

# Actualización en cardiopatía isquémica

José A. Barrabés<sup>a</sup>, Juan Sanchís<sup>b</sup>, Pedro L. Sánchez<sup>c</sup> y Alfredo Bardají<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de València. Valencia. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII. Universidad Rovira Virgili. Tarragona. España.

Se revisan los principales avances publicados o comunicados en 2008 sobre la fisiopatología, la prevención secundaria, el pronóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST, así como las nuevas guías de práctica clínica.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo. Infarto de miocardio. Fisiopatología. Prevención.

## Update on Ischemic Heart Disease

This article contains a review of the main developments reported during 2008 in either publications or presentations on the pathophysiology, secondary prevention, prognosis or treatment of ST-segment elevation, or non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The latest clinical practice guidelines are also summarized and discussed.

**Key words:** Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Pathophysiology. Prevention.

## FISIOPATOLOGÍA

### Progresión e inestabilización de la aterosclerosis

Este año se han publicado importantes estudios que han evaluado el efecto de diversos tratamientos en la evolución de la aterosclerosis y en la prevención de eventos isquémicos. El estudio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerosis) aleatorizó a 15.067 pacientes con riesgo cardiovascular elevado y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) bien controlado con atorvastatina a recibir además torcetrapib o placebo. El torcetrapib indujo un aumento importante de las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una reducción adicional del cLDL, pero no sólo no redujo la incidencia de complicaciones al año, sino que se asoció con una tasa aumentada de eventos graves y con una mayor mortalidad, quizá en relación con sus efectos adversos en la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico<sup>1</sup>. Aunque estos efectos podrían ser específicos del fármaco, los resultados comprometen seriamente el futuro de la inhibición de la proteína

de transferencia de colesterol éster como estrategia antiaterosclerosa.

Otro estudio aleatorizó a 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar a tratamiento combinado con ezetimiba y simvastatina o sólo simvastatina. A los 2 años no hubo diferencias entre los grupos en la evolución del espesor íntima-media carotídeo, a pesar de que el tratamiento combinado consiguió reducciones mayores de cLDL, triglicéridos y proteína C reactiva<sup>2</sup>. La incidencia de efectos secundarios fue parecida en ambos grupos<sup>2</sup>. El tratamiento durante 18 meses con el antagonista del receptor de cannabinoides tipo 1 rimonabant tampoco produjo una reducción del volumen porcentual de ateroma, medido por ultrasonografía intracoronaria, respecto al placebo en 676 pacientes con obesidad abdominal y síndrome metabólico<sup>3</sup>. Por el contrario, en otro ensayo clínico, el tratamiento con pioglitazona sí se asoció a los 18 meses con una reducción significativa en la progresión de la aterosclerosis coronaria medida por ultrasonografía intravascular, respecto al tratamiento con glibenclamide en 360 pacientes diabéticos<sup>4</sup>. Este resultado concuerda con las menores tasas de complicaciones cardiovasculares observadas en algunos estudios previos en diabéticos tratados con fármacos sensibilizadores a la insulina respecto a los controlados con otros fármacos. Asimismo, se han publicado estudios que confirman las propiedades antiaterogénicas y estabilizadoras de la función endotelial de la apolipoproteína A-I (Milano)<sup>5</sup> y otros<sup>6</sup> que han mostrado la falta de efecto en los eventos cardiovasculares del

Correspondencia: Dr. J.A. Barrabés.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jabarrabes@vhebron.net

## ABREVIATURAS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

ECG: electrocardiograma.

IAM: infarto agudo de miocardio.

RM: resonancia magnética.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

TC: tomografía computadorizada.

UDT: unidad de dolor torácico.

tratamiento dirigido a reducir la concentración de homocisteína con vitaminas del grupo B.

También se ha avanzado en el conocimiento de la trombogenicidad de las lesiones y el riesgo de eventos agudos. Un estudio demostró que la inhalación de gases producidos por la combustión de hidrocarburos agrava la isquemia inducida por el esfuerzo e inhibe la capacidad fibrinolítica endógena en pacientes con enfermedad coronaria<sup>7</sup>. En nuestro medio, se ha demostrado que polimorfismos de las paraoxonasas 1 y 2 son factores de riesgo independientes de infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>8</sup>. Se están produciendo continuos avances en el tratamiento antiplaquetario<sup>9</sup>, y se han publicado estudios que inciden en la importancia del estado de activación de las plaquetas circulantes en la función endotelial<sup>10</sup> y los eventos cardiovasculares<sup>11</sup>.

## Isquemia y reperfusión

La infusión de glucosa-insulina-potasio en el IAM con elevación del ST no redujo la mortalidad a los 6 meses en el estudio OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes), cuyo análisis combinado con los datos de otro ensayo previo tampoco apreció beneficio e incluso indicó un posible efecto deletéreo precoz, quizá en relación con la mayor incidencia de hiperglucemia, hiperpotasemia y exceso de líquidos en los pacientes tratados<sup>12</sup>. Por el contrario, en tres estudios en pacientes con IAM con elevación del ST tratados con intervencionismo percutáneo primario, la infusión de péptido natriurético auricular<sup>13</sup> —entre otras acciones, un activador de la guanilciclase de membrana—, ciclosporina<sup>14</sup> —que inhibe la apertura del poro de transición mitocondrial— o el inhibidor de la proteincinasa C KAI-9803<sup>15</sup> en el momento de la reperfusión se asoció con una menor liberación de creatincinasa, y otros datos indicaron menor tamaño del infarto, lo que subraya la posibilidad de reducir el daño por reperfusión con fármacos aparentemente seguros en humanos. Re-

sultados recientes obtenidos en perros muestran que la administración intravenosa del anión nitrito antes de la reperfusión puede limitar el tamaño del infarto, aunque su uso en humanos no se ha estudiado todavía<sup>16</sup>.

