

Variabilidad y evolución del tratamiento del infarto agudo de miocardio en el estudio PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón)

J. CARDONA, A. CABADÉS, J. CEBRIÁN, I. ECHANOVE, M. FRANCÉS, F. BALLEÑILLA, E. GONZÁLEZ, J. CALABUIG Y LOS INVESTIGADORES DEL PRIMVAC*

Fundamento. En España existe escasa información sobre la variabilidad interhospitalaria en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) y su evolución temporal. El objetivo de este trabajo es describir el coeficiente de variabilidad (CV) y su evolución en la utilización de trombolíticos, aspirina (AAS), bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en los hospitales del registro PRIMVAC.

Métodos. El registro PRIMVAC recoge de forma prospectiva los pacientes dados de alta con el diagnóstico de IAM de las unidades coronarias de 17 hospitales de la Comunidad Valenciana. Se describe el CV (desviación estándar/media \times 100) de los fármacos considerados y su evolución en 12 hospitales que permanecieron ininterrumpida-

mente en el PRIMVAC entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1998.

Resultados. Existen amplias variaciones interhospitalarias en el uso de los fármacos analizados, con un CV que, salvo para el AAS, supera el 20%. En el período de 4 años no se observaron cambios significativos en las características del IAM. En este período el CV mostró una tendencia a disminuir en los trombolíticos (31,8 frente a 22,8%), IECA (63,4 frente a 55,4%) y bloqueadores beta (74,31 frente a 65,3%). El uso de los trombolíticos (42,5 frente a 49%; $p < 0,0001$), AAS (88 frente a 90,4%; $p < 0,01$) y IECA (27,2 frente a 39,8%; $p > 0,0001$) se incrementó significativamente.

Conclusión. En los hospitales del PRIMVAC existe una importante variabilidad en el uso de los fármacos recomendados en el tratamiento del IAM. Esta variabilidad se atenúa en la evolución temporal del tratamiento, en la que se observa una tendencia acorde con las recomendaciones de las Sociedades Científicas.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo de miocardio, tratamiento, medicación, registros.

*Investigadores del PRIMVAC: Hospital General de Alicante: J. Valencia, F. Sogorb, M. Pérez, A. Ibáñez. Hospital de Alcoy: F. Guardiola, F. Amorós, M.J. Marco. Hospital Arnau de Vilanova: M. Francés, L. Cortés, F. Fajarnés, M. García, A. Hervás, C. Tormo. Hospital de Denia: J. Cardona, V. Madrid, A. Gimeno, M. Ortega, F. Tarín, P. Marzal, F. Guillén, J. Serra, M. Burguera. Hospital Dr. Peset: F. Valls, V. Valentín, Ll. Miralles. Hospital de Elche: A. Mota, C. Abad, J. Ruiz, F. García de Burgos. Hospital General de Valencia: I. Echanove, F. Pomar, R. Payá, J.V. Vilar. Hospital Gran Vía: E. González, J.E. Belenguer, J. Monferrer, O. Aznar. IVO: J.P. Calabuig, A. Monteagudo. Hospital La Fe: A. Cabadés, J. Arguedas, M.A. García, M. Palencia. Hospital de Orihuela: A. Montilla. Hospital de Requena: R. Rodríguez, V. Aparicio, C. Álvarez, M. Tejada. Hospital de Sagunto: V. Parra, V. Lacueva. Hospital de San Juan: F. Colomina, G. Pérez, P. Morillas, V. Bertomeu. Hospital de Villajoyosa: F.J. Criado, A. Navarro, J.M. Carrasco, M.J. Prieto. Hospital de Vinaroz: J. Llorens, J.C. Sanz, E. Tarazona. Clínica Vistahermosa: F. Ballenilla, J. Fuster. Comité externo de control de calidad: V. López Merino, J. Marrugat. Manejo de la base de datos y análisis estadístico: J. Cebrián.

Correspondencia: Dr. A. Cabadés.
Avda. Blasco Ibáñez, 8, 23. 46010 Valencia.
Correo electrónico: acabades@terra.es.

Manuscrito aceptado el 14-II-2001.

