\geq 50$  años presentan como mínimo una de las características del PEGASUS, lo cual aumenta sustancialmente su riesgo de muerte por causa cardiovascular y por cualquier causa a largo plazo.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Prevalence and Prognosis of High-risk Myocardial Infarction Patient Candidates to Extended Antiplatelet Therapy

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Secondary prevention in myocardial infarction patients is paramount to prevent recurrences. Dual antiplatelet therapy has been shown to reduce the risk of subsequent events up to 1 year and beyond in the PEGASUS-TIMI 54 trial. This study aimed to estimate the annual number of myocardial infarction patients with PEGASUS characteristics in Spain and to analyze short- and long-term outcomes in these patients.

**Methods:** The number of myocardial infarction patients was estimated assuming a Poisson distribution. Myocardial infarction incidence and mortality rates obtained from population registries (IBERICA and REGICOR) were properly adjusted. The proportion of myocardial infarction patients with PEGASUS characteristics was estimated with a REGICOR cohort of consecutive patients from 2003-2009 (n = 1391). This cohort follow-up was used to compare the occurrence of reinfarction and death at 1 year and at the end of the follow-up (4.7 years) in patients with and without PEGASUS characteristics by Cox regression.

Keywords:

Myocardial infarction  
Prognosis  
Epidemiology  
Follow-up studies  
Diabetes mellitus  
Coronary disease  
Survival

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.021>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:471-3.

\* Autor para correspondencia: Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular, IMIM, Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB), Dr. Aiguader 88, 1.º (122.10), 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: [iroman@imim.es](mailto:iroman@imim.es) (I.R. Dégano).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.12.022>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Results:** The estimated annual number of stable myocardial infarction patients aged  $\geq 50$  years and without bleeding events was 41 311. Of these, 22 493 had at least 1 PEGASUS characteristic (diabetes, previous myocardial infarction, or chronic kidney disease). At 4.7 years of follow-up, having any PEGASUS characteristic or age  $\geq 65$  years was associated with a higher risk of cardiovascular and all-cause death in adjusted analyses (hazard ratio = 3.44 and 2.21, 95% confidence interval, 1.22-9.74 and 1.11-4.42, respectively).

**Conclusions:** In Spain, more than 50% of the stable myocardial infarction patients aged  $\geq 50$  years are estimated to have at least 1 PEGASUS characteristic, which substantially increases the long-term risk of cardiovascular and all-cause death.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
 EC: enfermedad coronaria  
 ERC: enfermedad renal crónica  
 IAM: infarto agudo de miocardio  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria (EC) es la causa de muerte más frecuente en Europa, y el infarto agudo de miocardio (IAM) es el principal factor que contribuye a ello. En España, cada año presentan un IAM cerca de 100.000 personas, y un 33% de ellas fallecen antes de llegar a un centro médico<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad a 28 días de los pacientes hospitalizados con IAM es de un 13%<sup>1</sup>, mientras que, entre los que sobreviven los primeros 28 días, la incidencia de episodios coronarios a 2 años es del 12,6%<sup>2</sup>.

El ácido acetilsalicílico (AAS) previene de manera efectiva las recidivas a los pacientes que ya han experimentado un episodio coronario. El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), que incluye AAS más inhibidores de P2Y<sub>12</sub> (p. ej., clopidogrel, prasugrel y ticagrelor), reduce aún más el riesgo de los pacientes de alto riesgo de presentar episodios coronarios posteriores hasta 1 año<sup>3-6</sup>. Recientemente, el ensayo PEGASUS-TIMI 54 mostró que mantener el tratamiento de AAS más ticagrelor después del primer año reduce el evento combinado de muerte por causa cardiovascular, IAM o ictus) en los pacientes con IAM pero aumenta el riesgo de hemorragia<sup>7</sup>.

En el estudio PEGASUS se incluyó a pacientes con IAM estable, de edad  $\geq 50$  años, que presentaban al menos uno de los siguientes factores de riesgo: diabetes mellitus, un segundo IAM previo, EC multivaso, enfermedad renal crónica (ERC) o edad  $\geq 65$  años<sup>8</sup>. Dada la escasez de datos disponibles sobre los pacientes con IAM estable y la efectividad del tratamiento con AAS más ticagrelor para los pacientes con IAM de alto riesgo, sería útil determinar cuántos de los pacientes con IAM podrían obtener un efecto beneficioso de este tratamiento más allá del primer año después del episodio, e identificar el riesgo que presentan estos pacientes a largo plazo.

El objetivo del presente estudio es, en primer lugar, estimar el número anual de pacientes con IAM estable que presentan las características de los pacientes del estudio PEGASUS en España. En segundo lugar, se pretende comparar el riesgo de IAM y muerte

durante el segundo año después del IAM de calificación así como al final del seguimiento (4,7 años), de los pacientes con IAM estable con y sin características PEGASUS.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Para estimar el número anual de pacientes con IAM estable y características PEGASUS, se utilizaron datos de dos registros de IAM de base poblacional: el registro IBERICA<sup>9</sup>, llevado a cabo en 1997-1998 en 7 regiones de España, y el registro REGICOR<sup>10</sup>, realizado en el periodo 1990-2009 en la provincia de Girona.

Se clasificó a los pacientes con IAM como pacientes que cumplían los criterios PEGASUS si tenían 50 o más años y antecedentes de IAM, diabetes mellitus o ERC o si tenían al menos 65 años de edad. No se tuvo en cuenta la EC multivaso, ya que no se disponía de esta información en el 60% de los pacientes. Los antecedentes de IAM previo se basaron en los datos de la historia clínica y la información se presentó en cuestionarios estandarizados. La determinación de la presencia de diabetes mellitus se basó en la historia clínica, el tratamiento y una glucemia basal en ayunas  $> 6,9$  mmol/l (125 mg/dl). La determinación de la presencia de ERC se basó en el filtrado glomerular estimado ( $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) según la fórmula *Modification in Diet in Renal Disease*.

