

## Temas de actualidad en cardiología 2010

## Actualización en cardiopatía isquémica

José A. Barrabés<sup>a,\*</sup>, Vicente Bodí<sup>b</sup>, Javier Jiménez-Candil<sup>c</sup> y Antonio Fernández-Ortiz<sup>d</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, España<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España**Palabras clave:**Síndrome coronario agudo  
Infarto de miocardio  
Fisiopatología  
Prevención**Keywords:**Acute coronary syndrome  
Myocardial infarction  
Pathophysiology  
Prevention**RESUMEN**

Este artículo revisa los principales avances publicados durante el año 2010 sobre fisiopatología, prevención, pronóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo con y sin elevación del ST, así como las últimas recomendaciones de práctica clínica.

**Update in Ischemic Heart Disease****ABSTRACT**

This article contains a review of the main developments reported in 2010 concerning the pathophysiology, prevention, prognosis and treatment of ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, and of recommendations made by the most recent clinical practice guidelines.

**EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA****Factores de riesgo, progresión e inestabilización de la aterosclerosis**

Varias publicaciones recientes refuerzan el papel de los factores genéticos en el riesgo de cardiopatía isquémica. Así, se han identificado dos variantes genéticas asociadas con la concentración de lipoproteína(a) y el riesgo de enfermedad coronaria<sup>1</sup>. También se ha descrito una relación lineal entre el número de alelos de riesgo y el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica, lo que permitiría un enfoque cuantitativo del riesgo genético<sup>2</sup>. En varones con enfermedad coronaria, otro estudio ha mostrado que los portadores de dos isotipos del gen de la paraoxonasa 1 —una esterasa antioxidante asociada a las lipoproteínas de alta densidad— que ocasionan pérdida de función de la proteína presentaron durante el seguimiento un incremento significativo de la mortalidad por eventos coronarios<sup>3</sup>.

Varios estudios han subrayado la importancia de la polución ambiental en el desarrollo y la desestabilización de la aterosclerosis. En una cohorte de más de 1 millón de adultos se constató un aumento significativo de la mortalidad cardiovascular asociado al tabaquismo pasivo y la contaminación ambiental<sup>4</sup>. Analizando datos de varios ensayos clínicos, se ha descrito por primera vez asociación entre la exposición a la polución ambiental y la progresión de la aterosclerosis humana estimada mediante el grosor íntima-media carotídeo<sup>5</sup>. Por último, la exposición al aire contaminado se ha asociado reciente-

mente con un descenso en la cifra de células progenitoras endoteliales circulantes y un aumento de agregados leucocito-plaqueta<sup>6</sup>.

Respecto a las estrategias antiaterogénicas, se ha subrayado el riesgo inherente al sedentarismo y la obesidad abdominal en adolescentes españoles<sup>7</sup> y se ha descrito que la reducción de peso en individuos obesos mediante dieta es capaz de reducir el volumen de la pared carotídea<sup>8</sup>. Por el contrario, un ensayo clínico que analizaba el efecto del rimonabant, bloqueador del receptor endocannabinoide, en las complicaciones cardiovasculares de pacientes en riesgo se suspendió por un aumento de efectos adversos en el grupo tratado, sin que hasta ese momento hubiera diferencias en el objetivo primario<sup>9</sup>. Otro estudio constató que la niacina es superior a ezetimiba para reducir el grosor íntima-media carotídeo de pacientes en alto riesgo tratados con estatinas<sup>10</sup>.

Una población de capital importancia en prevención cardiovascular es la diabética. En el estudio ACCORD<sup>11</sup>, y de acuerdo con otras observaciones<sup>12</sup>, un tratamiento antihipertensivo intenso encaminado a reducir la presión sistólica por debajo de 120 mmHg no disminuyó los eventos cardiovasculares al año en 4.733 diabéticos tipo 2 en comparación con un objetivo más laxo (< 140 mmHg). Tampoco se observó beneficio al añadir fibratos al tratamiento con estatinas de esos pacientes. El estudio NAVIGATOR aleatorizó, mediante un diseño factorial 2 × 2, a 9.306 pacientes con tolerancia disminuida a la glucosa y enfermedad cardiovascular o factores de riesgo al estimulante de la secreción de insulina nateglinida o placebo y al antagonista del receptor de la angiotensina valsartán (hasta 160 mg/día) o placebo,

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, España.  
Correo electrónico: jabarrabes@vhebron.net (J.A. Barrabés).

### Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable.  
 FE: fracción de eyección.  
 FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST.  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
 IL: interleucina.  
 RMC: resonancia magnética cardiaca.  
 SCA: síndrome coronario agudo.  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.  
 TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

complementado con un programa de modificación del estilo de vida. Después de 5 años, sólo el valsartán redujo (un 14%) la incidencia de diabetes y ninguno de esos fármacos disminuyó las complicaciones cardiovasculares<sup>13</sup>. Estos resultados contrastan con el efecto protector del antagonismo del eje renina-angiotensina-aldosterona contra los eventos cardiovasculares observado previamente y podrían explicarse por una dosis insuficiente de valsartán, por un perfil de riesgo de los pacientes relativamente bajo o por el frecuente uso concomitante de otros fármacos protectores<sup>13</sup>.

Un ensayo clínico controlado con placebo analizó el efecto de aspirina (100 mg/día) en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en 28.980 sujetos de 50-75 años sin enfermedad vascular conocida pero con un índice tobillo-brazo < 0,95. Tras 8 años de seguimiento, la incidencia de eventos fue similar en ambos grupos<sup>14</sup>. Si bien estos resultados pueden estar influidos por la inclusión de pacientes con un riesgo demasiado bajo, proporcionan un argumento más a favor de restringir la profilaxis antitrombótica a pacientes con enfermedad vascular conocida o claramente de alto riesgo.

### Isquemia, reperfusión y remodelado ventricular

Se sigue identificando dianas terapéuticas contra el daño por isquemia y reperfusión. Así, se ha comunicado una disminución de la muerte celular y del tamaño del infarto mediante la inhibición farmacológica de la fragmentación mitocondrial<sup>15</sup>. Confirmando observaciones previas en animales, un estudio en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST (IAMCEST) demostró que el condicionamiento isquémico remoto mediante el inflado intermitente de un manguito de presión en un brazo aumenta la cantidad de miocardio rescatado por la angioplastia primaria<sup>16</sup>. La inhibición de la función plaquetaria<sup>17</sup> o la activación de la trombolisis<sup>18</sup> también han sido capaces de reducir el tamaño del infarto tras la isquemia transitoria en modelos experimentales o en humanos, lo que sugiere que parte del beneficio del tratamiento antitrombótico o trombolítico en el IAMCEST se obtiene por efectos en la microcirculación.