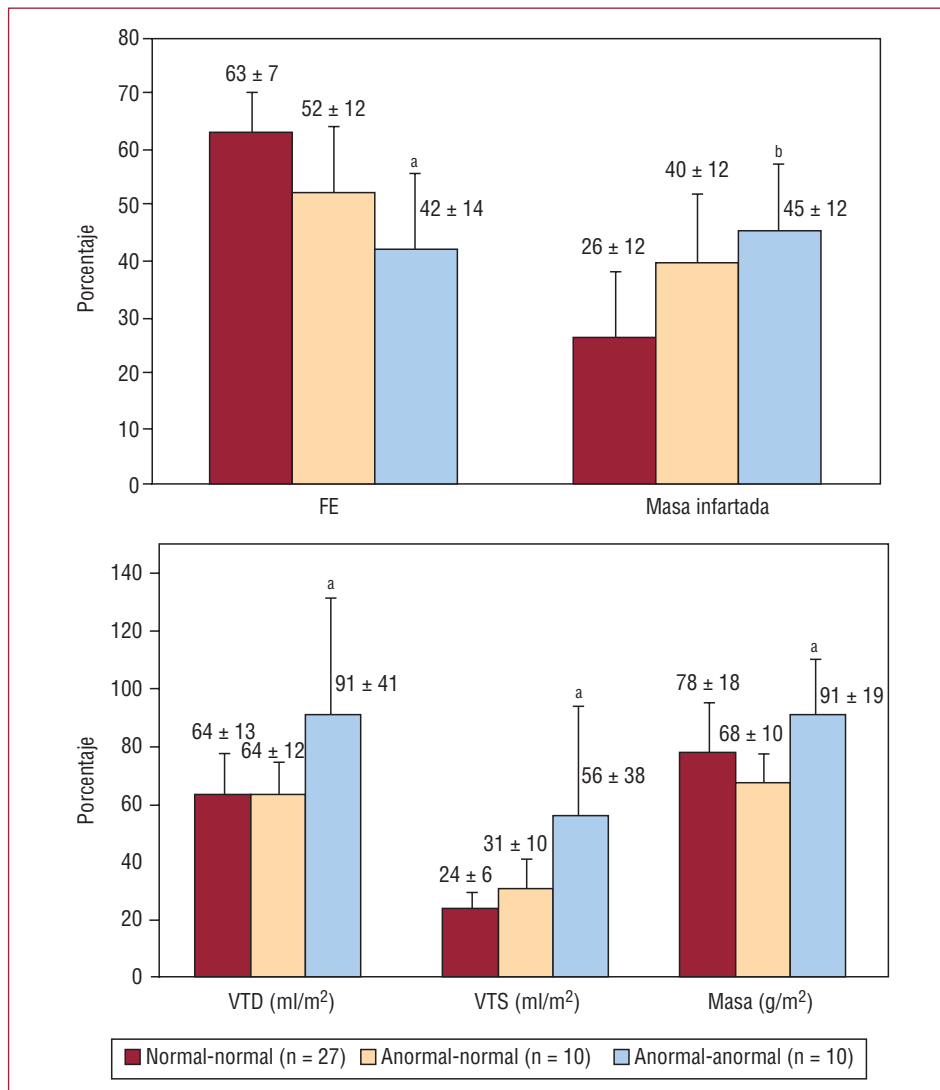
## TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Resulta imposible citar pormenorizadamente los continuos avances que se están produciendo en el campo de la imagen molecular en el sistema cardiovascular. Se han ensayado nuevos marcadores, dirigidos a diferentes moléculas de la pared vascular o a leucocitos o plaquetas activados, capaces de detectar placas aterosclerosas vulnerables o trombosis intravascular<sup>17</sup>. También continúan publicándose estudios que confirman la utilidad pronóstica de la cuantificación del calcio coronario y de la coronariografía no invasiva mediante tomografía computadorizada (TC) con multidetectores, que en un estudio reciente se pudo realizar con una baja dosis de radiación gracias a su sincronización con el electrocardiograma (ECG)<sup>18</sup>. En nuestro medio, un estudio confirmó la utilidad de la detección de viabilidad mediante *gated*-SPECT de perfusión para predecir el beneficio de la revascularización en pacientes con miocardiopatía isquémica<sup>19</sup>. Están apareciendo refinamientos en los métodos de detección de miocardio recientemente isquémico o infartado mediante diferentes protocolos de estudio con resonancia magnética (RM), y se ha demostrado el valor del estrés con dipiridamol asociado a esta técnica en la estratificación pronóstica de los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>20</sup>. En un interesante estudio, Bodí et al<sup>21</sup> demostraron que la persistencia de defectos de perfusión miocárdica detectados mediante ecocardiografía con contraste intracoronario 6 meses después de un infarto reperfundido se asocia con mayor masa infartada, mayores volúmenes ventriculares y peor fracción de eyección (fig. 1). La biología de sistemas está en sus inicios en cuanto a sus potenciales aplicaciones en la cardiopatía isquémica. Un estudio reciente mostró que el análisis metabonómico del suero mediante RM-1(H) era capaz de predecir la aparición de isquemia inducible en la ergometría en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria<sup>22</sup>.

## SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

### Unidades de dolor torácico

Los pacientes de las unidades de dolor torácico (UDT) se caracterizan por ausencia de isquemia en el ECG basal y troponina normal. Un estudio ha abordado la estratificación del riesgo de estos pacientes



**Fig. 1.** De acuerdo con la evolución de la perfusión mediante ecografía con inyección intracoronaria de contraste desde la primera semana al sexto mes, los pacientes se dividieron en tres grupos: normal-normal (n = 27), anormal-normal (n = 10) y anormal-anormal (n = 10). Los pacientes con perfusión anormal sostenida mostraron una fracción de eyección más deprimida, un mayor porcentaje de masa infartada (arriba) y mayores volúmenes ventriculares y masa (abajo) en fase crónica (tomada de Bodí et al<sup>21</sup>). FE: fracción de eyección; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

<sup>a</sup>p < 0,01 de anormal-anormal frente a los otros dos grupos.

<sup>b</sup>p < 0,01 de anormal-anormal frente a normal-normal; sin significación para anormal-anormal frente a anormal-normal.

Esta imagen corresponde a la figura 3 del artículo de Bodí V et al, Perfusión miocárdica alterada tras un infarto en pacientes con flujo TIMI 3 mantenido. Rev Esp Cardiol. 2007;60:486-92.

mediante variables clínicas<sup>23</sup>. El análisis exhaustivo de la historia clínica permitió detectar a los pacientes con riesgo de muerte o infarto durante el seguimiento, aunque tendría más interés poder identificar al subgrupo en bajo riesgo para proceder al alta directa. Tanto en este estudio como en otros previos, la decisión de alta o ingreso no se sustentó en la historia clínica, sino en el resultado de la prueba de esfuerzo dentro del protocolo de las UDT. En consecuencia, el resultado de la ergometría indujo un elevado número de revascularizaciones, cuya influencia en el pronóstico desconocemos. Desafortunadamente, los modelos clínicos desarrollados no fueron precisos para anticipar qué pacientes iban a hacer una prueba de esfuerzo positiva o a requerir revascularización. Así pues, aun reconociendo la importancia de la historia clínica en la UDT, no se debe prescindir de un test de isquemia no invasivo como herramienta auxiliar para decidir el ingreso o el alta.