VARIABILITY AND EVOLUTION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION MANAGEMENT IN THE PRIMVAC STUDY (ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION REGISTER OF VALENCIA, ALICANTE AND CASTELLÓN)

Background and objectives: Data about hospital differences in acute myocardial infarction (AMI) management are scarce in Spain. The aim of this study is to describe the variability in the use of thrombolytic therapy, aspirine (AAS), beta-blockers and angiotensin converting enzyme inhibi-

tors (ACEI) in the management of AMI, and the changes observed along a 4-year period among 12 hospitals participating in the PRIMVAC registry.

Methods. The PRIMVAC registry includes all the patients discharged from the coronary care units of 17 hospitals of the Valencian Community (Spain) diagnosed of AMI. The variability ratio (standard deviation/mean) of the considered drugs and its temporary evolution were analyzed in the 12 hospitals which remained in the PRIMVAC registry from January 1995 to December 1998.

Results. A large variability in the use of the analyzed drugs was observed with a variability ratio > 20%, except for AAS. Along the 4-year period this ratio showed a trend to decrease in thrombolysis (31.8 vs 22.8%), ACEI (63.4 vs 55.4%) and beta-blockers (74.3 vs 65.3%). The use of thrombolytic therapy (42.5 vs 49%; $p < 0.0001$), AAS (88 vs 90.4%; $p < 0.01$) and ACEI (27.2 vs 39.8); $p < 0.0001$) increased significantly.

Conclusion. A considerable variability in the use of the drugs recommended in the treatment of AMI occurred in the PRIMVAC registry. This variability decreased along a 4-year period in which we observed a trend in the management of AMI which agrees with the recommendations of the task forces of the societies of cardiology.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, management, registry.

(*Med Intensiva* 2001; 25: 89-95)

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han aparecido varios documentos de consenso sobre la asistencia al paciente con infarto agudo de miocardio (IAM) que, apoyándose en los resultados de los grandes ensayos clínicos y en los metaanálisis de los mismos, han establecido normas de actuación en el tratamiento de estos pacientes¹⁻⁶. De acuerdo con las directrices de estos documentos, fármacos como los trombolíticos, el ácido acetilsalicílico (AAS), los bloqueadores beta (BB) y los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) deberían estar presentes en el arsenal terapéutico del IAM.

A pesar de los esfuerzos por mejorar y homogeneizar la asistencia al paciente con IAM y de las recomendaciones terapéuticas apoyadas en la metodología de la medicina basada en la evidencia, existe una considerable variabilidad entre los distintos países⁷⁻⁹ y regiones¹⁰, e incluso entre los hospitales de un mismo país¹¹, en la aplicación de estas recomendaciones. Por otra parte, en muchos centros transcurre a veces un tiempo considerable entre la publicación de estas guías y la puesta en marcha de los cambios terapéuticos propuestos¹¹.

El objetivo de este trabajo es analizar el grado de homogeneidad y la evolución temporal de la administración de los fármacos recomendados en el tratamiento del IAM en los pacientes incluidos en el es-

tudio PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón).

MÉTODOS

El estudio PRIMVAC se inició en 1995 e incluye a los pacientes dados de alta de 17 unidades de cuidados intensivos coronarias (UCIC) de la Comunidad Valenciana con el diagnóstico de IAM. Las características de los hospitales participantes, su cobertura poblacional, la metodología de recogida de datos, la definición operativa de las variables y los resultados del primer año del registro han sido recientemente publicados¹². La metodología del registro incluye reuniones trimestrales de los investigadores, en las que se comentan los resultados. Cada hospital se identifica por un código que es conocido únicamente por el encargado del mantenimiento de la base de datos y por los investigadores del propio hospital. Doce de los 17 hospitales han permanecido de forma ininterrumpida en el PRIMVAC desde su inicio, y han recogido 6.752 episodios de IAM desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre de 1998. En este trabajo se analiza la variación de las características demográficas, factores de riesgo, antecedentes coronarios, características clínicas y complicaciones del IAM, así como de los tratamientos farmacológicos prescritos en los episodios de IAM registrados en estos 12 hospitales durante 4 años. Se han considerado únicamente los siguientes fármacos: trombolíticos, ácido acetilsalicílico (AAS), inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y bloqueadores beta (BB).

El análisis de la variación en los tratamientos se realizó desde una doble perspectiva: la variación a lo largo del tiempo y la variación entre hospitales.