Para la comparación de los resultados a corto y largo plazo de los pacientes con IAM estable con y sin características PEGASUS, se utilizó un estudio de cohorte de pacientes con IAM de 35-74 años, incluidos consecutivamente en el hospital de referencia del registro REGICOR en el periodo 2003-2009. Con objeto de disponer de una población de pacientes con IAM estable similar a la población del ensayo PEGASUS, se excluyó a los pacientes de menos de 50 años, los que habían fallecido o habían presentado un IAM en el año siguiente al episodio de calificación para el estudio, los pacientes con ERC terminal (filtrado glomerular estimado  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los clasificados como de riesgo hemorrágico muy alto según la puntuación de riesgo CRUSADE y los que tenían antecedentes de ictus isquémico o no clasificable (antes del IAM y durante el primer año después del IAM). Se excluyó también a los pacientes de los que no fue posible determinar si cumplían los criterios PEGASUS. Dado que se definió la situación basal como la fecha del IAM de calificación para el estudio más 1 año, el seguimiento para la determinación de la posible aparición de episodios cardiovasculares y muertes se inició 365 días después del IAM de calificación.

El estudio REGICOR cumple lo establecido en la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación de los comités de ética locales. Todos los pacientes con IAM incluidos fueron debidamente

informados y firmaron un documento de consentimiento para su participación en el registro.

### Parámetros de valoración y variables para el análisis del pronóstico

Se analizó la incidencia de IAM, muerte de causa cardiovascular, muerte de causa no cardiovascular, muerte por cualquier causa y la combinación de IAM/muerte por cualquier causa, a 1 año y tras una mediana de 4,7 años de seguimiento entre los pacientes con IAM estable con y sin características PEGASUS. La incidencia de ictus indicada por los propios pacientes se examinó solamente en el análisis sin ajustar, puesto que solo se disponía de información del 43% de los pacientes incluidos.

Las variables utilizadas para fines descriptivos o de ajuste de los análisis fueron las siguientes: edad, sexo, hipertensión (determinada según la historia clínica, el tratamiento y presión arterial sistólica/diastólica observada > 140/90 mmHg), hipercolesterolemia (determinada según historia clínica, tratamiento y un valor observado de colesterol total > 200 mg/dl), tabaquismo (se definió como fumadores a los individuos que eran fumadores en ese momento o que habían dejado de fumar hacía menos de 1 año), antecedentes de angina, insuficiencia cardíaca (si se clasificaba en las categorías II-IV de la *New York Heart Association*), elevación del segmento ST, angiografía, reperfusión (incluida la trombolisis y la intervención coronaria percutánea), arritmia tras IAM (incluida la fibrilación y la taquicardia ventriculares), angina tras un IAM, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), clase Killip máxima, prescripción de fármacos basados en la evidencia durante la hospitalización y al alta (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]/antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II], bloqueadores beta, hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios).

### Análisis estadístico

Se utilizaron las estimaciones del registro IBERICA, ajustadas por agrupamiento y por el cambio de la definición de IAM de 2000<sup>11</sup>, para la población de 45-74 años, asumiendo que la incidencia de IAM no había variado de manera sustancial en los últimos 17 años<sup>12</sup>. Se utilizó el registro REGICOR para estimar la incidencia de IAM en la población de edad > 74 años, que se ponderó respecto a la diferencia esperada entre las tasas de incidencia observadas en Girona y en España en el estudio IBERICA (tabla 1 del material suplementario). Las tasas de mortalidad por IAM se obtuvieron del registro REGICOR, puesto que se ha demostrado que las estimaciones de la mortalidad por IAM de Girona son una estimación sólida de la mortalidad por IAM en España<sup>1</sup> (tabla 1 del material suplementario). El porcentaje de pacientes hospitalizados se obtuvo del registro REGICOR<sup>1</sup>. El número anual de pacientes con IAM estable, hospitalizados y de edad ≥ 50 años se calculó descontando de la incidencia estimada la tasa de mortalidad y de hemorragias. La tasa de hemorragias se obtuvo aplicando las escalas CRUSADE<sup>13</sup> y CARDIOCHUS<sup>14</sup> a los pacientes del registro REGICOR correspondientes a 2003-2009 (tabla 2 del material suplementario).

La prevalencia de las características PEGASUS entre los pacientes con IAM estable de edad ≥ 50 años (tablas 3 y 4 del material suplementario) se obtuvo de los datos de ingreso de los pacientes con IAM del REGICOR, excluidos los pacientes que fallecieron o presentaron un IAM durante el primer año siguiente al IAM de calificación. Se asumió que la prevalencia no se modificaba de manera sustancial en el primer año después del IAM.

Asumiendo una distribución de Poisson, se obtuvieron intervalos de confianza del 95% (IC95%) exactos para las tasas de incidencia y las estimaciones poblacionales.

En el análisis del pronóstico, se describió en primer lugar a los pacientes de los grupos con las características PEGASUS y sin las características PEGASUS. La incidencia de los acontecimientos se determinó a 1 año y tras una mediana de 4,7 años de seguimiento, después de 1 año de enfermedad estable, utilizando el método de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante un análisis de supervivencia de riesgos competitivos (tabla 5 del material suplementario)<sup>15</sup>. Se analizó el exceso de riesgo de los pacientes con características PEGASUS, utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se confirmó gráficamente la asunción de riesgos proporcionales al comprobar que no había cruce de las curvas de supervivencia según la presencia de características PEGASUS, y también estadísticamente, dada la ausencia de significación de la prueba de pendiente distinta de cero. Las variables utilizadas para el ajuste en los modelos se seleccionaron si mostraban una asociación significativa con el evento y con la variable PEGASUS en los análisis bivariantes ( $p < 0,05$ ). Para evitar la multicolinealidad, se excluyeron de los modelos las siguientes variables: características PEGASUS (diabetes mellitus, IAM previo y ERC) si se incluía la variable PEGASUS; trombolisis e intervención coronaria percutánea si se incluía la reperfusión; FEVI si se incluía la clase Killip máxima, y medicación durante la hospitalización si se incluía la medicación al alta, a la que se considera indicador indirecto de la medicación durante el seguimiento. Los valores del estadístico C de los modelos de Cox para los 4,7 años de mediana de seguimiento se presentan en la tabla 6 del material suplementario. Se representó gráficamente la incidencia ajustada según el grupo (PEGASUS y no PEGASUS). Se examinaron los factores predictivos de la incidencia de eventos durante todo el seguimiento en los pacientes con características PEGASUS mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Con objeto de tener en cuenta el efecto de no incluir la EC multivaso en la definición del PEGASUS, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad empleando la variable cuando estaba disponible (tabla 7 del material suplementario).