La prueba de esfuerzo electrocardiográfica es el test de isquemia más utilizado en la UDT por su fácil disponibilidad. Su principal limitación es que en aproximadamente el 40% de los pacientes no es aplicable por incapacidad física o por alteraciones del ECG basal. Además, no son raros los resultados falsos positivos o no concluyentes. Se han estudiado otros tests no invasivos, como la ecocardiografía de estrés con dobutamina<sup>24</sup> o la detección de calcificaciones coronarias mediante TC sin contraste<sup>25</sup>. El principal problema para aplicar estos resultados es la disponibilidad limitada en nuestros hospitales de tests de imagen sofisticados para el cribado de los pacientes con dolor torácico.

Otra línea de investigación en la UDT son los biomarcadores. Un interesante artículo indicó que la falta de incremento de la proteína C reactiva a las 24 h de la llegada del paciente al hospital, comparada con su valor basal, indica baja probabilidad de angina inestable<sup>26</sup>. La principal limitación es que,

**TABLA 1. Comparación de las características basales de los pacientes en diferentes estudios que evalúan la eficacia de una estrategia invasiva frente a la conservadora en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

|                                 | Edad (años) | Mujeres (%) | Diabetes mellitus (%) | Descenso del ST (%) | IC (%)    | Insuficiencia renal (%) | Antecedentes de IC/EAP/ACV/EPOC (%) |
|---------------------------------|-------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----------|-------------------------|-------------------------------------|
| <b>Ensayos clínicos</b>         |             |             |                       |                     |           |                         |                                     |
| FRISC-II                        | 65          | 30          | 12                    | 46                  | ND        | Excluidos               | ND                                  |
| TACTICS                         | 62          | 34          | 28                    | 31                  | Excluidos | Excluidos               | ND                                  |
| RITA-3                          | 63          | 38          | 13                    | 37                  | ND        | ND                      | ND                                  |
| ICTUS                           | 62          | 26          | 14                    | 46                  | Excluidos | ND                      | ND                                  |
| <b>Estudios observacionales</b> |             |             |                       |                     |           |                         |                                     |
| MASCARA <sup>17</sup>           | 69          | 31          | 36                    | ND                  | 21        | 14                      | 7/13/9/ND                           |
| Núñez et al <sup>19</sup>       | 69          | 35          | 37                    | 48                  | 19        | 12                      | 8/7/9/9                             |

ACV: accidente cerebrovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FRISC: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease; IC: insuficiencia cardíaca; ICTUS: Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes; MASCARA: Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado; ND: información no disponible; RITA: Randomized Intervention Trial of Unstable Angina; TACTICS: Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy.

si se confirmaran estos hallazgos, los pacientes deberían permanecer al menos 24 h en el hospital. El NT-proBNP demostró valor pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) y troponina normal<sup>27</sup>, pero esta población es muy diferente de la de las UDT. En otro estudio realizado exclusivamente en pacientes de UDT, de 4 biomarcadores (recuento leucocitario, proteína C reactiva, PAPP-A y NT-proBNP), sólo el NT-proBNP se asoció con el pronóstico<sup>28</sup>.

### Biomarcadores en el SCASEST

Se ha observado que la troponina puede seguir elevada hasta 6 meses después de un SCASEST, quizá debido a episodios de isquemia subclínica o por apoptosis, y que esta elevación persistente se asocia a una mayor mortalidad<sup>29</sup>. Por otra parte, se ha insistido en el valor de nuevos biomarcadores como el factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF-15)<sup>30</sup>, la interleucina 10<sup>31</sup>, la neopterin<sup>32</sup>, la osteoprotegerina<sup>33</sup>, la proteína SCUBE-1<sup>34</sup>, la proteína precursora del trombo<sup>35</sup> y la angiogenina<sup>36</sup>. Dos sombras planean sobre la utilidad de los nuevos biomarcadores. En primer lugar, desde el punto de vista metodológico, los modelos multivariados deberían incluir todas las variables clínicas y de exploraciones complementarias de conocido valor pronóstico, y el biomarcador debería aportar información pronóstica independiente adicional. Además, la asociación entre el biomarcador y el pronóstico debería ser no sólo estadísticamente significativa, sino también clínicamente relevante. Resultan llamativos los resultados de un trabajo reciente, donde la proteína C reactiva, un biomarcador que despertó cierto entusiasmo hace unos años, careció de valor predictivo en los síndromes coronarios agudos tras ajustar por variables clínicas<sup>37</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que un parámetro

de laboratorio tan simple como la primera glucemia en ayunas tiene valor pronóstico<sup>38</sup>.

### Estrategia invasiva

La recomendación con nivel de evidencia 1A de una estrategia invasiva en el SCASEST por las guías de práctica clínica ha repercutido en un aumento de procedimientos invasivos en los hospitales españoles, como señaló el recientemente publicado estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado)<sup>39</sup>. Ahora bien, lejos de ser un tema cerrado, el manejo conservador o invasivo del SCASEST sigue siendo motivo de controversia. Se ha publicado el seguimiento a 4 años del estudio ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes), que ha confirmado los resultados iniciales, es decir, la equivalencia entre la estrategia invasiva y lo que los autores llaman estrategia selectivamente invasiva<sup>40</sup>. La principal diferencia entre el estudio ICTUS y estudios previos, como FRISC-2 (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) y RITA-3 (Randomized Intervention Trial of Unstable Angina), que son las principales fuentes de las recomendaciones de las guías, radica en el manejo del grupo conservador. Así, la tasa de revascularización en este grupo durante el episodio índice fue del 40% en ICTUS frente al 11 y el 9% en RITA-3 y FRISC-2, respectivamente. Estos datos indican que la combinación de tests no invasivos e indicación no restrictiva de cateterismo cardíaco, como se hizo en el estudio ICTUS, puede ser equivalente al manejo invasivo sistemático y podría evitar algunos cateterismos y revascularizaciones innecesarios. Otro dato que considerar es el tipo de paciente que vemos en nuestros hospitales, diferente del paciente de los estudios aleatorizados de donde proceden las recomendaciones de las guías. En la tabla 1 se presentan

las características basales de los pacientes de dos registros españoles publicados recientemente<sup>39,41</sup> y de los cuatro estudios aleatorizados más importantes. Se observa la mayor edad y mayor prevalencia de diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y otras comorbilidades en nuestros registros. En este escenario, el manejo del SCASEST requiere, más que decisiones automáticas, un análisis individual de cada paciente y el acuerdo entre el cardiólogo clínico, el cardiólogo intervencionista y el cirujano.