Se han publicado numerosos estudios sobre los mecanismos del remodelado ventricular postinfarto y su potencial modulación. En un estudio, la activación mantenida del receptor de interleucina (IL) 6 y, después, del factor de transcripción STAT-3 se asoció con una actividad inflamatoria persistente y mayor incidencia de rotura cardiaca, insuficiencia cardiaca y muerte después del infarto en ratones<sup>19</sup>. Estos resultados podrían explicar el peor pronóstico asociado con concentraciones elevadas de IL-6 en pacientes con IAM. La linfocitopenia grave se ha relacionado con un mayor riesgo de obstrucción microvascular<sup>20</sup>, lo que indica que la inmunidad adaptativa puede desempeñar un papel en la fisiopatología del IAMCEST.

### TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El valor pronóstico independiente de la puntuación de calcio coronario estimada mediante tomografía computarizada es controvertido. En 6.814 sujetos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular conocida, añadiendo la puntuación de calcio a un modelo de predicción de riesgo basado en factores de riesgo tradicionales, se mejoró significativamente la clasificación de riesgo<sup>21</sup>. Se ha descrito una alta concordancia entre la tomografía computarizada multidetector y la angiografía en la evaluación de los injertos aortocoronarios<sup>22</sup>.

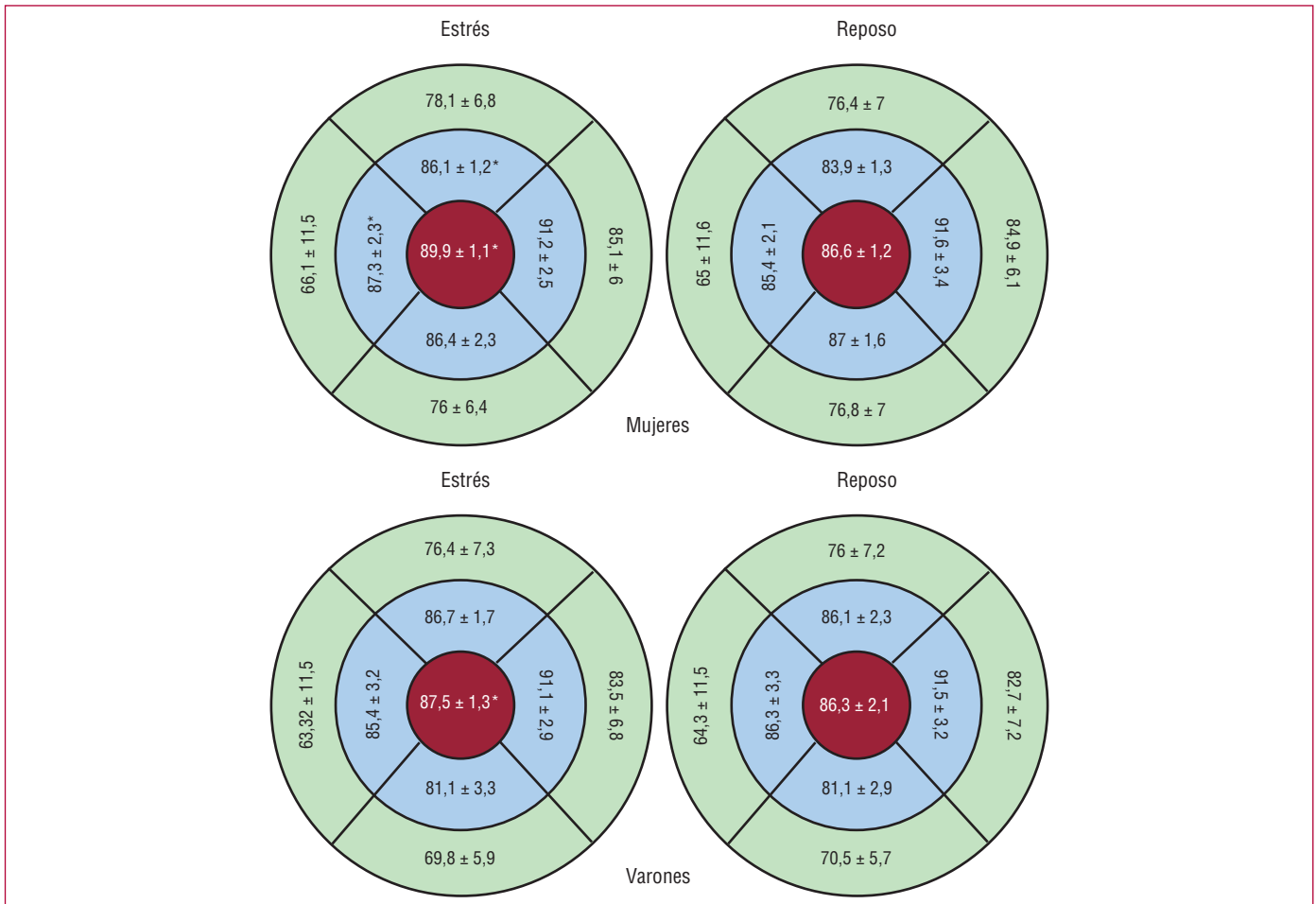
Respecto a la gammagrafía de perfusión miocárdica, un estudio señala que, si la perfusión durante el esfuerzo es normal, se puede prescindir de obtener imágenes en reposo, porque no aportan información pronóstica adicional<sup>23</sup>. Se ha creado una base de datos española de normalidad de perfusión miocárdica estimada mediante gammagrafía (fig. 1), que debería ser la referencia de normalidad en los estudios gammagráficos de perfusión miocárdica realizados en nuestro medio<sup>24</sup>.

En un estudio reciente, la resonancia magnética cardiaca (RMC) orientó al diagnóstico de miocarditis en casi 2/3 de los pacientes estudiados por sospecha de IAM con coronarias normales<sup>25</sup>. También se ha descrito el valor pronóstico complementario de los defectos reversibles de perfusión durante la RMC de esfuerzo y la detección de infarto subendocárdico por realce tardío en pacientes estudiados por sospecha de isquemia miocárdica<sup>26</sup>.

### TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

A pesar de los indudables beneficios del tratamiento con clopidogrel, recientemente se han publicado trabajos sobre la amplia variabilidad en la respuesta inhibitoria plaquetaria con este fármaco. Un estudio mostró que una lenta respuesta a la dosis de carga de clopidogrel predice una menor inhibición tras las primeras 24 h de tratamiento<sup>27</sup>. El estudio POPULAR analizó la utilidad clínica de los tests de función plaquetaria en 1.069 pacientes tratados con *stent*<sup>28</sup>. El agregómetro de transmisión de luz, el VerifyNow y el Plateletworks proporcionaron un moderado valor predictivo para eventos cardiovasculares al año, mientras que las mediciones con PFA-100 o IMPACT-R no tuvieron valor pronóstico alguno, y ninguno predijo el riesgo de sangrado.