Para analizar la variación en el tiempo se utilizó la prueba de la χ^2 de tendencias de Mantel-Haenszel cuando la variable dependiente era cualitativa, o el test de ANOVA cuando era cuantitativa. La variabilidad entre centros se analizó mediante el coeficiente de variabilidad (CV), obtenido mediante la fórmula desviación estándar/media $\times 100$. Se asumió un riesgo alfa de 0,05 y se consideró una variabilidad baja cuando el CV < 20%. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS y los gráficos con el programa PRISM.

RESULTADOS

Características demográficas y factores de riesgo

Los cambios de estas variables a lo largo de los 4 años se exponen en la tabla 1. No se detectaron variaciones significativas, salvo en los antecedentes de hipercolesterolemia ($p < 0,05$).

Características y complicaciones del infarto agudo de miocardio

La evolución de las características y complicaciones más importantes del IAM se observan en la

TABLA 1. Estudio PRIMVAC: Factores de riesgo y antecedentes coronarios

	1995	1996	1997	1998	p
N.º de episodios	1.745	1.635	1.602	1.770	
Edad [media (DE)]	65,4 (11,9)	65,6 (11,8)	65,4 (11,9)	65,8 (11,9)	NS
Sexo femenino (%)	23,3	23,0	24,5	25,0	NS
Hipertensión (%)	43,5	42,4	47,3	44,4	NS
Colesterol (%)	24,7	26,1	29,7	27,1	< 0,05
Tabaquismo (%)	36,8	38,0	37,0	35,6	NS
Diabetes (%)	27,3	26,5	28,9	28,8	NS
IAM previo (%)	17,2	16,8	18,3	16,7	NS

IAM: infarto agudo de miocardio; DE: desviación estándar; NS: no significativa.

tabla 2, en la que destaca la ausencia de variaciones significativas en las variables consideradas.

Evolución del tratamiento farmacológico del infarto agudo de miocardio

En la tabla 3 se señalan los cambios en la utilización de los fármacos considerados. El uso de los fármacos trombolíticos se incrementó significativamente ($p < 0,0001$) desde el 42,5 al 49%. La administración de AAS pasó del 88 al 90% ($p < 0,01$) y de los IECA del 27,2 al 39,8% ($p < 0,0001$). No se observaron variaciones significativas en el uso de BB.

Evolución temporal del coeficiente de variabilidad intercentros en el tratamiento farmacológico del infarto agudo de miocardio

Con la excepción del AAS, existe un coeficiente de variabilidad intercentros que supera ampliamente el 20% (tabla 4). La dispersión permanece estable en el AAS (fig. 1) y tiende a amortiguarse ligeramente a lo largo de los 4 años en el caso de los fármacos trombolíticos (fig. 1), IECA (fig. 2) y BB (fig. 2).

DISCUSIÓN

La información sobre la homogeneidad en el tratamiento del IAM en España en poblaciones no seleccionadas es todavía escasa. Algunos trabajos han demostrado las diferencias en la utilización de pro-

cedimientos diagnósticos y terapéuticos entre los hospitales participantes en un registro¹¹. Otros han descrito las variaciones temporales en un mismo hospital¹³. El presente trabajo es el primero en describir las variaciones temporales y el grado de homogeneidad de la administración de fármacos en los pacientes con IAM dados de alta de las UCIC de un grupo de hospitales integrados en un registro activo, el PRIMVAC, con una cobertura poblacional que alcanza la mayor parte de la Comunidad Valenciana¹².

Datos demográficos, antecedentes coronarios y factores de riesgo. Características del infarto agudo de miocardio y complicaciones

Las variaciones temporales en los fármacos analizados podrían teóricamente estar en relación con cambios en la población estudiada. El análisis de las variables demográficas (edad y sexo), antecedentes de IAM y factores de riesgo (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y diabetes) no presenta variaciones en los 4 años considerados, salvo la pequeña modificación, que en este trabajo parece poco relevante, de los antecedentes de hipercolesterolemia. Otros estudios que han considerado intervalos mayores en el análisis de los cambios han encontrado variaciones temporales en algunas de estas variables. Así, Echanove et al describen un aumento de la edad y de los antecedentes de hipertensión, diabetes y dislipemia, y una disminución de los antecedentes de tabaquismo, a lo largo de los 15 años estudiados¹³.