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático R versión 3.2.1<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

### Número anual de pacientes con infarto agudo de miocardio estable que cumplen los criterios PEGASUS

Se estimó que las incidencias de IAM, IAM con hospitalización, IAM estable a 1 año e IAM estable sin hemorragia grave a 1 año eran de 534, 353, 286 y 241/100.000 personas de edad ≥ 50 años (tabla 1). Estas cifras condujeron a una estimación de 91.639 casos

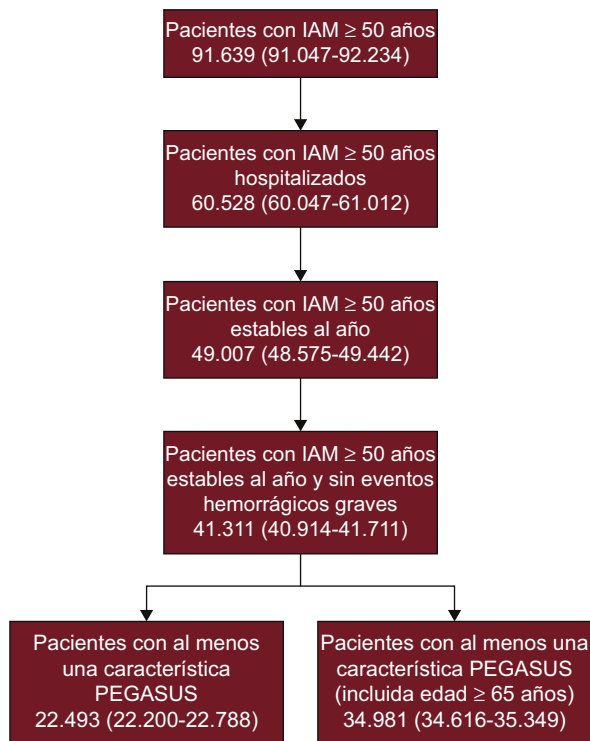
**Tabla 1**

Incidencia estimada en España en 2014 de infarto agudo de miocardio en pacientes de edad ≥ 50 años, estables y sin episodios de hemorragia en el seguimiento a 1 año

Edad	Pacientes con IAM hospitalizados	Pacientes con IAM estable a 1 año	Pacientes con IAM estable y sin hemorragias graves
	Incidencia (IC95%) <sup>a</sup>	Incidencia (IC95%) <sup>a</sup>	Incidencia (IC95%) <sup>a</sup>
50-64 años	136 (129-143)	127 (120-134)	116 (109-123)
65-74 años	318 (307-329)	270 (260-281)	225 (216-234)
75-84 años	836 (818-854)	662 (646-678)	542 (528-557)
> 84 años	801 (784-819)	526 (512-540)	429 (416-442)
≥ 50 años	353 (341-365)	286 (276-297)	241 (232-251)

IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> Incidencia/100.000 personas-año.



**Figura 1.** Número (intervalo de confianza del 95%) estimado en España en 2014 de pacientes anuales de edad  $\geq 50$  años con infarto agudo de miocardio estable y al menos una de las características del estudio PEGASUS. IAM: infarto agudo de miocardio.

de IAM incidentes en individuos de edad  $\geq 50$  años en España en 2014. De ellos, 60.528 fueron hospitalizados, 49.007 continuaban con vida y estaban estables al cabo de 1 año y 41.311 no habían presentado ningún episodio de hemorragia grave durante el primer año después del IAM (figura 1; tabla 8 del material suplementario).

Las características PEGASUS (diabetes mellitus, IAM previo y ERC) tuvieron una prevalencia elevada entre los pacientes con IAM de edad  $\geq 50$  años que no experimentaron otro IAM ni fallecieron durante el primer año siguiente al IAM de calificación (tabla 3 del material suplementario). La diabetes mellitus fue la característica con mayor prevalencia tanto en los varones como en las mujeres (el 28,9 y el 40,4% respectivamente). La incidencia anual estimada del IAM estable sin hemorragias graves a 1 año y al menos una característica PEGASUS fue de 131/100.000 personas de edad  $\geq 50$  años (tabla 2). Si se consideraba como característica PEGASUS la edad  $\geq 65$  años, la incidencia aumentaba a 204/100.000 habitantes.

**Tabla 2** Incidencia estimada en España en 2014 de infarto agudo de miocardio en pacientes de edad  $\geq 50$  años según el número de criterios del estudio PEGASUS

Edad	$\geq 1$ características del PEGASUS	$\geq 2$ características del PEGASUS	3 características del PEGASUS
	Incidencia (IC95%)	Incidencia (IC95%)	Incidencia (IC95%)
50-64 años	43 (39-47)	7,2 (5,7-9,1)	2,0 (1,3-3,0)
65-74 años	119 (113-126)	32 (28-35)	8,1 (6,5-10,1)
75-84 años	313 (303-325)	117 (110-124)	26 (23-29)
> 84 años	338 (327-350)	179 (171-188)	47 (43-51)
$\geq 50$ años	131 (124-138)	45 (41-49)	11 (9,1-13,3)

IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Criterios del estudio PEGASUS: diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio previo y enfermedad crónica.