La Food and Drug Administration (FDA) publicó en marzo de 2010 una nota que alerta sobre la menor eficacia del clopidogrel en pacientes con una variante genética de la enzima CYP2C19 que condiciona una menor capacidad para metabolizarlo; informa sobre la disponibilidad de pruebas para identificar ese polimorfismo y recomienda valorar terapias alternativas en los portadores<sup>29</sup>. En agosto, un grupo de expertos de la American Heart Association y el American College of Cardiology ha publicado unas recomendaciones<sup>30</sup> que se resumen en los siguientes puntos: a) hay evidencia sobre la relación entre una escasa respuesta al clopidogrel y el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes; b) el impacto clínico de determinados polimorfismos para un determinado individuo y las diferencias entre portadores homocigóticos (aproximadamente el 2% de la población) y heterocigóticos (aproximadamente un 30% de la población) están por determinar; c) la información sobre la utilidad clínica de las pruebas de farmacogenética es todavía muy escasa; d) por el momento no hay evidencia suficiente para recomendar sistemáticamente ningún test genético o de función plaquetaria; e) tampoco disponemos de información sobre los beneficios de este tipo de pruebas utilizadas sistemáticamente en ningún subgrupo de pacientes; f) el curso clínico de la mayoría de los pacientes tratados con clopidogrel es bueno, y g) en pacientes con alto riesgo o que sufran eventos aun tomando clopidogrel, siempre con un adecuado juicio clínico, se proponen alternativas como la utilización de prasugrel o ticagrelor o, de forma empírica, dosis mayores de clopidogrel o fármacos como el cilostazol o el dipyridamol. La variabilidad de la respuesta al clopidogrel<sup>31</sup> y el papel de



**Figura 1.** Porcentajes de captación en las nueve regiones de la base de datos española en mujeres (arriba) y varones (abajo). Los datos expresan media  $\pm$  desviación estándar. (Tomado de Cuberas-Borrós et al<sup>24</sup>.)

\* $p < 0,05$  respecto a los valores en reposo.

diferentes polimorfismos en los efectos de los fármacos antitrombóticos<sup>32</sup> recientemente han sido objeto de excelentes revisiones.

En relación con las alternativas al clopidogrel, se han publicado los resultados en los 13.408 pacientes manejados con intervencionismo coronario del estudio PLATO<sup>33</sup>. La incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus al año de seguimiento fue menor en los pacientes tratados con ticagrelor que en los tratados con clopidogrel (el 9 y el 10,7%; *hazard ratio* [HR] = 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75-0,94;  $p = 0,0025$ ) con similar incidencia de sangrados (el 11,6 y el 11,5%). Se ha publicado un análisis combinado con los datos de ocho ensayos clínicos que comparan el clopidogrel con los nuevos inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> en el intervencionismo coronario<sup>34</sup>. En 48.599 pacientes (el 94% con SCA y el 84% tratados con angioplastia), la utilización de los nuevos inhibidores redujo significativamente la mortalidad (*odds ratio* [OR] = 0,83; IC del 95%, 0,75-0,96;  $p < 0,001$ ). Aunque hubo un incremento en el riesgo de sangrados (OR = 1,23; IC del 95%, 1,04-1,46;  $p = 0,01$ ), no hubo diferencias en sangrado en los pacientes con IAMCEST (OR = 0,98; IC del 95%, 0,85-1,13;  $p = 0,76$ ). Este análisis concluye que la utilización de los nuevos inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> reduce la mortalidad tras una angioplastia, y el riesgo/beneficio es especialmente favorable en pacientes con IAMCEST.

El aumento de la dosis de clopidogrel, en especial la de carga, se acompaña de una inhibición plaquetaria más rápida y potente que la obtenida con la dosis estándar, por lo que se ha propuesto esta estrategia como alternativa para mejorar su eficacia clínica. En un análisis de los datos del estudio HORIZONS-AMI, una dosis inicial de 600 mg de clopidogrel en pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia

primaria se acompañó de una menor incidencia de eventos adversos graves a los 30 días que la dosis de 300 mg, sin asociarse a un mayor riesgo de sangrado<sup>35</sup>.

Sin embargo, los resultados del estudio CURRENT-OASIS 7<sup>36</sup> no corroboran, al menos de forma inequívoca, el beneficio de doblar la dosis de clopidogrel. En este estudio, se aleatorizó mediante un diseño factorial  $2 \times 2$  a 25.086 pacientes con SCA (el 29% con IAMCEST) a los que se indicó una estrategia invasiva a una dosis doble de clopidogrel (600 mg el primer día, 150 mg/día los 6 días siguientes y 75 mg/día en adelante) o a la dosis estándar (300 mg de carga seguidos de 75 mg/día), así como a una dosis alta (300-325 mg/día) o baja (75-100 mg/día) de aspirina. El objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto o ictus a los 30 días) ocurrió con una frecuencia similar en los pacientes asignados a la dosis doble de clopidogrel y en quienes recibieron la dosis estándar (el 4,2 y el 4,4%, respectivamente; HR = 0,94; IC del 95%, 0,83-1,06;  $p = 0,3$ ), mientras que las hemorragias graves fueron más frecuentes en los primeros (el 2,5 y el 2%; HR = 1,24; IC del 95%, 1,05-1,46;  $p = 0,01$ ). La dosis doble de clopidogrel se asoció a una menor incidencia de trombosis del *stent* y una reducción nominal del objetivo primario (el 3,9 y el 4,5%; HR = 0,86; IC del 95%, 0,74-0,99;  $p = 0,039$ ) en los pacientes (69%) tratados con angioplastia tras la aleatorización<sup>37</sup>. Sin embargo, esta última diferencia no cumplió los criterios de significación estadística preespecificados para el análisis de subgrupos.

Con respecto a la aspirina, no hubo diferencias entre los pacientes que recibieron dosis altas o bajas en la incidencia del objetivo primario (el 4,2 y el 4,4%; HR = 0,97; IC del 95%, 0,86-1,09;  $p = 0,61$ ) ni en la de sangrado grave, aunque las hemorragias leves fueron más frecuentes con las dosis altas. Por un lado, estos resultados confirman

**Tabla 1**Medidas que se considera prioritario implementar en el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en la edición 2010 de las guías NICE<sup>42</sup>