No disponemos de información consistente sobre qué subgrupos se benefician o perjudican especialmente por una estrategia invasiva. Las mujeres con SCASEST son de mayor edad que los varones, tienen más factores de riesgo y menor prevalencia de historia previa de cardiopatía isquémica, y se les hacen menos cateterismos<sup>42,43</sup>. Según un reciente metanálisis, las mujeres con elevación de troponina se benefician de una estrategia invasiva, mientras que ésta podría ser perjudicial en aquellas con troponina normal<sup>44</sup>. Un estudio observacional respalda el beneficio de la estrategia invasiva en ancianos<sup>45</sup>, pero tiene las limitaciones propias de los registros, en los que la indicación de cateterismo queda al libre criterio del médico responsable, lo cual introduce numerosos factores de confusión.

El momento más oportuno para efectuar el cateterismo en el SCASEST es otro motivo de controversia. En un subestudio del ensayo SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor), se analizó la relación entre el tiempo del cateterismo y el pronóstico<sup>46</sup>. Cuando el procedimiento se realizó en las primeras 6 h se redujo el riesgo de muerte o infarto, y pasadas 30 h no se observó un beneficio significativo comparado con mayores retrasos. Hipotéticamente, el tratamiento rápido de la lesión causal podría reducir la frecuencia de complicaciones precoces. Sin embargo, se trata de un estudio no aleatorizado con análisis estadísticos complejos para corregir el hecho de que algunos pacientes fallecieron precozmente, antes de tener la oportunidad del cateterismo.

### Fármacos antitrombóticos

Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con clopidogrel durante al menos 30 días y preferiblemente durante 1 año tras un SCASEST. En un estudio se observó un posible efecto rebote tras suspender el clopidogrel al detectarse un incremento de la mortalidad o infarto de miocardio dentro de los 90 días tras su retirada<sup>47</sup>. Se han publicado los resultados del estudio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with

Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction), que comparó prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con SCASEST manejados invasivamente<sup>48</sup>. El prasugrel se asoció a una reducción de los eventos isquémicos, incluida la trombosis del *stent*, pero también a un incremento de hemorragias mayores, incluso fatales. Los resultados al año de seguimiento del estudio ISAR-REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment)<sup>49</sup>, que comparó abciximab con placebo en pacientes con SCASEST sometidos a angioplastia y tratados con aspirina y clopidogrel, confirmaron la reducción de acontecimientos adversos en el grupo de abciximab observada a los 30 días. Finalmente, en un subestudio del ensayo ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) en pacientes diabéticos, la bivalirudina fue igual de eficaz que la combinación de abciximab y heparina en la protección contra eventos isquémicos, con una frecuencia menor de sangrado<sup>50</sup>.

### INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Las principales sociedades científicas cardiológicas han revisado la definición de infarto que estaba vigente desde el año 2000 en un documento titulado «Definición universal de infarto de miocardio»<sup>51</sup>. Las principales novedades son el nuevo concepto para definir infarto de miocardio en el contexto del intervencionismo coronario o la cirugía de revascularización (tabla 2) y la clasificación de los diferentes tipos de infarto (tabla 3).

La literatura médica reciente aporta nueva información sobre las ventajas de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis, y el reto actual es el diseño y la aplicación de estrategias para derivar a los pacientes con IAM con elevación del ST desde hospitales secundarios a centros con angioplastia primaria las 24 horas del día. El estudio DANAMI-2 (Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction) demostró hace unos años que la estrategia de transferir a los pacientes desde centros sin hemodinámica cardíaca para la práctica de angioplastia primaria, realizada en unas condiciones muy eficientes, era mejor que la de practicar fibrinólisis in situ tras un seguimiento a 30 días. En una publicación que muestra los resultados a 3 años<sup>52</sup>, se sigue demostrando esta superioridad de la angioplastia primaria sobre la fibrinólisis (muerte, reinfarcto o accidente vascular cerebral, el 21,1 frente al 27,7%, respectivamente;  $p = 0,007$ ). La experiencia danesa parece ser aplicable en otros sistemas sanitarios europeos, como el italiano, en el que la mortalidad hospitalaria y al año fue similar en un estudio en los



**TABLA 2. Definición universal de infarto de miocardio 2007**

El término infarto agudo de miocardio se debería utilizar cuando hay evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica. En este contexto, cualquiera de los siguientes criterios permite el diagnóstico de infarto de miocardio:

Aumento y/o descenso de marcadores bioquímicos (preferiblemente troponinas) al menos con un valor por encima del percentil 99 del valor normal de referencia, asociado con al menos una de las siguientes evidencias de isquemia:

Síntomas de isquemia

ECG con cambios indicativos de nueva isquemia (cambios en el segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda)

Aparición de ondas Q patológicas en el ECG

Una técnica de imagen que demuestre una nueva pérdida de miocardio viable o nuevas alteraciones de la contractilidad regional

Muerte cardíaca súbita e inesperada, incluida parada cardíaca, a menudo con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y acompañada de presumiblemente nueva elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de rama izquierda y/o evidencia de trombo fresco en la coronariografía y/o en la autopsia, en casos de que la muerte ocurra antes de que se pueda tomar muestras de sangre, o en el periodo anterior a la elevación de los biomarcadores de necrosis en la sangre.

En pacientes con intervencionismo coronario percutáneo y troponina basal normal, la elevación de biomarcadores por encima del percentil 99 indica necrosis miocárdica periprocedimiento. Por convención, los aumentos por encima de 3 veces el valor del percentil 99 definen el infarto de miocardio asociado al intervencionismo coronario.

En pacientes con cirugía de revascularización y troponina basal normal, la elevación de biomarcadores por encima del percentil 99 indica necrosis miocárdica periprocedimiento. Por convención, los aumentos por encima de 5 veces el valor del percentil 99, asociados a nuevas ondas Q o bloqueo de rama izquierda en el ECG, o angiografía que demuestre nueva oclusión de arteria coronaria nativa o injerto coronario, o técnica de imagen que demuestre nueva pérdida de miocardio viable, constituyen los criterios para diagnosticar infarto de miocardio asociado a cirugía de revascularización