\* Incidencia/100.000 personas-año.

Estas cifras se traducen en un número anual de pacientes con IAM estable y al menos una característica PEGASUS de 22.493 y 34.981, respectivamente (figura 1; tabla 9 del material suplementario).

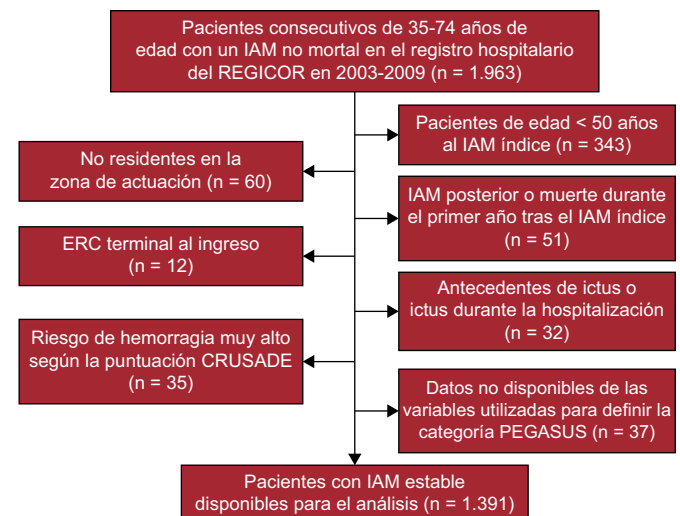
Se estimó también que en España había en 2014 un total de 191.491 individuos de edad  $\geq 50$  años que habían presentado un IAM en los 3 años previos y estaban estables (tabla 10 del material suplementario).

### Análisis de los resultados en los pacientes con las características del PEGASUS

El hospital de referencia del REGICOR recogió consecutivamente datos de un total de 1.963 pacientes con IAM de 35-74 años de edad en el periodo 2003-2009. De ellos, se incluyó finalmente en el análisis a 1.391 pacientes (figura 2), con una mediana de seguimiento de 4,7 [intervalo intercuartílico, 3,2-5,7] años después de 1 año de enfermedad estable.

Los pacientes con al menos una característica PEGASUS (como edad  $\geq 65$  años) en el momento del ingreso tenían mayor prevalencia de hipertensión e insuficiencia cardíaca que los pacientes sin características PEGASUS (tabla 3). Durante la hospitalización, se trató menos con reperfusión a los pacientes con características PEGASUS. Además, los pacientes con características PEGASUS mostraron con mayor frecuencia arritmias después del IAM, menor FEVI y superior clase Killip. Tanto durante la hospitalización como al alta, a los pacientes con características PEGASUS se les prescribió con mayor frecuencia tratamiento con un IECA/ARA-II, pero recibieron con menor frecuencia bloqueadores beta y fármacos hipolipemiantes.

En el seguimiento a 1 año después de 1 año de enfermedad estable, los pacientes con características PEGASUS presentaron mayor incidencia sin ajustar de mortalidad por cualquier causa que los pacientes sin características PEGASUS. Tras una mediana de seguimiento de 4,7 años, la incidencia sin ajustar de todos los eventos excepto el IAM fue más alta en los pacientes con características PEGASUS (tabla 4). El análisis de supervivencia de riesgos competitivos mostró unos resultados similares (tabla 5 del material suplementario). A los 3 años de seguimiento, la incidencia bruta de todos los eventos excepto el IAM fue más alta en los pacientes que tenían características PEGASUS (tabla 11 del material suplementario). Tras una mediana de 3,1 años de seguimiento, no había diferencias en la tasa de incidencia bruta de ictus



**Figura 2.** Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis pronóstico. ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio.

**Tabla 3**

Características de los 1.391 pacientes con infarto agudo de miocardio y 50-74 años incluidos consecutivamente, según la presencia de al menos una característica del estudio PEGASUS (edad > 64 años, diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio previo o enfermedad renal crónica)

	Sin PEGASUS (n=465)	Con PEGASUS (n=926)	p
Edad (años)	56,7 ± 4,3	66,2 ± 6,5	< 0,001
Sexo femenino	76 (16,3)	213 (23,0)	0,005
Hipertensión	243 (53,2)	635 (70,1)	< 0,001
Hipercolesterolemia	252 (56,8)	518 (60,0)	0,281
Tabaquismo (actual)	273 (59,7)	274 (30,4)	< 0,001
Antecedentes de angina	156 (34,3)	350 (39,6)	0,064
Insuficiencia cardiaca	70 (15,8)	211 (24,9)	< 0,001
<b>Durante la hospitalización</b>			
Elevación del segmento ST	279 (60,7)	463 (51,4)	< 0,001
Angiografía	384 (83,7)	746 (80,9)	0,240
Reperusión	348 (75,0)	537 (58,5)	< 0,001
Trombolisis	149 (32,0)	204 (22,1)	< 0,001
ICP	285 (61,6)	438 (47,7)	< 0,001
Arritmia (TV, FV)	71 (15,5)	181 (20,1)	0,046
Angina	41 (9,0)	100 (11,1)	0,271
FEVI < 50%	104 (25,0)	235 (31,6)	0,013
Clase Killip máxima III-IV	19 (4,1)	74 (8,1)	0,008
IECA/ARA-II	353 (76,7)	784 (86,6)	< 0,001
Bloqueadores beta	436 (94,8)	758 (83,0)	< 0,001
Fármacos hipolipemiantes	432 (93,5)	794 (88,3)	0,003
Tratamiento antiagregante plaquetario	456 (99,8)	910 (99,7)	0,999
Combinación de 4 fármacos	310 (68,4)	581 (65,3)	0,274
<b>Al alta</b>			
IECA/ARA-II	267 (58,3)	678 (74,8)	< 0,001
Bloqueadores beta	392 (85,2)	668 (73,2)	< 0,001
Fármacos hipolipemiantes	418 (90,7)	728 (81,0)	< 0,001
Tratamiento antiagregante plaquetario	455 (99,3)	871 (97,9)	0,071
Combinación de 4 fármacos	217 (47,3)	427 (47,4)	0,999

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TV: taquicardia ventricular. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

notificado por el paciente (el 1,1 frente al 1,4%, 174 pacientes sin características PEGASUS y 446 con ellas respectivamente).