1.	Tan pronto como se establezca el diagnóstico de SCASEST y se inicie el tratamiento con aspirina y un agente antitrombótico, se debe evaluar formalmente el riesgo de futuros eventos cardiovasculares utilizando una escala de riesgo que prediga la mortalidad a los 6 meses
2.	En los pacientes con riesgo intermedio o elevado (mortalidad a los 6 meses > 3%) en los que se programe una coronariografía en las primeras 96 h, se debe considerar la administración intravenosa de eptifibatida o tirofiban
3.	Se debe ofrecer la coronariografía (con revascularización si procede) en las primeras 96 h a los pacientes con riesgo intermedio o elevado si no hay contraindicación (sangrado activo o comorbilidades) y hacerla lo antes posible a los pacientes inestables o con alto riesgo de isquemia
4.	Cuando la indicación o la estrategia de revascularización no estén claras, las opciones disponibles de tratamiento se deben discutir entre el profesional encargado del cuidado del paciente, el cardiólogo intervencionista, el cirujano cardiaco y el propio paciente
5.	En los pacientes manejados de forma conservadora sin coronariografía, se debe considerar la realización de un test de detección de isquemia antes del alta
6.	Antes del alta, se debe ofrecer información y consejos sobre el diagnóstico, visitas de seguimiento, rehabilitación cardiaca, manejo de los factores de riesgo, tratamientos necesarios y cambios en el estilo de vida

que las dosis bajas de aspirina son igual de eficaces y más seguras que las altas en el tratamiento del SCA (aunque debe subrayarse que todos los pacientes recibieron una dosis inicial de al menos 300 mg). Por otro lado, los datos del CURRENT no sustentan el uso generalizado de la dosis doble de clopidogrel en todos los pacientes con SCA pero, como se apunta en el comentario editorial<sup>38</sup> que acompaña al artículo, dada la abundante experiencia acumulada sobre la eficacia y la seguridad de una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y la plausibilidad biológica de un beneficio en este subgrupo, parece razonable utilizar esa dosis de carga elevada en los pacientes en los que se indica una estrategia invasiva urgente, mientras que es dudoso el beneficio de mantener la dosis doble después del cateterismo.

También hay novedades sobre la utilidad de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en la angioplastia primaria. En 1.398 pacientes con IAMCEST, el estudio On-TIME-2 había demostrado una mayor resolución del ST en los tratados con un bolo de tirofiban durante el traslado para la angioplastia primaria que en los no tratados. Recientemente se han publicado los datos clínicos de este estudio (en parte abierto y en parte controlado con placebo), que muestran una reducción significativa de efectos adversos graves a los 30 días y tendencia a menor mortalidad en el grupo tratado<sup>39</sup>. En relación con este tema, un ensayo clínico ha demostrado un efecto similar de eptifibatida y abciximab en la resolución del ST tras la angioplastia primaria<sup>40</sup>, lo que concuerda con los resultados de un registro con datos de 11.479 pacientes, en el que la incidencia de muerte o reinfarcto al año fue similar con ambos fármacos<sup>41</sup>.

## SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

### Guías NICE 2010 para el manejo temprano del síndrome coronario agudo sin elevación del ST

En 2010 se han publicado las nuevas guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) para los síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del ST (SCASEST)<sup>42</sup>, que actualizan las de 2002. Estas guías siguen una cuidadosa metodología basada en evidencias clínicas, datos económicos, opinión de expertos y preferencia de los pacientes y su entorno, y suelen tener una gran aceptación entre los profesionales dedicados a la asistencia. La tabla 1 resume las medidas que se ha considerado prioritario implementar en esta edición y la figura 2 muestra el algoritmo de manejo del SCASEST según las guías NICE.

### Biomarcadores

El valor pronóstico de incrementos, por pequeños que sean, de la troponina se ha reforzado con la publicación de varios importantes

estudios en los que esta se midió por métodos ultrasensibles. En 4.513 pacientes con sospecha de SCASEST, pequeños incrementos, por debajo del punto de corte previo, en la troponina I al ingreso (0,04-0,1 µg/l) se asociaron a un mayor riesgo de muerte o infarto a los 30 días (el 5 y el 2%;  $p = 0,001$ ) y muerte a los 12 meses (el 6,4 y el 2,4;  $p = 0,005$ ) respecto a los pacientes con valores de troponina I < 0,04 µg/l<sup>43</sup>. Estos métodos analíticos de alta sensibilidad permiten detectar más precozmente y a un mayor número de pacientes con lesión miocárdica. Incluso en pacientes con angina estable, se ha demostrado que mínimos incrementos en la troponina predicen un mayor riesgo de muerte cardiovascular e insuficiencia cardiaca<sup>44</sup>. Estas pequeñas elevaciones de troponina en pacientes con enfermedades distintas del SCA no son falsos positivos, sino que indican la presencia de lesión cardiaca, de causa isquémica o no, y también predicen una evolución adversa en estos pacientes<sup>45</sup>.

### Estrategia revascularizadora

Se ha publicado un metaanálisis de los resultados a 5 años de tres estudios (FRISC-II, ICTUS y RITA-3) que compararon una estrategia invasiva con coronariografía precoz sistemática frente a coronariografía selectiva en pacientes con SCASEST<sup>46</sup>. A los 5 años, el 14,7% de los pacientes aleatorizados a una estrategia invasiva sistemática presentaron muerte por causa cardiovascular o infarto frente a un 17,9% en la estrategia invasiva selectiva (HR = 0,81; IC del 95%, 0,71-0,93;  $p = 0,002$ ). En los pacientes con riesgo bajo e intermedio, la estrategia invasiva sistemática redujo la incidencia de muerte cardiovascular o infarto en un 2 y un 3,8%, respectivamente, mientras que en los de alto riesgo esta reducción fue del 11,1%. Por lo tanto, este análisis concluye que la utilización de una estrategia invasiva sistemática en el SCASEST reduce el riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio a largo plazo, especialmente en pacientes con alto riesgo.

En un estudio realizado en nuestro medio<sup>47</sup> en 972 pacientes con SCASEST, aquellos con una fracción de eyección < 50% tuvieron mayor incidencia de muerte o infarto de miocardio tras una mediana de 24 meses de seguimiento (el 49,8 frente al 25,5%). Tras ajustar por otras variables, la estrategia invasiva sistemática se asoció a mayor reducción del riesgo en los pacientes con disfunción sistólica (HR = 0,47; IC del 95%, 0,3-0,75) que en el resto (HR = 0,09; IC del 95%, 0,63-1,29). Aunque con limitaciones, este estudio resalta la trascendencia de medir la función ventricular en la valoración del riesgo de los pacientes con SCASEST.