La modificación de las características electrocardiográficas del IAM (anterior o inferior, con o sin

TABLA 2. Estudio PRIMVAC. Características y complicaciones del infarto agudo de miocardio (IAM)

	1995	1996	1997	1998	p
N.º de episodios	1.745	1.635	1.602	1.770	
Con onda Q (%)	73,7	76,0	76,4	79,3	NS
Anterior (%)	42,8	44,2	41,9	42,9	NS
Inferior (%)	44,5	43,9	45,1	45,9	NS
Killip I (%)	61,4	64,2	63,6	61,8	NS
Killip II (%)	17,4	15,0	14,0	16,6	NS
Killip III (%)	9,7	10,0	10,0	11,4	NS
Killip IV (%)	11,5	10,8	12,4	10,3	NS
Angina post-IAM (%)	9,1	8,7	10,2	9,7	NS
Reinfarto (%)	2,6	2,4	2,9	2,0	NS
Mortalidad (%)	14,3	13,0	13,7	13,0	NS

NS: no significativa.

TABLA 3. Estudio PRIMVAC. Evolución de los tratamientos durante 4 años

	1995	1996	1997	1998	p
N.º de episodios	1.745	1.635	1.602	1.770	
Trombólis (%)	42,5	45,9	48,1	49,0	< 0,0001
AAS (%)	88,0	83,6	87,3	90,4	< 0,01
IECA (%)	27,2	33,0	38,3	39,8	< 0,0001
Bloqueadores beta (%)	15,4	15,4	15,4	17,3	NS

AAS: aspirina; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y NS: no significativa.

TABLA 4. Estudio PRIMVAC. Coeficientes de variabilidad entre hospitales para cada año

	1995	1996	1997	1998
N.º de episodios	1.745	1.635	1.602	1.770
Trombólis (%)	31,81	25,54	23,73	22,86
AAS (%)	6,67	10,63	8,23	7,24
IECA (%)	63,45	58,69	46,63	55,47
Bloqueadores beta (%)	74,31	54,43	74,89	65,33