**TABLA 3. Clasificación del infarto de miocardio**

|         |  |
|---------|--|
| Tipo 1  | Infarto de miocardio espontáneo en relación con isquemia debida a un evento coronario primario como una erosión y/o rotura de placa, fisura o disección  |
| Tipo 2  | Infarto de miocardio secundario a isquemia debido a un aumento de la demanda o a una disminución del aporte, por ejemplo, espasmo de arteria coronaria, embolia coronaria, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión   |
| Tipo 3  | Muerte súbita inesperada, incluida parada cardíaca, a menudo con síntomas compatibles con isquemia miocárdica y acompañada de presumiblemente nueva elevación del segmento ST o nuevo bloqueo de rama izquierda y/o evidencia de trombo fresco en la coronariografía y/o en la autopsia, en caso de que la muerte ocurra antes de que se pueda tomar muestras de sangre, o en el periodo anterior a la elevación de los biomarcadores de necrosis en la sangre |
| Tipo 4a | Infarto de miocardio asociado a intervencionismo coronario   |
| Tipo 4b | Infarto de miocardio asociado a trombosis de <i>stent</i> documentada por angiografía o autopsia   |
| Tipo 5  | Infarto de miocardio asociado a cirugía de revascularización   |

pacientes transferidos para angioplastia primaria y en los atendidos directamente en hospitales con dicha posibilidad<sup>53</sup>. En esta región italiana, la distancia entre los centros secundarios y los hospitales con hemodinámica oscilaba entre 12 y 57 km. Sin embargo, en Estados Unidos, en un área rural con un sistema de transporte bien coordinado y protocolizado<sup>51</sup>, los pacientes transferidos para angioplastia primaria tuvieron unos tiempos mucho más largos, y sólo un 12% tuvo un tiempo puerta (primer hospital)-balón < 90 min y un 58%, < 120 min. Está por demostrar si con distancias superiores la pérdida de tiempo que el transporte conlleva justifica el traslado sistemático de los pacientes. La American Heart Association ha recomendado recientemente integrar en los sistemas sanitarios el ECG obtenido en la fase prehospitalaria<sup>55</sup>. De esta forma, ante un diagnóstico de IAM con elevación del ST, se podría activar en ruta al laboratorio de hemodinámica en destino y evitar el paso por hospitales sin hemodinámica o la parada por los servicios de urgencia, para poder acortar los

tiempos de reperfusión. Con esta estrategia ya se ha demostrado beneficio. En el área de Ottawa, Canadá, los pacientes atendidos por el sistema de ambulancias que fueron trasladados directamente a un hospital con hemodinámica tuvieron un tiempo hasta la reperfusión mucho menor que los trasladados desde hospitales sin hemodinámica<sup>56</sup>. En esta área, el diagnóstico de IAM con elevación del ST era realizado por personal paramédico especialmente entrenado.

En la fase prehospitalaria, o en el hospital en espera de la angioplastia primaria, el tratamiento con reteplasa más abciximab o simplemente abciximab no confiere beneficio sobre la administración de abciximab en la sala de hemodinámica, según los datos del estudio FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events), en los que no hubo diferencias en la mortalidad precoz ni a los 90 días en los 3 grupos, a pesar de que la angioplastia facilitada con reteplasa más abciximab logró una resolución precoz en la elevación del ST mayor que en los otros grupos<sup>57</sup>. El registro francés de in-

farto de miocardio, por otro lado, muestra que los pacientes tratados con fibrinólisis que poco tiempo (horas) después son sometidos a intervencionismo coronario percutáneo tienen una supervivencia casi idéntica a la de los tratados con angioplastia primaria<sup>58</sup>. En este registro se muestra que, cuando se indica un cateterismo con el objetivo de hacer una angioplastia de rescate, el retraso > 220 min en el procedimiento tiene un fuerte impacto en el pronóstico, pero cuando la indicación es por el concepto de tratamiento farmacoinvasivo (fibrinólisis y cateterismo sistemático a continuación), hay menos mortalidad cuanto más se retrasa la angioplastia respecto a la fibrinólisis (en general, más allá de 3 h).

Otro aspecto con novedades es el tratamiento antitrombótico y antiplaquetario durante la angioplastia primaria. En el estudio HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), la anticoagulación con bivalirudina tuvo un efecto neto clínico superior a los 30 días comparado con la combinación de heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, especialmente por una menor tasa de hemorragias y a pesar de un ligero incremento de trombosis del *stent* a las 24 h, aunque no a los 30 días<sup>59</sup>. Otro aspecto controvertido en el que hay una importante novedad es el papel de la aspiración de trombo durante la angioplastia primaria. El grupo del Tórax Center ha logrado demostrar que la aspiración de trombo es aplicable a la gran mayoría de los pacientes y se asocia a una mayor tasa de reperfusión miocárdica, mayor resolución del segmento ST y menor mortalidad a 30 días<sup>60</sup>.

Una polémica recurrente en los últimos años se refiere al uso del *stent* liberador de fármacos en el IAM. En relación con este aspecto, un reciente metaanálisis muestra que su uso es seguro y se asocia a una mejor evolución clínica al disminuir el riesgo de los nuevos procedimientos en el seguimiento, comparado con los *stents* metálicos<sup>61</sup>.

Una de las noticias más importantes en los últimos meses respecto al IAM con elevación del ST ha sido la publicación de nuevas guías para su diagnóstico y tratamiento por la American Heart Association/American College of Cardiology y posteriormente por la Sociedad Europea de Cardiología. Las principales novedades de las nuevas guías americanas<sup>62</sup>, que revisan las del año 2004, son:

- Analgesia: advertencia de no utilizar antiinflamatorios no esteroideos durante la hospitalización, pues tienen relación con aumento de mortalidad, reinfarto, hipertensión, insuficiencia cardíaca y rotura cardíaca.

- Bloqueadores beta: advertencia de no usar los intravenosos en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca, evidencia de bajo gasto cardíaco, pa-

cientes en riesgo de shock cardiogénico y otras contraindicaciones relativas para su uso.

- Reperusión: tratamiento con angioplastia primaria en menos de 90 min desde el primer contacto médico en pacientes que se presentan en un hospital con posibilidad de hemodinámica cardíaca, y tratamiento con fibrinolíticos en menos de 30 min en pacientes que se presentan en un hospital sin hemodinámica cardíaca y que no se puede transferir a un centro con hemodinámica para realizar una angioplastia primaria en menos de 90 min.

- Angioplastia facilitada: posibilidad de realizarla, siempre que no se emplee dosis completas de fibrinolíticos, en algún subgrupo de pacientes (alto riesgo, demora de la angioplastia primaria superior a 90 min, bajo riesgo de sangrado). Sin embargo, no se recomienda hacer sistemáticamente una angioplastia inmediata tras la fibrinólisis.