Tras 1 año de seguimiento, los pacientes con características PEGASUS y estables presentaron mayor riesgo de muerte por cualquier causa (*hazard ratio* [HR] = 4,4; IC95%, 1,3-14,6) y de IAM/muerte por cualquier causa (HR = 2,34; IC95%, 1,2-4,6), pero solo en el análisis sin ajustar (*tabla 12 del material suplementario*). Tras una mediana de seguimiento de 4,7 años, las HR sin ajustar revelaron que los pacientes con las características del PEGASUS tenían mayor riesgo de muerte (de causa cardiovascular, no cardiovascular y por cualquier causa) e IAM/muerte por cualquier causa que los pacientes sin características PEGASUS (*tabla 5*). Tras ajustar por variables demográficas y de la historia clínica, la mortalidad de causa cardiovascular y por cualquier causa continuaron siendo significativamente superiores en los pacientes con características PEGASUS (respectivamente, HR = 3,7; IC95%,

**Tabla 4**

Incidencia de eventos entre los pacientes con infarto agudo de miocardio estable con y sin criterios del estudio PEGASUS según lo obtenido en el análisis de la supervivencia

	Sin PEGASUS (n=465)	Con PEGASUS (n=926)	p
<b>Incidencia anual el segundo año tras el IAM índice (× 100)</b>			
IAM	1,53 (0,40-2,63)	2,73 (1,67-3,77)	0,162
Muerte CV	0,22 (0,00-0,64)	1,32 (0,57-2,06)	0,047
Muerte no CV	0,43 (0,00-1,03)	1,54 (0,74-2,34)	0,073
Muerte por cualquier causa	0,65 (0,00-1,38)	2,84 (1,76-3,91)	0,008
IAM/muerte por cualquier causa	2,18 (1,18-3,95)	5,02 (3,73-6,64)	0,012
<b>Incidencia durante una mediana de seguimiento de 4,7 años tras 1 año de enfermedad estable (× 100)</b>			
IAM	5,60 (3,16-7,98)	6,25 (4,51-7,95)	0,272
Muerte CV	1,28 (0,14-2,39)	8,55 (6,49-10,56)	< 0,001
Muerte no CV	2,95 (0,68-5,18)	6,24 (4,48-7,96)	< 0,001
Muerte por cualquier causa	4,19 (1,68-6,64)	14,00 (11,52-16,40)	< 0,001
IAM/muerte por cualquier causa	9,26 (5,97-12,44)	17,70 (15,04-20,35)	< 0,001

CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

1,3-10,3, y HR = 2,5; IC95%, 1,3-5,0). Un ajuste adicional por la medicación al alta no permitió explicar el mayor riesgo de muerte cardiovascular y de muerte por cualquier causa observado en los pacientes con características PEGASUS (*tabla 5 y figura 3*). En el análisis de sensibilidad con la inclusión de la EC multivaso en la definición PEGASUS, los resultados a los 4,7 años de seguimiento fueron similares, si bien los efectos se redujeron (*tabla 7 del material suplementario*).

En los pacientes con características PEGASUS, la insuficiencia cardiaca fue más significativo el factor predictivo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa; el IAM previo y la hipertensión fueron los factores más significativos predictivos de IAM, y la ausencia de prescripción de bloqueadores beta al alta fue el más significativo factor predictivo de muerte de causa no cardiovascular (*tabla 13 del material suplementario*).

## DISCUSIÓN

Se estimó que en 2014 había en España un total de 41.311 pacientes con IAM de edad ≥ 50 años, que estaban estables y no habían presentado episodios hemorrágicos 1 año después del IAM. De ellos, 22.493 (54,4%) presentaban diabetes mellitus, un IAM previo o ERC.

Teniendo en cuenta los resultados del ensayo PEGASUS, cabría prever que el tratamiento de estos 22.493 pacientes durante 1 año con AAS y ticagrelor en dosis de 60 mg permitiría prevenir 106 episodios (muerte de causa cardiovascular, IAM o ictus) y causaría 78 episodios de hemorragia mayor<sup>7</sup>. Aunque el número de eventos cardiovasculares evitados es superior al número de eventos hemorrágicos causados, entre estos se incluyen la hemorragia intracraneal, los signos manifiestos de hemorragia y la hemorragia mortal. En el ensayo PEGASUS, los pacientes tratados con AAS más ticagrelor presentaron una frecuencia significativamente superior de eventos hemorrágicos que requirieron transfusiones o motivaron el abandono del fármaco en estudio, pero no de hemorragias mortales y hemorragias intracraneales<sup>7</sup>. El número de episodios hemorrágicos causados podría reducirse probablemente mediante una consideración cuidadosa del tratamiento de los pacientes que presentan alto riesgo hemorrágico.