AAS: aspirina; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

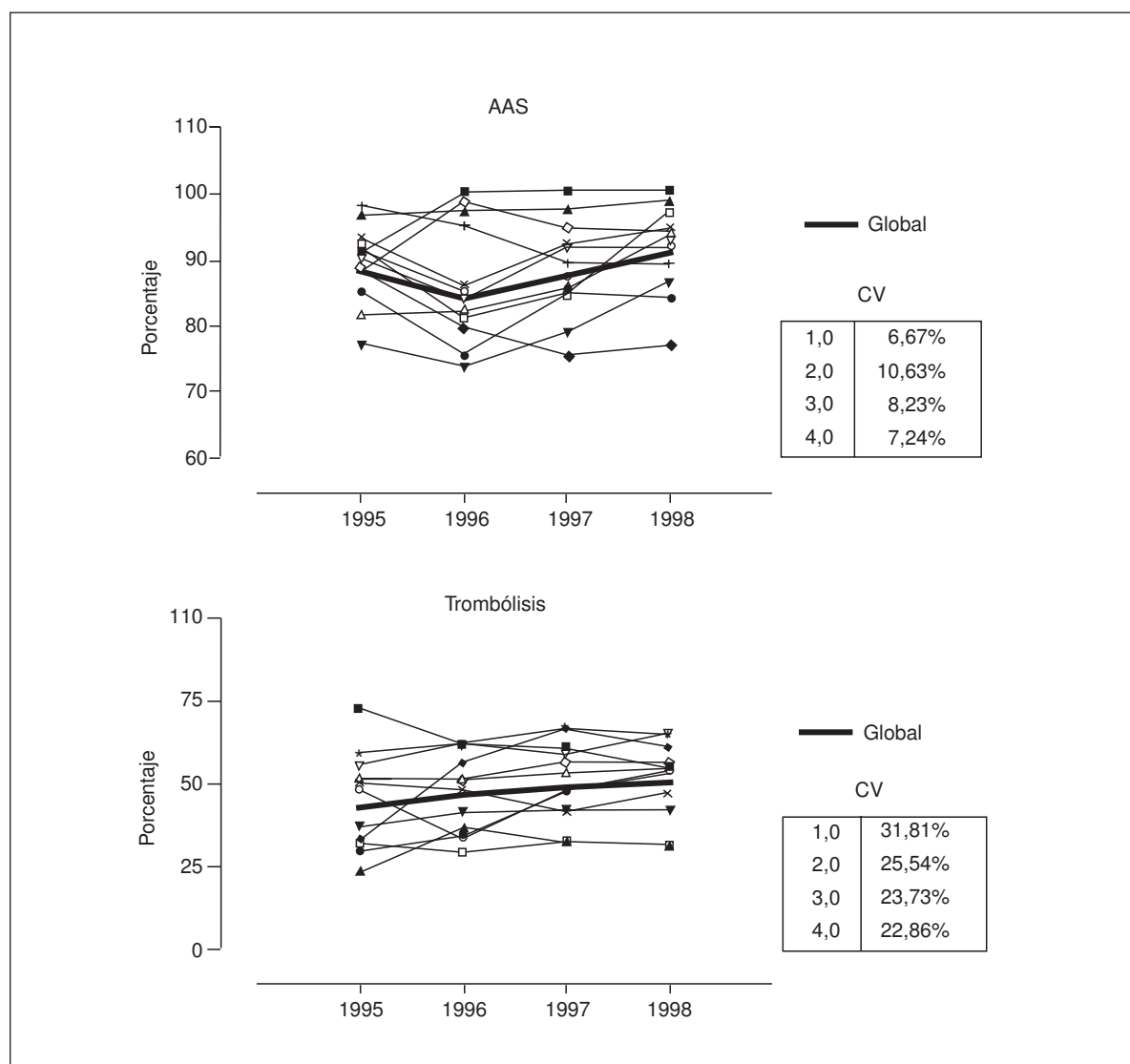


Fig. 1. Evolución del tratamiento con aspirina y trombólis en los hospitales del PRIMVAC durante 4 años. AAS: aspirina; CV: coeficiente de variabilidad.