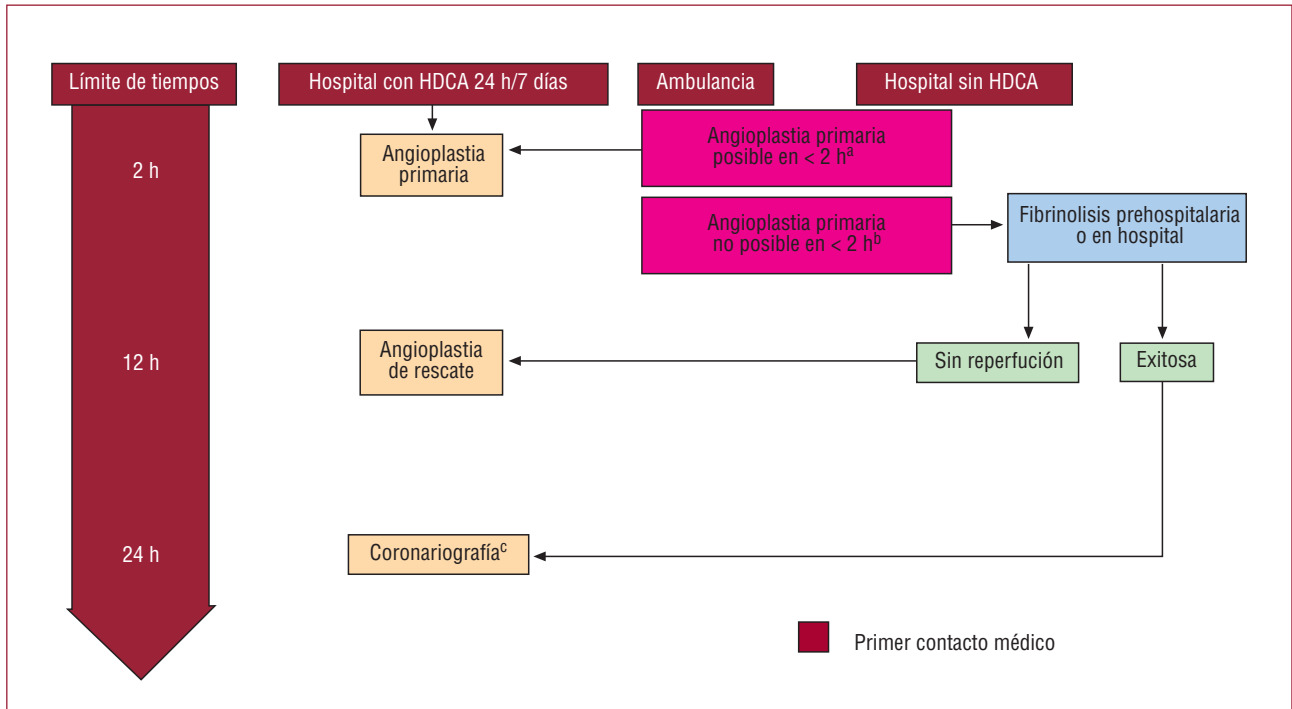
- Angioplastia de rescate tras fibrinólisis sin criterios de reperusión: recomendación para realizarla en pacientes en shock cardiogénico con edad inferior a 75 años, en insuficiencia cardíaca severa o edema de pulmón, o con arritmias ventriculares con deterioro hemodinámico. En el resto, la recomendación no es imperativa y pasa a ser IIa. La recomendación de cateterismo y angioplastia más allá de 24 h de un infarto tratado con fibrinolíticos y criterios de reperusión es muy débil (IIb), y no se recomienda la angioplastia de lesiones con oclusión total más allá de las 24 h del infarto.

- Anticoagulación: los pacientes tratados con fibrinolíticos deben ser anticoagulados como mínimo 48 h y preferiblemente durante todo su ingreso. Los anticoagulantes que se pueden emplear son heparina no fraccionada, enoxaparina y fondaparinux.

- Tienopiridinas: uso de clopidogrel 75 mg al día en todos los pacientes independientemente de si han sido reperfundidos o no, durante un mínimo de 14 días. En los pacientes menores de 75 años tratados con fibrinolíticos se debe emplear una dosis de carga de 300 mg. La duración del tratamiento durante 1 año es razonable en todos los pacientes (indicación IIa).

- Prevención secundaria: uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) en pacientes con fracción de eyección < 40%, hipertensión, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. Importante recomendación (IIa) para usarlo en el resto de los pacientes. Uso de bloqueadores de la aldosterona en pacientes que ya toman IECA y bloqueadores beta y tienen fracción de eyección < 40% y diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca. Uso de bloqueadores beta en todos los pacientes, excepto en los que tengan contraindicaciones.

- Aspirina: uso de aspirina a dosis de 162-325 mg/día en pacientes con implantación de *stent* me-



**Fig. 2.** Esquema de las estrategias de reperfundición en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST según las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología. HDCA: laboratorio de hemodinámica.

<sup>a</sup>El tiempo entre el primer contacto médico y el inflado del balón debe ser < 90 min en los pacientes que se presentan de forma precoz, con una evolución < 2 h y con infartos extensos y bajo riesgo de sangrado.

<sup>b</sup>Si la angioplastia primaria no es posible en menos de 2 h, se inicia inmediatamente el tratamiento fibrinolítico.

<sup>c</sup>No antes de 3 h tras la fibrinólisis.

tálico durante 1 mes y de *stent* recubierto durante 3 a 6 meses, para luego continuar con dosis de 75 a 162 mg/día indefinidamente.

En el último Congreso Europeo de Cardiología (Múnich, 31 agosto-3 septiembre de 2008), el Dr. F. van de Werf (comunicación personal) presentó las nuevas guías europeas para el tratamiento del IAM con elevación del ST, que se resumen de forma esquemática en la figura 2. Las novedades más importantes son:

- La angioplastia primaria es el tratamiento de reperfundición de elección.
- El tiempo primer contacto médico-balón debe ser < 120 min en cualquier caso y < 90 min en infartos de menos de 2 h de evolución, extensos y con bajo riesgo de hemorragia.
- Se recomienda angioplastia de rescate (IIa) inmediata en pacientes con infarto extenso tratados con fibrinolíticos sin criterios de reperfundición, que en todo caso debe ser realizada dentro de las primeras 12 h de evolución.
- Se recomienda angiografía (IIa) entre 3 y 24 h tras un tratamiento fibrinolítico con éxito.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

### Prevención de nuevos eventos coronarios

La consolidación de la estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST ha hecho que cada vez sean más los pacientes revascularizados. Así, en el registro MAS-CARA, realizado en 50 hospitales de nuestro país, el porcentaje de coronariografías practicadas durante la hospitalización por síndrome coronario agudo fue del 63% y el de revascularización, el 45%<sup>39</sup>. En un porcentaje importante de los pacientes revascularizados percutáneamente se utilizan *stents* recubiertos con fármacos, cuya seguridad fue cuestionada recientemente. El registro ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos) evidenció, en 23.500 pacientes tratados con *stents* farmacoactivos, una incidencia de trombosis del 2% a 3 años; el síndrome coronario agudo y especialmente el infarto con elevación del ST son uno de los predictores de riesgo<sup>63</sup>. Dado que el 80% de las trombosis se producen durante el primer año después de la implantación del *stent*, se ha generalizado la recomendación



de mantener el tratamiento con clopidogrel al menos durante 12 meses<sup>64</sup>. La importancia del tratamiento antiagregante en la prevención secundaria de nuevos eventos isquémicos en pacientes revascularizados y no revascularizados recientemente ha sido revisada en las guías de práctica clínica del American College of Chest Physicians<sup>64</sup>.