**Tabla 5**

Riesgo de eventos durante una mediana de 4,7 años de seguimiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio estable y características PEGASUS

	Modelo 1, HR (IC95%)	Modelo 2, HR (IC95%)	Modelo 3, HR (IC95%)	Modelo 4, HR (IC95%)
IAM	1,31 (0,81-2,12)	1,35 (0,72-2,54)	1,35 (0,71-2,58)	1,37 (0,72-2,62)
Muerte CV	7,43 (3,00-18,4) <sup>a</sup>	3,70 (1,33-10,32) <sup>a</sup>	3,71 (1,33-10,38) <sup>a</sup>	3,44 (1,22-9,74) <sup>a</sup>
Muerte no CV	3,38 (1,67-6,81) <sup>a</sup>	1,80 (0,72-4,52)	1,52 (0,59-3,92)	1,46 (0,56-3,78)
Muerte por cualquier causa	4,82 (2,78-8,37) <sup>a</sup>	2,53 (1,29-4,97) <sup>a</sup>	2,38 (1,20-4,70) <sup>a</sup>	2,21 (1,11-4,42) <sup>a</sup>
IAM/muerte por cualquier causa	2,40 (1,68-3,44) <sup>a</sup>	1,59 (0,99-2,55) <sup>b</sup>	1,57 (0,97-2,53) <sup>b</sup>	1,50 (0,93-2,44) <sup>b</sup>

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Modelos: 1, *hazard ratio* bruta; 2, *hazard ratio* ajustada por edad, hipertensión, tabaquismo e insuficiencia cardiaca; 3, como el modelo 2 más elevación del segmento ST, reperfusión, arritmia y clase Killip máxima; 4, como el modelo 3 más bloqueadores beta y fármacos hipolipemiantes a alta.

<sup>a</sup> p < 0,05.

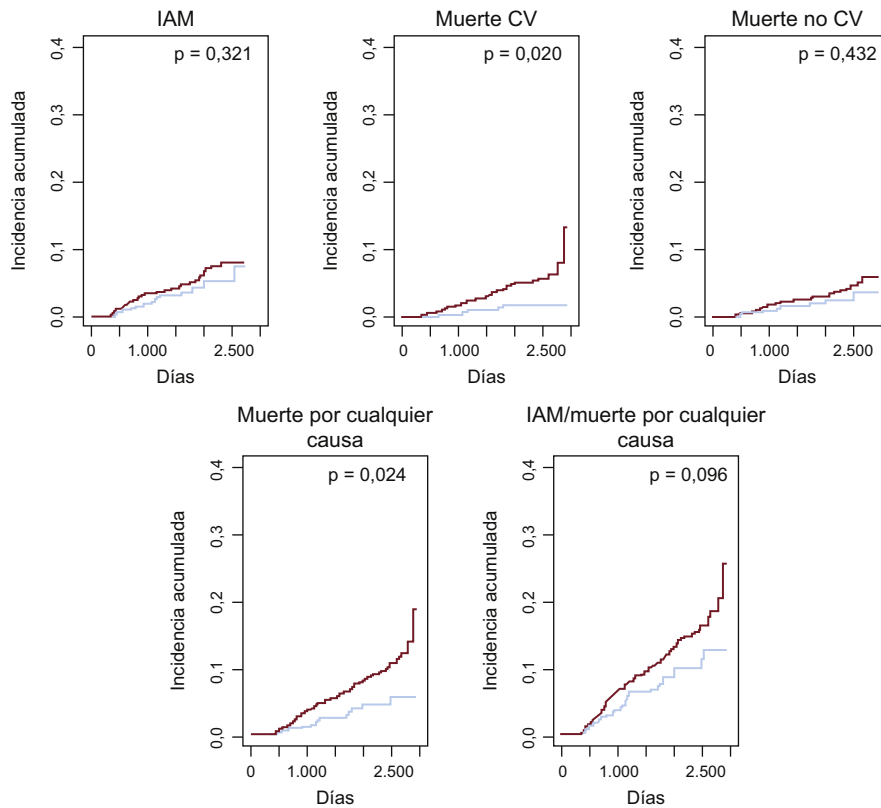
<sup>b</sup> p < 0,1.

Por consiguiente, la estimación del riesgo de hemorragia de tales pacientes es de capital importancia para definir su tratamiento y se debe realizar sistemáticamente y empleando puntuaciones de riesgo validadas.

En este estudio se observó que, el segundo año tras el IAM de calificación, la incidencia ajustada por riesgos competitivos de IAM/muerte por cualquier causa en los pacientes con IAM estable era del 5%. Esta incidencia es un valor intermedio entre el 2 y el 9% descritos en el registro CLARIFY y en un estudio observacional de ámbito nacional de Suecia respectivamente<sup>17,18</sup>. Una de las razones de las diferentes incidencias podría ser la edad de los pacientes incluidos. Por otra parte, aunque las tasas de incidencia bruta de IAM a 3 años fueron casi iguales en este estudio (4,4%) y el ensayo PEGASUS (4,2%), en este estudio se observaron incidencias más altas de mortalidad de causa cardiovascular y de cualquier causa (el 3,2 frente al 2,6% y el 6,3 frente al 4,0% respectivamente). Estas diferencias podrían deberse a la mayor prevalencia de IAM previo y la menor prescripción de bloqueadores

beta en el presente estudio que en el ensayo PEGASUS. Además, una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca entre los pacientes con características PEGASUS del estudio estudio también podría haber influido en las mayores incidencias de mortalidad de causa cardiovascular y por cualquier causa.

El análisis ajustado pone de relieve que los pacientes con características PEGASUS tenían riesgos de mortalidad de causa cardiovascular y por cualquier causa mayores que los pacientes sin características PEGASUS. Además de por las características PEGASUS, este resultado podría explicarse en parte por el menor uso de reperfusión, la clase Killip más alta, el mayor porcentaje de IAM sin elevación del segmento ST y no clasificables y la mayor prevalencia de arritmias tras el IAM en los pacientes con características PEGASUS. La menor frecuencia de prescripción de fármacos bloqueadores beta e hipolipemiantes probablemente contribuyera a las mayores mortalidad de causa cardiovascular y por cualquier causa entre los pacientes con características PEGASUS. La presencia de más pacientes con IAM sin elevación



**Figura 3.** Incidencia de eventos en los pacientes con infarto agudo de miocardio estable según la presencia/ausencia de características PEGASUS. Los modelos con ajuste completo presentados en la tabla 5 se muestran en esta figura. Las líneas rojas y azules corresponden a los pacientes con y sin características PEGASUS respectivamente. CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

del segmento ST y no clasificables en el grupo con características PEGASUS refleja el fenotipo más complejo y la mayor carga de comorbilidades que se dan en esos pacientes<sup>19</sup>. La mayor mortalidad a largo plazo de los pacientes sin elevación del segmento ST en comparación con los pacientes con elevación del segmento ST<sup>20</sup> podría explicar en parte la mayor mortalidad de los pacientes con características PEGASUS del presente estudio.