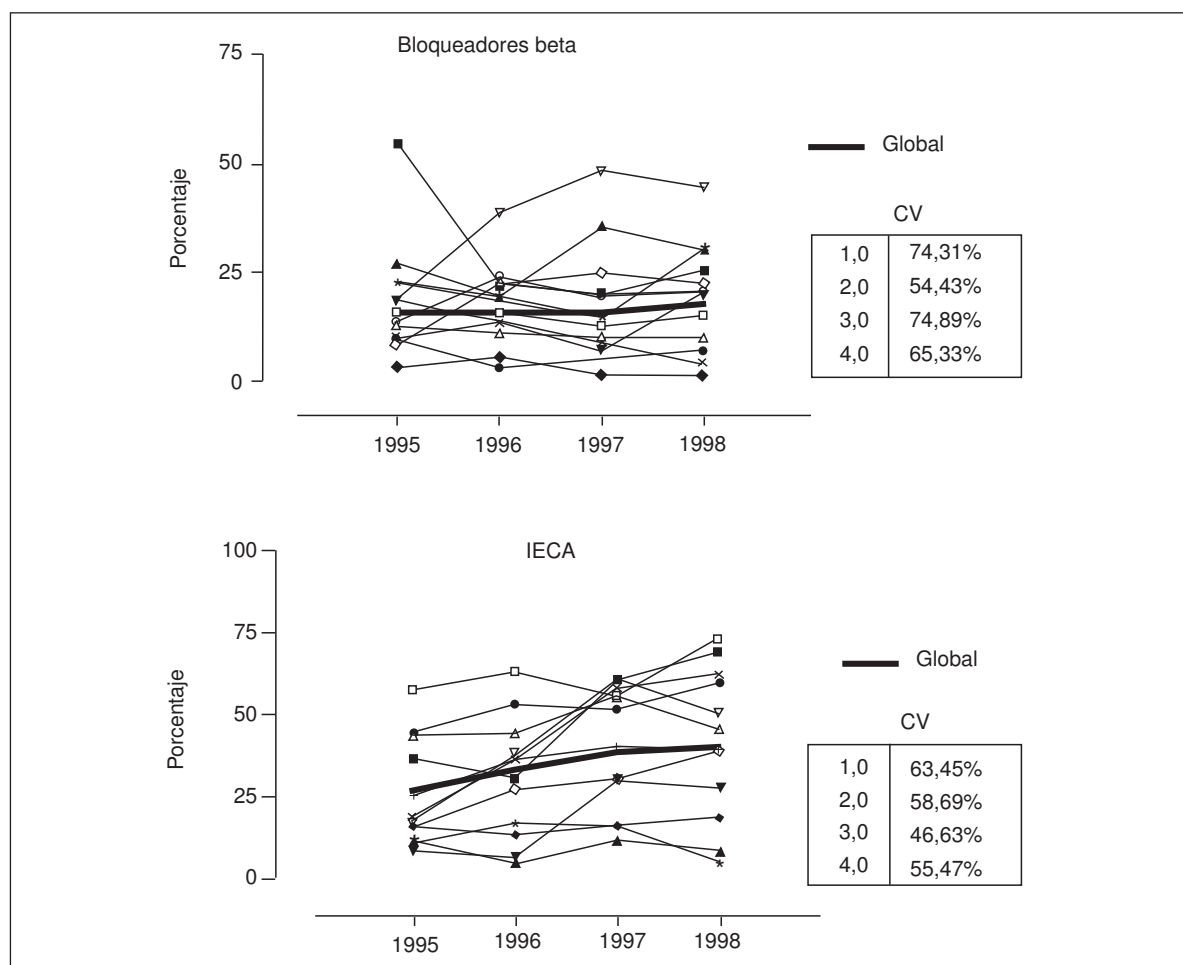


Fig. 2. Evolución del tratamiento con bloqueadores beta e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) en los hospitales del PRIMVAC durante 4 años. CV: coeficiente de variabilidad.

onda Q) y de las complicaciones mecánicas o isquémicas podrían condicionar los cambios temporales en los fármacos considerados. Ninguna de estas variables evidenció cambios que alcanzaran significación estadística.

Evolución del tratamiento farmacológico del infarto agudo de miocardio

La trombólisis constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del IAM. La utilización de fármacos trombolíticos se ha incrementado significativamente en el período analizado, desde el 42,5% en 1996 al 49% en 1999. El porcentaje de pacientes sometidos a trombólisis en 1996 es similar (43,3%) al señalado en el estudio RICVAL¹⁴ y al comunicado en el PRIAMHO^{11,15,16}, y el de pacientes sometidos a esta terapéutica en 1999 (49%) más próximo al señalado (54%) en una publicación del mismo año del proyecto ARIAM¹⁷. Es posible que una mayor experiencia en la utilización de la trombólisis haya hecho disminuir el número de

contraindicaciones a la administración de estos fármacos. Otra circunstancia que podría haber influido es que, a excepción de un hospital, el resto de los centros no han desarrollado la infraestructura necesaria para proporcionar de forma ininterrumpida la técnica de la angioplastia primaria. El único hospital con disponibilidad ininterrumpida de esta técnica comunicaba recientemente un descenso de la trombólisis desde el 41,7% en 1992-1994 al 28,8% en 1995-1998, período este último en que se realizó angioplastia primaria en el 39,7% de los casos¹³.

El AAS, considerado también en la actualidad uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del IAM, se incremento sólo en un 2%. Sin embargo, hay que considerar que su utilización al principio del estudio ya alcanzaba el 88%, cifra similar a la comunicada en otros estudios y registros^{10,11,14,18-20} y muy cercana, probablemente, al máximo porcentaje alcanzable habida cuenta de las contraindicaciones habituales.

Los beneficios de la administración precoz de los IECA en el IAM han sido demostrados en varios es-

tudios²¹⁻²³. Las guías de actuación en el tratamiento del IAM del ACC-AHA^{3,6}, de la Sociedad Europea de Cardiología⁴ y de la Sociedad Española de Cardiología^{2,5} recomiendan su utilización al menos en los IAM con deterioro de la función ventricular (FEVI < 40%), en los IAM de localización anterior y en aquellos que se acompañan de insuficiencia ventricular izquierda. La administración de estos fármacos parece haber evolucionado de acuerdo con estas recomendaciones, y es posible que estén cerca del máximo teórico real, habida cuenta de la proporción de IAM de localización anterior y de la de insuficiencia ventricular izquierda grados 2 y 3 de Killip.