### Prevención de arritmias malignas

Aparte de la optimización del tratamiento farmacológico, del que se ha demostrado que disminuye el riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares después de un síndrome coronario agudo, este año se ha señalado que la ranolazina, un fármaco antianginoso que también inhibe los canales tardíos de sodio, podría tener efecto antiarrítmico. En un ensayo clínico<sup>65</sup>, la ranolazina redujo significativamente la incidencia de taquicardia ventricular no sostenida y la de arritmias supraventriculares en el seguimiento en 6.560 pacientes con SCASEST. Este posible efecto protector merece ser evaluado de forma prospectiva en estudios diseñados a tal efecto.

El artículo que más expectación ha causado en los últimos meses en este apartado evaluó la eficacia de la disponibilidad y el uso domiciliarios de desfibriladores automáticos externos en 7.001 pacientes con infarto de miocardio anterior previo no candidatos a desfibrilador automático implantable<sup>66</sup>. Se aleatorizó a los pacientes a dos estrategias si sufrían un parada cardíaca en su domicilio: llamar a los servicios de emergencias, que realizarían maniobras de reanimación avanzadas o utilizar un desfibrilador automático externo y luego activar la intervención del servicio de emergencias. La mortalidad fue similar en ambos grupos (el 6,5 frente al 6,4%), por lo que no se recomienda la utilización domiciliar de desfibriladores automáticos externos en pacientes con infarto de miocardio anterior no candidatos a desfibrilador implantable.

### Prevención del remodelado ventricular

A pesar de que la mortalidad del IAM con elevación del ST ha disminuido notablemente en los últimos años como consecuencia de una mayor y más precoz administración de las estrategias de reperfusión<sup>39</sup>, la aparición de insuficiencia cardíaca en el contexto de un remodelado ventricular adverso sigue siendo frecuente y, de hecho, es la principal causa de muerte de estos pacientes<sup>67</sup>. Para evitar el remodelado hay estrategias farmacológicas bien definidas y otras en fase experimental, como la terapia celular y la estimulación biventricular en la fase subaguda del infarto.

Respecto al tratamiento farmacológico, y a pesar de que los IECA y los bloqueadores beta han mos-

trado que previenen el remodelado ventricular adverso, estos fármacos siguen siendo infrautilizados, tanto en otros países<sup>68</sup> como en el nuestro<sup>39</sup>.

Este año, el tratamiento con células adultas o factores de movilización ha continuado dirigiéndose a dos tipos de pacientes isquémicos: aquellos con IAM, en los que el objetivo fundamental es evitar el remodelado ventricular, y aquellos con cardiopatía isquémica crónica y disfunción ventricular, en los que el tratamiento pretende mejorar la función ventricular y los síntomas. Si bien en el último año no se han producido grandes avances en este campo, se han publicado análisis sistematizados de estudios publicados en años recientes<sup>69</sup>. Estos análisis muestran que en pacientes con IAM que han recibido células madre por vía intracoronaria se produce una reducción significativa del remodelado ventricular, con un incremento en la fracción de eyección general del 3%, porcentaje similar al observado con la estimulación de factores de crecimiento<sup>69</sup>. Más difícil es comparar los estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, dada la heterogeneidad en el tipo celular utilizado y en la técnica de implante, aunque la mayoría ha comunicado mejorías en los parámetros de función y perfusión ventricular<sup>69</sup>.

Parece que el remodelado ventricular se produce por la pérdida de contracción de los segmentos ventriculares afectados por el infarto, lo que origina una redistribución en la poscarga cardíaca que incrementa el estrés miocárdico en la zona del infarto y en la zona adyacente. Por lo tanto, una reducción del estrés miocárdico en la zona del infarto, pero también en la adyacente, podría atenuar el remodelado, especialmente si se aplica de forma temprana. Esta disminución del estrés miocárdico podría conseguirse mediante técnicas de resincronización ventricular. Un estudio de fase I en humanos indica que la resincronización precoz puede inducir una disminución significativa del remodelado ventricular postinfarto<sup>70</sup>.