El registro GYSCA<sup>48</sup> incluyó a 1.133 pacientes consecutivos ingresados con un SCASEST en 15 hospitales españoles (seis con sala de hemodinámica y nueve sin sala de hemodinámica). El uso de intervenciones clase I (aspirina, clopidogrel, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y estatinas) fue mayor en los hospitales con hemodinámica, en los que también se revascularizó a más pacientes durante la hospitalización (el 43 frente al 30%;  $p < 0,01$ ). El número de pacientes que reingresaron fue

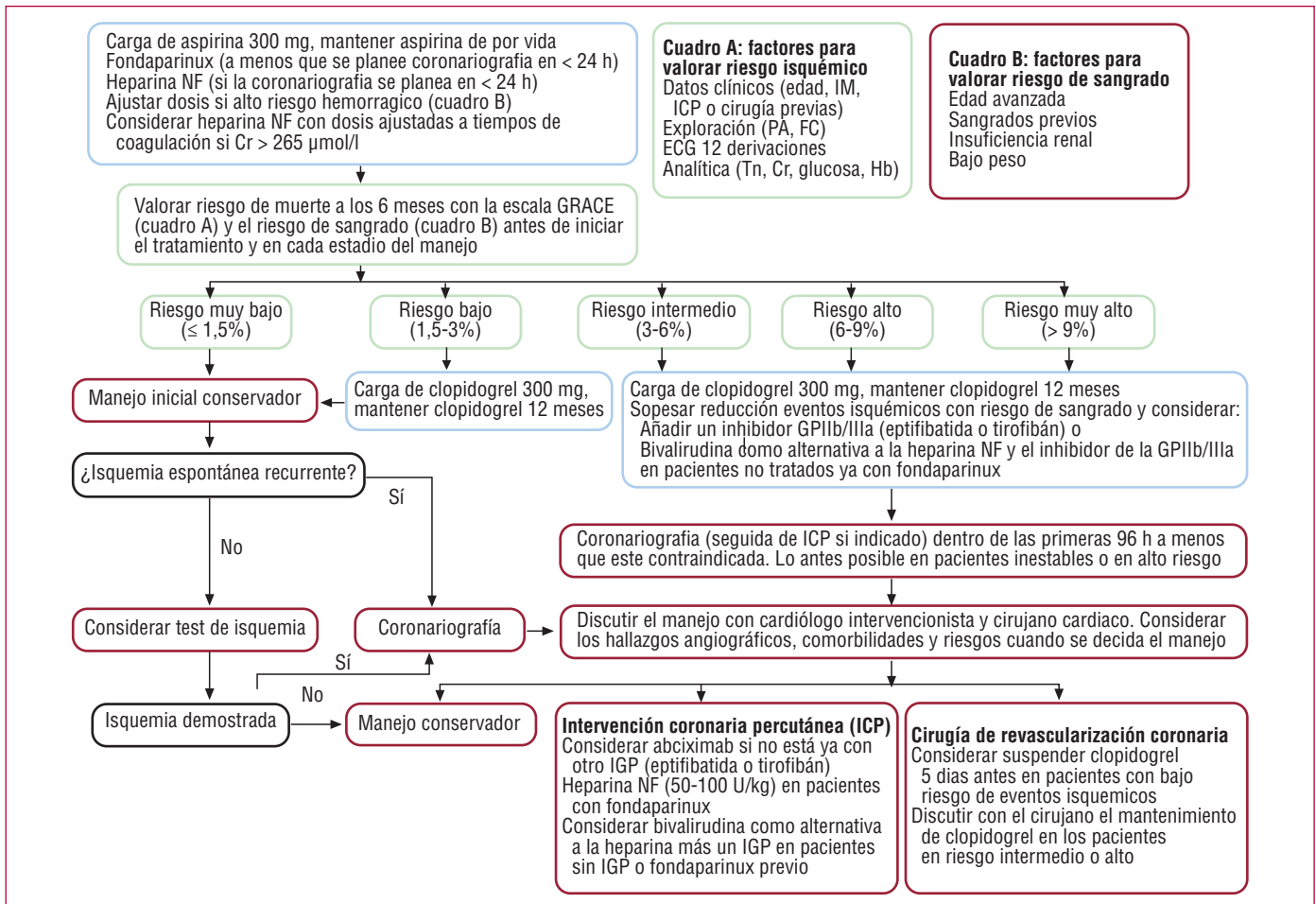


Figura 2. Esquema de manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según las guías NICE 2010<sup>42</sup>.

mayor en los hospitales sin hemodinámica (el 12,8 frente al 2,3%;  $p < 0,01$ ). Este estudio pone de manifiesto la necesidad de desarrollar estrategias y protocolos comunes entre los hospitales comarcales y las unidades de hemodinámica para facilitar el flujo de pacientes y la aplicación de las recomendaciones de las guías.

## INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

### Estratificación pronóstica

El electrocardiograma sigue siendo la técnica diagnóstica más accesible, rentable y decisiva en el manejo de los pacientes con IAMCEST. Aunque en este síndrome toda la atención se ha prestado a la resolución del ascenso del segmento ST, un estudio en 4.729 pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria mostró que la depresión concomitante del segmento ST no resuelta fue un predictor independiente de mortalidad cardiaca a los 90 días<sup>49</sup>. También se ha descrito<sup>50</sup> que mínimas elevaciones del segmento ST (media, 1,2 mm) se asocian a una probabilidad de arteria responsable ocluida casi idéntica (el 81 frente al 88%) a la de los pacientes con elevación del ST con criterios de trombolisis (media, 4,8 mm). En una serie de 913 pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria, se ha descrito que el bloqueo de rama (el 13% en rama derecha, el 2% en rama izquierda) se asocia de manera independiente a un peor pronóstico, especialmente si es persistente<sup>51</sup>.

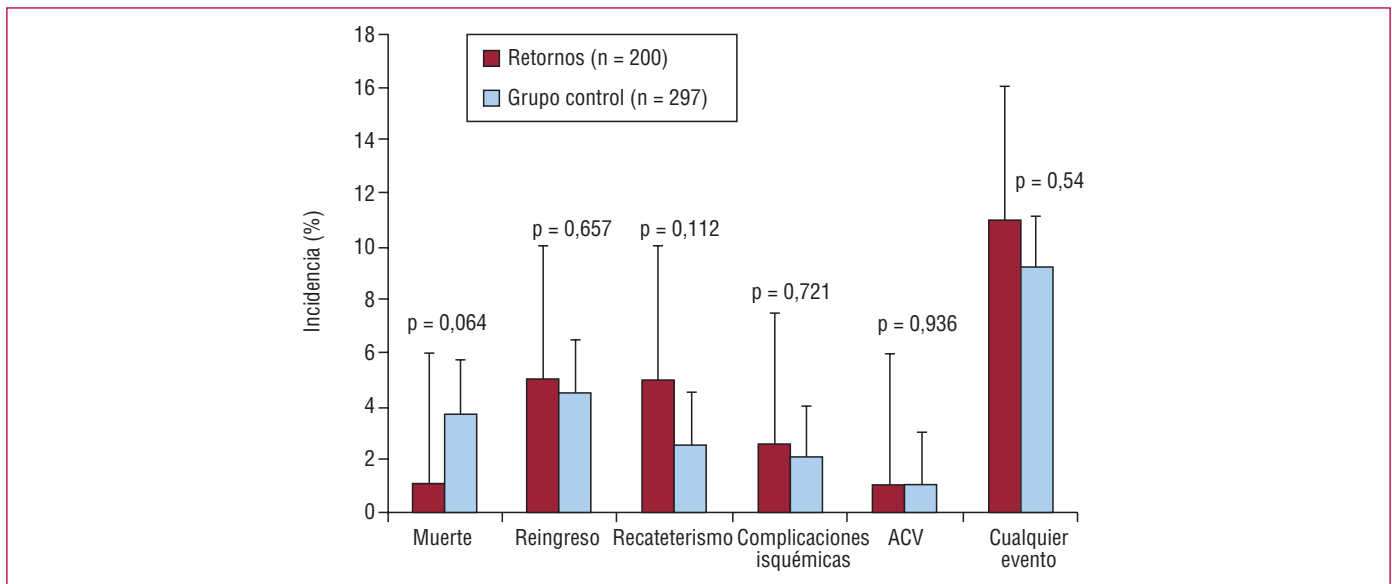
Ha habido contribuciones relevantes acerca del papel de la anemia en el pronóstico del IAMCEST. Un análisis conjunto de los estu-