En nuestro registro, que contempla únicamente los fármacos administrados en la UCI, los BB son poco utilizados en el IAM y su uso no se incrementó significativamente entre 1995 (15,4%) y 1998 (17,3%). Estas cifras están muy por debajo de las de otros registros^{9,18-20}, que señalan cifras que oscilan entre el 36% y el 84%, y parecen estar en discordancia con las recomendaciones de los documentos de consenso para el tratamiento del IAM a los que hemos hecho referencia anteriormente. Sin embargo, hay que recordar que el papel de la utilización de los BB en el tratamiento del IAM en la era trombolítica no está todavía bien delimitado si nos atenemos a los datos de la medicina basada en la evidencia. Así, en un subestudio del TIMI-IIB²⁴, la administración temprana de metoprolol en los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico con t-PA no fue seguida de una disminución en la mortalidad. En la época anterior a la trombólisis, la reducción en la mortalidad obtenida mediante la administración de atenolol o de metoprolol fue muy pequeña tanto en el estudio MIAMI²⁵, en que tras administración temprana de metoprolol se consiguió salvar 6 casos por cada 1.000 pacientes tratados, como en el ISIS-1²⁶, en que se consiguió también salvar el mismo número de casos mediante la administración temprana de atenolol. Por otra parte, el grupo control de estos dos últimos estudios ofrecía una mortalidad muy baja (4,3% en el ISIS-1 y 4,9% en el MIAMI), lo que permite sospechar que se trataba de poblaciones muy seleccionadas.

Evolución temporal de la variabilidad intercentros

Existe en nuestro registro una gran variabilidad entre los hospitales participantes en la utilización de los fármacos analizados, de forma que, con excepción del AAS, el coeficiente de variabilidad supera el 20%. En el caso de la trombólisis, terapéutica aceptada como de obligada utilización salvo contraindicaciones, el abanico de la dispersión oscila entre el 25% y el 75%. El uso de los IECA y de los BB ofrece también una gran dispersión. Las diferencias entre hospitales, entre regiones y entre países en la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en la cardiopatía isquémica

aguda han sido objeto, en los últimos años, de distintas publicaciones que señalan amplias variaciones⁷⁻¹¹. En España, los resultados del registro PRIAMHO¹¹, que recoge datos de 22 hospitales de varias regiones de España, presentan también una gran dispersión en la administración de fármacos en el IAM.

La evolución temporal de la variabilidad en el tratamiento farmacológico del IAM ha sido poco estudiada y no está claramente establecido si esta variabilidad decrece con el tiempo²⁷. Una aproximación a este problema exigiría que los datos correspondan a un registro que permanezca activo y que los mismos hospitales permanezcan ininterrumpidamente en el registro. Estas condiciones, presentes en nuestro registro, permiten analizar los cambios en la variabilidad en intervalos frecuentes y regulares. Por otra parte, el hecho de que la cobertura poblacional de nuestro registro corresponda a la mayor parte de la Comunidad Valenciana hace que, a diferencia de los de otras publicaciones, nuestros datos puedan considerarse muy próximos a las variaciones reales de la administración de los fármacos analizados en una comunidad autónoma española con una población en torno a los cuatro millones de habitantes.

A pesar de que el período de 4 años es relativamente corto, se observa una tendencia a la disminución del coeficiente de variabilidad en la administración de fármacos trombolíticos, IECA y BB. Las causas de este descenso en la dispersión pueden ser varias: la facilidad de la comunicación de los nuevos conocimientos, la difusión cada vez más rápida y más amplia de las guías de tratamiento y el interés de la industria farmacéutica en dar a conocer los beneficios demostrados de algunos de sus productos se han señalado como posibles causas de la evolución temporal a una mayor uniformidad en los tratamientos²⁷. Por otra parte, y aunque no se trate de un estudio de intervención, no puede excluirse que el conocimiento de los datos por parte de los investigadores en las reuniones haya originado una cierta regresión a la media, al menos en los hospitales con valores más alejados.

Limitaciones del estudio

El período de seguimiento de 4 años parece relativamente corto para poner de manifiesto posibles variaciones relevantes en la evolución del tratamiento del infarto de miocardio. A pesar de ello, es posible que la magnitud de las variaciones pueda haber sido influida favorablemente por el gran acopio de información aparecida en este tiempo en relación con el uso de los fármacos considerados en el tratamiento del IAM²⁻⁶. Los cambios analizados hacen referencia únicamente a la fase de hospitalización en la UCIC. No conocemos en el momento de la publicación la variabilidad y la evolución del tratamiento en otros servicios del hospital y en el momento del alta hospitalaria.