Por lo que respecta al tratamiento durante la hospitalización, a los pacientes de edad  $\geq 50$  años con IAM y diabetes mellitus, IAM previo o ERC se los trató en menor medida con técnicas de revascularización y se les prescribió menos la medicación recomendada por las guías (excepto IECA/ARA-II) que a los pacientes que no tenían estas características. Parte de esta diferencia en el tratamiento está relacionada, presumiblemente, con la mayor edad de los pacientes con características PEGASUS<sup>21</sup>. En el presente estudio, las diferencias en los riesgos de muerte cardiovascular y de cualquier causa entre los pacientes con y sin características PEGASUS se explica en parte por las características clínicas, el tratamiento en el hospital y la medicación al alta. La persistencia de las diferencias a pesar del ajuste aplicado pone de manifiesto el riesgo residual de estos pacientes aun después de recibir el tratamiento basado en la evidencia. A la vista de estos resultados, se plantea la cuestión de si aumentos en el uso de revascularización y la prescripción de la medicación recomendada por las guías, además del TAPD, permitirían reducir aún más la frecuencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con características PEGASUS.

Por lo que respecta a los factores predictivos del evento combinado IAM/muerte por cualquier causa, a largo plazo, en los pacientes estables con características PEGASUS, se observa un aumento del riesgo en los pacientes de mayor edad y los pacientes con diabetes mellitus, IAM previo o insuficiencia cardiaca. La magnitud del aumento del riesgo es comparable a la descrita en un estudio de ámbito nacional de pacientes con IAM estable de Suecia<sup>18</sup>. En cambio, el sexo femenino no mostró asociación con la incidencia de este evento combinado. En cuanto a la medicación recomendada por las guías, la prescripción de bloqueadores beta al alta presentó una asociación inversa e independiente con la mortalidad de causa no cardiovascular, la mortalidad por cualquier causa y el evento combinado IAM/muerte por cualquier causa. Estos resultados concuerdan con los de otros estudios previos que indican que el uso de bloqueadores beta y estatinas se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa después de un IAM<sup>22</sup>.

La duración adecuada del TAPD después de un síndrome coronario agudo ha sido objeto de controversia en la última década. Por un lado, estudios observacionales y ensayos clínicos recientes revelaron que la interrupción prematura del TAPD (AAS más clopidogrel/prasugrel) de pacientes con síndrome coronario agudo a los que se implanta *stents* se asocia a un aumento del riesgo de episodios isquémicos<sup>23</sup> y que el empleo de AAS más ticagrelor más allá del primer año se asocia, en los pacientes con IAM, a menor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>7</sup>. Por otro lado, estudios aleatorizados recientes, con menor número de pacientes, indican que el empleo de TAPD (AAS más clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) más allá de los primeros 6 meses no aporta beneficio adicional tras el implante de *stent*<sup>24,25</sup>. Aun así, aunque el TAPD mantenido más allá del primer año parece aportar un beneficio por lo que respecta a los eventos cardiovasculares evitados, al menos en los pacientes con IAM, el aumento de los episodios hemorrágicos exige un análisis más detallado de estos pacientes. Además, la duración total óptima del TAPD no se ha determinado aún. Un reciente estudio del registro FAST-MI 2005 ha revelado que el empleo de AAS más clopidogrel durante 1 y 2 años no tuvo influencia alguna en la mortalidad a 5 años<sup>26</sup>, lo cual resalta la importancia de evaluar los resultados clínicos a largo plazo en los pacientes con IAM estable para poder definir la duración adecuada del TAPD.

Según se sabe, este es el primer estudio comparativo de eventos a largo plazo en pacientes con IAM estable que tienen características de alto riesgo frente a pacientes sin estas características utilizando datos de la práctica clínica real. Dos estudios anteriores han descrito los resultados clínicos obtenidos en esta población, el registro CLARIFY<sup>17</sup> y un estudio observacional de Suecia<sup>18</sup>, pero en dichos estudios no se comparó a pacientes con y sin características de alto riesgo ni se analizaron los resultados clínicos a largo plazo. Además, el presente estudio es el primero que lleva a cabo una estimación de la prevalencia de estos pacientes en la población.

## Limitaciones

La estimación del número anual de pacientes de edad  $\geq 50$  años con IAM y las características del estudio PEGASUS en España tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, las tasas de incidencia de IAM se obtuvieron del estudio IBERICA, que se llevó a cabo a finales de la década de los noventa. Estas estimaciones, que son las más recientes de que se dispone en España, pese a estar ajustadas por agrupamiento y por el cambio de definición de IAM, pueden diferir de las estimaciones reales. Esta limitación resalta la necesidad de estimaciones poblacionales actualizadas de la incidencia y la mortalidad del IAM en Europa. En segundo lugar, dada la disponibilidad de datos existente, se utilizó prevalencia de las características PEGASUS en el momento de la hospitalización por el IAM de calificación en lugar de la prevalencia de esas características 1 año después del IAM. Sin embargo, no sería de prever un aumento significativo de la prevalencia de los factores de riesgo durante ese año. En tercer lugar, dado el elevado porcentaje de datos de la variable EC multivaso no disponibles (60%), no se incluyó este parámetro en el análisis. Según los datos preliminares del registro del hospital del REGICOR, más del 50% de los pacientes con IAM tenían una EC multivaso, y la inclusión de la EC multivaso habría elevado en un 14% el número de pacientes con al menos una característica del PEGASUS. Por consiguiente, cabría esperar que en España hubiera un número aún más alto de pacientes con IAM estable que tuvieran como mínimo una característica PEGASUS.