dios OASIS 5 y 6 (pacientes con SCASEST y IAMCEST) describe una curva de complicaciones en forma de U, con menor riesgo de hemorragia grave, muerte o infarto a los 30 días en pacientes con valores iniciales de hemoglobina entre 10 y 16 g/dl y riesgo elevado en aquellos con valores fuera de ese intervalo<sup>52</sup>. En otro estudio en pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria, las transfusiones de sangre se asociaron con mayor mortalidad a los 90 días, incluso tras ajustar por otras variables pronósticas y por los predictores de recibir una transfusión, lo que ilustra la complejidad del significado y el manejo de la anemia postinfarto<sup>53</sup>.

Se ha confirmado la utilidad de la extensión de la necrosis mediante RMC como el índice de viabilidad miocárdica más potente para estratificar el riesgo precozmente tras el IAMCEST, superior a la reserva contráctil con dobutamina<sup>54</sup>. En animales de experimentación sometidos a oclusión transitoria de la arteria descendente anterior y en pacientes con IAMCEST anterior reperfundido analizados con RMC, se detectó la presencia frecuente de una amplia zona en riesgo y pequeñas áreas de necrosis en el ventrículo derecho, lo cual podría tener implicaciones pronósticas y de manejo<sup>55</sup>.

### Tratamiento

Ha habido importantes contribuciones relativas a las estrategias de reperfusión del IAMCEST. Un estudio danés informó que el diagnóstico y la activación del equipo de angioplastia primaria realizados sobre el terreno se acompañan de un tiempo puerta-balón y de una tasa ajustada de complicaciones al año menores que si el diagnóstico se hace en el servicio de urgencias del hospital<sup>56</sup>. El estudio NORDIS-



**Figura 3.** Eventos cardiovasculares en el seguimiento de pacientes devueltos a sus centros de referencia después de la angioplastia primaria y un grupo control que permaneció en el centro intervencionista. ACV: accidente cerebrovascular. (Tomado de Estévez-Loureiro et al<sup>58</sup>.)

TEMI incluyó a 266 pacientes con IAMCEST atendidos en el medio rural y con tiempos prolongados de transporte a un centro intervencionista, por lo que se los trató con trombolíticos<sup>57</sup>. Se aleatorizó a los pacientes a traslado inmediato para coronariografía y angioplastia o a manejo en el centro local con traslado urgente sólo en caso de requerir angioplastia de rescate o por empeoramiento clínico. El traslado inmediato no redujo significativamente la tasa combinada de muerte, reinfarcto, ictus o isquemia al año en comparación con el grupo control (el 21 y el 27%; HR = 0,72; IC del 95%, 0,44-1,18; p = 0,19), que era el objetivo primario del estudio, aunque redujo la incidencia de muerte, reinfarcto o ictus (el 6 frente al 16%; p = 0,01).

En España son cada vez más las áreas con un programa de angioplastia primaria. Aparte de los lógicos beneficios, este tipo de organización conlleva problemas logísticos que autores de nuestro entorno van contestando. Así, dos recientes publicaciones de la red gallega de asistencia al IAMCEST han mostrado que el retorno de los pacientes al hospital de origen tras la angioplastia primaria es seguro<sup>58</sup> (fig. 3) y han cuantificado la frecuencia de falsas alarmas en alrededor de un 7%, y algo más si los pacientes provenían de un hospital no intervencionista sin haber sido evaluados por un cardiólogo<sup>59</sup>.

En diciembre de 2009, se publicó la actualización de las guías de

manejo del IAMCEST del American College of Cardiology y la American Heart Association<sup>60</sup>. Las novedades más importantes respecto a las guías previas se resumen en la tabla 2.

En cuanto a la terapia celular en el IAMCEST, los resultados a los 5 años del estudio BOOST muestran que la administración de una dosis única intracoronaria de células autólogas de médula ósea no se relacionó con una mejoría a largo plazo de la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes con IAMCEST y función sistólica inicial relativamente conservada<sup>61</sup>. Estudios básicos recientes han obtenido avances con tratamientos celulares específicos. Así, se ha descrito que las células madre mesenquimales de médula ósea son más efectivas que las hematopoyéticas en reducir el tamaño del infarto y prevenir el remodelado en ratas<sup>62</sup>. En un modelo de infarto crónico en cerdos enanos, se ha demostrado que la administración percutánea de mioblastos de músculo esquelético en dosis repetidas separadas por intervalos de varias semanas induce una mejoría de la función sistólica más acusada que su administración en dosis única<sup>63</sup>.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

### Estado del tema y posibilidades de mejora

**Tabla 2**

Principales novedades de las guías de manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) del American College of Cardiology y la American Heart Association de 2009<sup>60</sup>

Es razonable iniciar tratamiento con antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban o eptifibatida) durante la angioplastia primaria en pacientes seleccionados (clase IIa)
Además del clopidogrel, se introduce el prasugrel como una tienopiridina aceptada en los pacientes candidatos a angioplastia primaria (clase I), excepto en aquellos con sangrado activo, historia de ictus o edad avanzada, y con precaución (y quizá a dosis menores) en los de bajo peso
Se debe mantener el tratamiento con clopidogrel o prasugrel durante al menos 1 año en los pacientes con IAMCEST tratados con <i>stent</i> (clase I)
Se añade la bivalirudina a la heparina no fraccionada como anticoagulantes aceptados como tratamiento coadyuvante de la angioplastia primaria (clase I)
Se deben crear redes comunitarias de atención al IAMCEST para aumentar el número de pacientes que reciben una angioplastia primaria a tiempo, poniendo énfasis en la programación de reuniones multidisciplinarias periódicas para la monitorización y la mejora de los resultados, en el diagnóstico y la activación prehospitalaria de la alerta y en la elaboración de protocolos de asistencia hospitalaria y de transporte
Se considera razonable transportar a los pacientes tratados con fibrinolíticos a centros intervencionistas para la realización de una angioplastia en caso necesario o como parte de una estrategia farmacoinvasiva (clase IIa para los pacientes de alto riesgo y IIb para el resto)
Se elimina la recomendación de normalizar la glucemia con insulina intravenosa en pacientes con un curso complicado y se sustituye por la de controlar la glucemia con insulina para mantener concentraciones < 180 mg/dl, pero evitando la hipoglucemia (clase IIa)
Es razonable utilizar la trombectomía por aspiración durante la angioplastia primaria (clase IIa)
Pueden usarse <i>stents</i> farmacocoactivos como alternativa a los convencionales durante la angioplastia primaria (clase IIa)