Conclusión

En el registro PRIMVAC existe una importante variabilidad interhospitalaria en la utilización de los fármacos habitualmente recomendados en el tratamiento del IAM, a pesar de las directrices elaboradas por las Sociedades Científicas y de las normas de actuación apoyadas en la evidencia científica. Esta variabilidad tiende a decrecer en el período de 4 años analizado. Los cambios temporales en la utilización de los fármacos parecen ajustarse a las recomendaciones de los documentos de consenso. Es posible que la dinámica del registro con frecuentes reuniones de los investigadores y el desarrollo de nuevas herramientas de comunicación que facilitan la difusión de los conocimientos puedan contribuir a la menor dispersión observada en la evolución temporal del tratamiento del IAM y los cambios observados en el uso de los fármacos.

AGRADECIMIENTO

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

BIBLIOGRAFÍA

1. ACC/AHA. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249-292.
2. Alegría E, López-Bescós L, Cabadés A, San José JM. Normas de actuación en el paciente con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl 1): 72-76.
3. ACC/AHA. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction: a report of the ACC/AHA task force on assesment of diagnostic and therapeutics cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
4. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-63.
5. Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-956.
6. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999; 100: 1016-1030.
7. Pfeffer MA, Arnold JM, Bernstein V, Cuddy TE, Rouleau JL, Moyer LA, Pfeffer MA et al, and the SAVE investigators. A comparison of management patterns after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1993; 328: 779-784.
8. Hlasky MA, Califf RM, Topol EJ, Granger CP, Mark DB, Naylor CD, Hlatky MA et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1994; 331: 1130-1135.
9. Fox K, Cokkinos D, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The Enact study: a pan-european survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-1449.
10. Cabadés A, Inoriza JM, Rigueira P, Vara F, Asín F, Torres L et al. Utilización de fármacos en la fase aguda del infarto agudo de miocardio y en prevención secundaria en el estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (Supl 2): 30.
11. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 767-775.
12. Cabadés A, Echanove I, Cebrían J, Cardona J, Valls F, Parra V et al, en representación de los investigadores de PRIMVAC. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto de miocardio en la Comunidad Valenciana 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 13-133.
13. Echanove I, Velasco J, Ridocci F, Pomar F, Vilar V, Martínez N et al. Evolución de la mortalidad hospitalaria por infarto agudo de miocardio durante los últimos 15 años. Influencia de los tratamientos de reperfusión. *Rev Esp Cardiol* 1999; 50: 547-555.
14. Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R, Calabuig J et al. Estudio RICVAL. El infarto agudo de miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1124 pacientes en los primeros 12 meses de registro (diciembre de 1993-noviembre de 1994). *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 383-396.
15. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, De los Reyes M et al, en nombre de los investigadores del estudio PRIAMHO. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.
16. Bosch X, Sambola A, Arós F, López-Bescós L, Mancisidor X, Illa J et al. Uso del tratamiento trombolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio en España. Observaciones del estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 490-501.
17. González F, Guerrero F, Martínez J, Vicente J, Martín J, Ortiz A y Grupo ARIAM. Fibrinolíticos en el Proyecto ARIAM. Motivos de exclusión y complicaciones. *Med Intensiva* 1999; 23: 294-300.
18. Barranco F, Mercado J y Grupo ARIAM. Registro de enfermos cardíacos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 1999; 23: 313-318.
19. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990-1993). *Circulation* 1994; 90: 2103-2114.
20. Danchin N, Vaur L, Genés N, Renault M, Ferrières J, Etienne S. 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: 1598-1605.
21. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
22. ISIS-4 Collaborative Group. ISI-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
23. The AIRE Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
24. Roberts R, Roger WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of TIMI IIB study. *Circulation* 1991; 83: 422-437.
25. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction: patient population. *Am J Cardiol* 1985; 56: 1G-57G.
26. ISIS-1 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 patients of suspected acute myocardial infarction. ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
27. Conor O'Shea J, Califf RM. Inter-regional differences in

acute coronary syndrome trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 1397-1399.