Hay también algunas limitaciones en el análisis pronóstico de los pacientes con y sin características PEGASUS. En primer lugar, el estudio fue de carácter observacional, y es posible que haya efectos de confusión derivados de variables medidas y no medidas. En segundo lugar, aunque se incluyó a la totalidad de los pacientes con IAM de 35-74 años de edad de un área de referencia de aproximadamente 600.000 habitantes durante el periodo 2003-2009, el estudio podría no tener una potencia estadística suficiente para detectar diferencias en ciertos eventos como el IAM. En tercer lugar, no se dispuso de información sobre la medicación prescrita o utilizada durante el periodo de seguimiento; en consecuencia, tan solo se pudo incluir la medicación prescrita durante la hospitalización y al alta. Aunque la medicación al alta se podría considerar un indicador indirecto de la medicación utilizada durante el seguimiento, se ve afectada por la proporción de días que efectivamente se tomó la medicación, cifra que podría diferir considerablemente entre los pacientes incluidos. En cuarto lugar, no se dispuso de información sobre los eventos hemorrágicos durante el seguimiento, por lo que no fue posible analizar su incidencia. En quinto lugar, no se incluyó la EC multivaso en la definición de las características del PEGASUS, al no disponer de datos completos al respecto. Sin embargo, el análisis de sensibilidad realizado con la inclusión de la EC multivaso en la definición del PEGASUS, cuando se disponía de esa información, mostró unos resultados similares, aunque con un efecto menor. En sexto lugar, aunque es posible que durante la última década se produjeran cambios en el tratamiento de los pacientes con IAM que pudieran influir en los resultados obtenidos, la elevada

prescripción de medicación basada en la evidencia que se observó en los pacientes incluidos indica que la modificación sería moderada.

## CONCLUSIONES

En 2014 había en España 22.493 pacientes de edad  $\geq$  50 años con IAM que habían sobrevivido 1 año sin eventos hemorrágicos y tenían al menos una de las características PEGASUS (diabetes mellitus, IAM previo o ERC). Los pacientes con IAM estable, 50-74 años de edad y alguna de las características del PEGASUS presentaron a los 4,7 años mayor riesgo de muerte cardiovascular y por cualquier causa que los pacientes sin ninguna característica PEGASUS. El aumento del riesgo de muerte de los pacientes con IAM y características PEGASUS indica la necesidad de reforzar la prevención secundaria y las modificaciones de estilos de vida, así como definir adecuadamente la duración necesaria del TAPD para esos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores dan las gracias a Susanna Tello, Marta Cabañero, Leny Franco e Isabel Ramió por la gestión del proyecto y de los datos. Agradecemos también la revisión del texto en inglés por Elaine Lilly, PhD, de *Writer's First Aid*.

## FINANCIACIÓN

El registro de IAM REGICOR fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III-FEDER (subvenciones n.º RD06/0009, RD12/0042, FIS-90/0672, FIS-93/0568, FIS 94/0539, FIS96/0026-01, FIS99/0655, FIS99/0013-01, FIS 99/9342, PI081327, PI11/01801, CP12/03287 [MG] y IFI14/00007 [SSB]), la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación de Cataluña (subvenciones n.º 2005SGR00577, 2009SGR1195, 2014SGR240), la Fundació La Marató TV3 (subvención n.º ID#081630) y la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (subvención n.º AATRM 034/33/02). I.R. Dégano contó con financiación del Programa RECERCAIXA, Obra Social «La Caixa» (subvención n.º RE087465).

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Marrugat ha recibido subvenciones, pagos por asesoría u honorarios de AstraZeneca, Sanofi, Shire, Gilead, Daichii-Sankyo, Gendiag y Ferrer.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reeesp.2015.12.022](https://doi.org/10.1016/j.reeesp.2015.12.022).

## BIBLIOGRAFÍA

- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
- Bosch D, Masia R, Sala J, Vila J, Ramos R, Elosua R, et al. Impacto de la apertura de un nuevo laboratorio de hemodinámica sobre la supervivencia a 30 días y a 2 años en los pacientes con infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:96-104.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
- Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*. 2014;167:437-44.
- Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:831-9.
- Sala J, Marrugat J, Masia R, Porta M. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-85 and 1986-88 in the REGICOR study. (Registre Glroni del COR) registry. *Eur Heart J*. 1995;16:779-84.
- Agüero F, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Masia R, Ramos R, et al. New myocardial infarction definition affects incidence, mortality, hospitalization rates and prognosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1272-80.
- Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101:1413-21.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873-82.
- Raposeiras S, Abu-Assi E, Alvarez B, Gonzalez MC, Mazon-Ramos P, Virgós A, et al. Prediction of bleeding admission in the first year after acute coronary syndrome and prognostic impact: the cardiochus bleeding risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63 Suppl 12:A32.
- Srucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:381-7.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2015. Disponible en: <http://www.R-project.org/>
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Käbb S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012;33:2831-40.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-70.
- Cohen M. Long-term outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 May 23 [Epub ahead of print].
- Darling CE, Fisher KA, McManus DD, Coles AH, Spencer FA, Gore JM, et al. Survival after hospital discharge for ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: a population-based study. *Clin Epidemiol*. 2013;5:229-36.
- Zaman MJ, Stirling S, Shepstone L, Ryding A, Flather M, Bachmann M, et al. The association between older age and receipt of care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: a cohort study of the myocardial ischaemia national audit project (MINAP). *Eur Heart J*. 2014;35:1551-8.
- Gunnell AS, Einarsdottir K, Sanfilippo F, Liew D, Holman CD, Briffa T. Improved long-term survival in patients on combination therapies following an incident acute myocardial infarction: a longitudinal population-based study. *Heart*. 2013;99:1353-8.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714-22.
- Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomized trial. *Lancet*. 2014;384:1577-85.
- Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-86.
- Schiele F, Puymirat E, Bonello L, Dentan G, Meneveau N, Collet JP, et al. Impact of prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction on 5-year mortality in the FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol*. 2015;187:354-60.