**Tabla 3**  
Relación entre la detección de TVNS durante la hospitalización y el riesgo de muerte súbita al año en pacientes con SCASEST

TVNS	Frecuencia, n (%)	Muerte súbita, %	HR ajustada <sup>a</sup> (IC del 95%)	p
No	2.764 (43,6)	1,2		
3 latidos	1.978 (31,2)	1,4	1,1 (0,67-1,8) <sup>b</sup>	0,74
4-7 latidos	1.172 (18,5)	2,9	2,3 (1,5-3,7) <sup>b</sup>	< 0,001
≥ 8 latidos	431 (6,8)	4,3	2,8 (1,5-5,1) <sup>b</sup>	0,0012

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

<sup>a</sup>Variables incluidas en el modelo multivariable: puntuación de riesgo TIMI, infarto previo, insuficiencia cardíaca previa, aclaramiento de creatinina, revascularización durante la hospitalización.

<sup>b</sup>Comparado con los pacientes sin TVNS.

Adaptado de Scirica et al<sup>71</sup>.

Aunque las medidas de prevención secundaria son cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, son frecuentes los enfermos que tras un SCA no mantienen hábitos de vida saludables<sup>64</sup> o no reciben el tratamiento farmacológico óptimo. En un registro estadounidense que analizó a más de 68.000 pacientes con enfermedad cardiovascular, 1/4 no recibía antiagregantes<sup>65</sup> y en el estudio canadiense ESP-CAD, sólo 1/3 de pacientes referidos para una coronariografía por angina recibía simultáneamente aspirina, estatinas e IECA<sup>66</sup>. En nuestro país, y según el registro MASCARA, un grupo de alto riesgo tras un SCA como los pacientes con enfermedad vascular periférica y/o cerebrovascular recibe un tratamiento al alta menos optimizado y menos prescripciones de bloqueadores beta y estatinas<sup>67</sup>.

Para mejorar estos resultados, es indispensable tomar conciencia del problema y realizar un trabajo continuo de control y mejora de la calidad asistencial en el que participen todos los profesionales involucrados en la atención al paciente. Se ha demostrado que la intensificación de la información recibida por los médicos de primaria permite incrementar hasta en un 50% el porcentaje de enfermos correctamente tratados<sup>66</sup>. La Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología ha desarrollado y recientemente ha puesto a disposición de todos los médicos españoles involucrados en el manejo de pacientes con SCA la base de datos RENACI, una herramienta disponible en internet ([www.renaci.es](http://www.renaci.es)) que incluye los principales parámetros clínicos y asistenciales y puede ser muy útil para el conocimiento y la mejora de la calidad asistencial en el SCA en nuestros hospitales.

### Intervenciones específicas

En consonancia con estudios previos, los resultados del ensayo clínico SEARCH mostraron que la administración de suplementos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en 12.064 supervivientes a un IAM no disminuyó la incidencia de eventos adversos cardiovasculares tras un seguimiento medio de casi 7 años, a pesar de reducir un 28% los valores de homocisteína<sup>68</sup>.

Este año se ha publicado un interesante trabajo<sup>69</sup>, resultado de la fusión de dos ensayos clínicos (REAL-LATE y ZEST-LATE), que aporta información relevante sobre la duración óptima de la doble antiagregación después del implante de un *stent* recubierto. Se aleatorizó a 2.701 pacientes que recibieron un *stent* recubierto y no presentaron eventos adversos durante el primer año a recibir aspirina sola (100-200 mg/día) o aspirina más clopidogrel (75 mg/día). Tras un seguimiento medio superior a 19 meses, la incidencia de muerte cardiovascular o infarto no mortal fue sorprendentemente baja y similar en ambos grupos (el 1,2 y el 1,8%; p = 0,18). Es más, hubo tendencia a mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves (muerte, infarto o ictus) en el grupo tratado con doble antiagregación (el 3,2 frente al 1,8%; p = 0,05). Dado el particular diseño del estudio, estos datos, aun siendo relevantes, deberán refrendarse en

ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y seguimiento más prolongado.

En un interesante trabajo, se analizó la relación entre el número de sesiones de rehabilitación realizadas después del infarto y el riesgo de complicaciones a los 4 años en 30.161 pacientes de 65 o más años<sup>70</sup>. El efecto beneficioso (reducción en la incidencia de muerte y reinfarto) de la rehabilitación aumentó con el número de sesiones (de forma lineal en el caso del reinfarto) y fue máximo con 36 o más sesiones.

### Prevención de la muerte súbita tras un IAM

Un análisis del estudio MERLIN-TIMI 36<sup>71</sup> ha aportado datos muy interesantes sobre la frecuencia y las variables asociadas a la muerte súbita tras un SCASEST. En 6.345 pacientes, la incidencia de muerte súbita al año fue del 2% y se concentró en los primeros 6 meses. En contraste con algunos estudios previos, las taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) fueron frecuentes en la fase aguda y se relacionaron con la probabilidad de muerte súbita a medio plazo (tabla 3). Sin embargo, sólo las TVNS ocurridas más de 48 h después del SCASEST se asociaron al riesgo de muerte súbita. Aunque esta información es relevante, es dudoso que vaya a traducirse en la recomendación de extender la monitorización electrocardiográfica más allá de 48 h en los pacientes con SCASEST, ya que por el momento no se deriva de estos resultados ningún cambio en la actitud terapéutica.

El desfibrilador automático implantable (DAI) mejora la supervivencia de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo tras un IAM. Este año, y reforzando evidencias previas, se ha vuelto a constatar que el implante de un DAI precozmente tras un IAM no reduce la mortalidad cardiovascular. En el estudio IRIS<sup>72</sup>, que incluyó a pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≤ 40% en los primeros 31 días tras un IAM con onda Q y TVNS o taquicardia sinusal al ingreso, la implantación de un DAI no modificó la mortalidad cardiovascular a medio plazo: tras 3 años de seguimiento, los pacientes portadores de DAI presentaron menos muertes súbitas, lo que se vio compensado por un incremento en la mortalidad por insuficiencia cardíaca. Probablemente las causas de muerte tras un infarto tengan una cronología característica que afecta al beneficio esperable del DAI. Así, en los primeros meses, la insuficiencia cardíaca parece ser la causa más frecuente de muerte, mientras que las arritmias ventriculares cobran importancia a partir de los 3-6 meses<sup>73</sup>.