La terapia celular y la estimulación biventricular son estrategias terapéuticas novedosas que tendrán que demostrar su utilidad real en pacientes que ya reciben un tratamiento farmacológico óptimo. Sin embargo, ambas alternativas son caras y parece claro que deberían experimentarse primero en los pacientes más graves y que a la vez pudiesen responder mejor. Recientemente, se ha señalado que el daño microvascular puede haber influido en la respuesta neutra observada en algunos pacientes sometidos a terapia celular<sup>71</sup>. La estratificación e identificación de los pacientes de más alto riesgo, pero que a la vez puedan responder mejor a estas terapias, será necesaria si algún día se considera su aplicación clínica sistematizada.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1547-60.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
- Ibanez B, Vilahur G, Cimmino G, Speidl WS, Pinero A, Choi BG, et al. Rapid change in plaque size, composition, and molecular footprint after recombinant apolipoprotein A-I Milano (ETC-216) administration: magnetic resonance imaging study in an experimental model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1104-9.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:2027-36.
- Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, Vink E, Robinson SD, Söderberg S, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1075-82.
- Guxens M, Tomás M, Elosua R, Aldasoro E, Segura A, Fiol M, et al. Asociación de los polimorfismos de la paraoxonasa 1 y la paraoxonasa 2 con el riesgo de infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:269-75.
- Badimón L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-13.
- Barrabés JA, Mirabet M, Agulló L, Figueras J, Pizcueta P, García-Dorado D. Platelet deposition in remote cardiac regions after coronary occlusion. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:939-46.
- Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541-7.
- Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2399-405.
- Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*. 2007;370:1483-93.
- Piot C, Croisille P, Staaf P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:473-81.
- Bates E, Bode C, Costa M, Gibson CM, Granger C, Green C, et al. Intracoronary KAI-9803 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:886-96.
- Gonzalez FM, Shiva S, Vincent PS, Ringwood LA, Hsu LY, Hon YY, et al. Nitrite anion provides potent cytoprotective and antiapoptotic effects as adjunctive therapy to reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:2986-94.
- Von zur Muhlen C, Von Elverfeldt D, Moeller JA, Choudhury RP, Paul D, Hagemeyer CE, et al. Magnetic resonance imaging contrast agent targeted toward activated platelets allows in vivo detection of thrombosis and monitoring of thrombolysis. *Circulation*. 2008;118:258-67.
- Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Adda O, Treyer V, Wyss CA, et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J*. 2008;29:191-7.
- Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, De León G, Castell-Conesa J. Efecto de la revascularización coronaria en la miocardiopatía isquémica con criterios de viabilidad en la *gated*-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:540-4.
- Bodí V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1174-9.
- Bodí V, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Mainar L, Bosch MJ, et al. Perfusión miocárdica alterada tras un infarto en pacientes con flujo TIMI 3 mantenido: ¿sólo un fenómeno agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:486-92.
- Barba I, De León G, Martín E, Cuevas A, Aguade S, Candell-Riera J, et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics predicts exercise-induced ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *Magn Reson Med*. 2008;60:27-32.
- Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bosch X, Loma-Osorio P, Mainar L, et al. Limitations of clinical history for evaluation of patients with acute chest pain, non-diagnostic electrocardiogram, and normal troponin. *Am J Cardiol*. 2008;101:613-7.
- Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol*. 2007;100:1068-73.
- Esteves FP, Sanyal R, Santana CA, Shaw L, Raggi P. Potential impact of noncontrast computed tomography as gatekeeper for myocardial perfusion positron emission tomography in patients admitted to the chest pain unit. *Am J Cardiol*. 2008;101:149-52.
- Lozano T, Ena J, Almenar V, Graells M, Molina J, Antorrena I, et al. Evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto mediante la determinación seriada de los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:817-24.
- Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, Fuselli JJ, Botto F, Pérez de Arenaza D, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1188-95.
- Sanchis J, Bosch X, Bodí V, Bellera N, Núñez J, Benito B, et al. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain, without ST-segment deviation or troponin elevation. *Heart*. 2008;94:311-5.
- Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116:1907-14.
- Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al. Growth differentiation factor 15 for risk

- stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;116:1540-8.
31. Mälärstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94:724-9.
  32. Kaski JC, Consuegra-Sanchez L, Fernandez-Berges DJ, Cruz-Fernández JM, Garcia-Moll X, Marrugat J, et al. Elevated serum neopterin levels and adverse cardiac events at 6 months follow-up in Mediterranean patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2008 Mar 10 [Epub ahead of print].
  33. Omland T, Ueland Th, Jansson AM, Persson A, Karlsson TH, Smith C, et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:627-33.
  34. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2173-80.
  35. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Mohanavelu S, Cannon CP, Sabatine MS. Thrombus precursor protein and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2422-9.
  36. Tello-Montoliu A, Marin F, Patel J, Roldán V, Mainar L, Vicente V, et al. Plasma angiogenin levels in acute coronary syndromes: implications for prognosis. *Eur Heart J*. 2007;28:3006-11.
  37. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease: The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2339-46.
  38. Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, Del Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:458-64.
  39. Ferreira-González I, Permanyer-Miraldá G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del síndrome coronario agudo. Registro actualizado): resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
  40. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, Verheugt FWA, Cornel JH, De Winter RJ. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet*. 2007;369:827-35.
  41. Núñez J, Sanchis J, Núñez E, Bodí V, Bertomeu-González V, Bosch MJ, et al. Prognostic differences between routine invasive and conservative strategies for the management of high-risk, non-ST segment acute coronary syndromes: experience from two consecutive periods in a single center. *Eur J Intern Med*. 2007;18:409-16.
  42. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM, et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007;93:1369-75.
  43. Alfredsson J, Stenstrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007;93:1357-62.
  44. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, De Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
  45. Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2873-8.
  46. Tricoci P, Likhnygina Y, Berdan LG, Steinhubl SR, Gulba DC, White HD, et al. Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Circulation*. 2007;116:2669-77.
  47. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299:532-9.
  48. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2007;357:2001-15.
  49. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehili J, Neumann FJ, Ten Berg J, Bruskina O, et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29:455-61.
  50. Feit F, Manoukian SV, Ebrahimi R, Pollack CV, Ohman EM, Attubato MJ, et al. Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndromes. A report from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1645-52.
  51. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
  52. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, et al. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J*. 2008;29:1259-66.
  53. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, Casella G, Vignali L, Varani E, et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *Eur Heart J*. 2008;29:1834-42.
  54. Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, Lam W, Lucore CL, Gill JB, et al. Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program. *Circulation*. 2008;117:1145-52.
  55. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, et al. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008;118:1066-79.
  56. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MPV, Wells GA, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:231-40.
  57. Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-17.
  58. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French Registry on Acute ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008;118:268-76.

59. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218-30.
60. Svilaas T, Vlaar PJ, Van der Horst IC, Diercks GFH, De Smet BJGL, Van den Heuvel AFM, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358:557-67.
61. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2706-13.
62. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:210-47.
63. De la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:986-90.
64. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:S776-814.
65. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;116:1647-52.
66. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM, et al. Home use of automated external defibrillators for sudden cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2008;358:1793-804.
67. Parodi G, Memisha G, Carrabba N, Signorini U, Migliorini A, Cerisano G, et al. Prevalence, predictors, time course, and long-term clinical implications of left ventricular functional recovery after mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100:1718-22.
68. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm.* 2008;14:271-80.
69. Sanchez PL, Villa A, Sanz R, Dominguez M, Ludwig I, Fernandez ME, et al. Present and future of stem cells for cardiovascular therapy. *Ann Med.* 2007;39:412-27.
70. Chung ES, Menon SG, Weiss R, Schloss EJ, Chow T, Kereiakes DJ, et al. Feasibility of biventricular pacing in patients with recent myocardial infarction: impact on ventricular remodeling. *Congest Heart Fail.* 2007;13:9-15.
71. Villa A, Tejedor-Vinuela P, Sanchez PL, Tapia C, Arnold R, Gomez-Salvador I, et al. Impacto de la obstrucción microvascular persistente en el remodelado ventricular postinfarto tras el implante intracoronario de células mononucleadas de médula ósea: un estudio de cardiopunción con contraste. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:602-10.