Estos resultados enfatizan la necesidad de detectar nuevos predictores de muerte súbita que permitan seleccionar a los pacientes que más pueden beneficiarse del implante de un DAI tras un IAM, particularmente en aquellos con fracción de eyección (FE) > 35%, que suponen el grueso de la población en riesgo y actualmente quedan fuera de las indicaciones de prevención primaria. En relación con este aspecto, en una serie reciente de 3.276 pacientes supervivientes a un IAM, se identificó la diabetes mellitus tipo 2 como un marcador independiente de riesgo de muerte súbita, especialmente a partir de los

6 meses del infarto<sup>73</sup>. Tal fue el impacto de la diabetes en esta serie que los pacientes diabéticos con FE > 35% tuvieron prácticamente la misma incidencia de muerte súbita que los no diabéticos con disfunción ventricular moderada o grave (el 4,1 frente al 4,9%).

Finalmente, un estudio retrospectivo<sup>74</sup> ha puesto de manifiesto la utilidad de la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) para predecir el riesgo de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria y FE > 35%, independientemente de que fueran revascularizados o no. Este estudio ilustra lo improbable de estratificar eficientemente el riesgo de muerte súbita tras un IAM basándonos casi exclusivamente en la FEVI.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518-28.
- Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Sentí M, Jiménez-Conde J, Marrugat J, et al. Efecto aditivo de diferentes variantes genéticas en el riesgo de cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:925-33.
- Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA, Zwinderman AH, Kastelein JJ, Grobbee DE, et al. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1238-45.
- Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*. 2009;120:941-8.
- Künzli N, Jerrett M, García-Esteban R, Basagaña X, Beckermann B, Gilliland F, et al. Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults. *PLoS One*. 2010;5:e9096.
- O'Toole TE, Hellmann J, Wheat L, Haberzettl P, Lee J, Conklin DJ, et al. Episodic exposure to fine particulate air pollution decreases circulating levels of endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2010;107:200-3.
- Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Gómez-Martínez S, Veses A, Marcos A, Veiga OL. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes: estudio AFINOS. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:277-85.
- Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2010;121:1200-8.
- Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, Creager MA, Despres JP, Easton JD, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:517-23.
- Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
- The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1477-90 [Fe de errores en: *N Engl J Med*. 2010;362:1748].
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-8.
- Ong SB, Subrayan S, Lim SY, Yellon DM, Davidson SM, Hausenloy DJ. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation*. 2010;121:2012-22.
- Bøtker HE, Kharbada R, Schmidt MR, Bøttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:727-34.
- Barrabés JA, Inserte J, Mirabet M, Quiroga A, Hernandez V, Figueras J, et al. Antagonism of P2Y<sub>12</sub> or GPIIb/IIIa receptors reduces platelet-mediated myocardial injury after ischaemia and reperfusion in isolated rat hearts. *Thromb Haemost*. 2010;104:128-35.
- Sezer M, Cimen A, Aslanger E, Elitok A, Umman B, Bugra Z, et al. Effect of intracoronary streptokinase administered immediately after primary percutaneous coronary intervention on long-term left ventricular infarct size, volumes, and function. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1065-71.
- Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, Schaefer A, Stapel B, Hoch M, et al. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122:145-55.
- Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Rumiza E, Mainar L, López-Lereu MP, et al. Linfopenia post-reperfusion y obstrucción microvascular en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1109-17.
- Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303:1610-6.
- Layne-Carnicero A, Estornell-Erill J, Trigo-Bautista A, Valle-Muñoz A, Nadal-Barangé M, Romaguera-Torres R, et al. Valoración no invasiva de injertos aortocoronarios y coronarias nativas con tomografía computarizada de 64 detectores: comparación con la coronariografía invasiva. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:161-9.
- Chang SM, Nabi F, Xu J, Raza U, Mahmarian JJ. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:221-30.
- Cuberas-Borrós G, Aguadé-Bruix S, Boronat-de Ferrater M, Muxí-Pradas MA, Romero-Farina G, Castell-Conesa J, et al. Base de datos de normalidad de la SPECT de perfusión miocárdica en la población española. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:934-42.
- Laraudogoitia Zaldumbide E, Pérez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, Rumoroso Cuevas JR, Onaindía JJ, et al. Utilidad de la resonancia magnética cardíaca en el diagnóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo y coronarias normales. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:976-83.
- Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120:1390-400.
- Bellemain-Appaix A, Montalescot G, Silvain J, Barthélémy O, Beygui F, Collet JP, et al. Slow response to clopidogrel predicts low response. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:815-22.
- Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303:754-62.
- FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
- Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:321-41.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:60-76.
- Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1041-57.
- Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283-93.
- Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, et al. New P2Y<sub>12</sub> inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1542-51.
- Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1438-46.
- The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930-42.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-43.
- Fuster V. Fine-tuning therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:976-7.
- Ten Berg JM, Van 't Hof AW, Dill T, Heestermaas T, Van Werkum JW, Mosterd A, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2446-55.
- Zeymer U, Margenat E, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, et al. Randomized comparison of eptifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:463-9.
- Akerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svenblad B, et al. Eptifibatid is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:470-5.
- Unstable Angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Clinical Guideline 94. London: National Clinical Guidelines Centre at The Royal College of Physicians; 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG94>
- Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2118-24.
- Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538-47.



45. Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. Troponinas ultrasensibles en el dolor torácico y los síndromes coronarios agudos. ¿Un paso hacia delante? Rev Esp Cardiol. 2010;63:763-9.
46. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, De Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2435-45.
47. Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Rumiz E, Núñez E, et al. Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica. Rev Esp Cardiol. 2010;63:915-24.
48. Ruiz-Nodar JM, Cequier A, Lozano T, Fernández Vázquez F, Möller I, Abán S, et al. Impacto del tipo de hospital en el tratamiento y evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Rev Esp Cardiol. 2010;63:390-9.
49. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Westerhout CM, White HD, Todaro TG, Van de Werf F, et al. High incidence of TIMI flow 0 to I in patients with ST-elevation myocardial infarction without electrocardiographic lytic criteria. Am Heart J. 2009;158:1011-7.
50. Figueras J, Ferreira-González I, Rizzo M, Alcalde O, Barrabés JA, Domingo E, et al. Resolution of ST-segment depression: a new prognostic marker in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2010;31:573-81.
51. Vivas D, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín R, Fernández-Ortiz A, Bañuelos C, Escaned J, et al. Prognostic implications of bundle branch block in patients undergoing primary coronary angioplasty in the stent era. Am J Cardiol. 2010;105:1276-83.
52. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2010;31:50-8.
53. Jolicœur EM, O'Neill WW, Hellkamp A, Hamm CW, Holmes DR Jr, Al-Khalidi HR, et al. Transfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009;30:2575-83.
54. Bodí V, Husser O, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning: comparison at cardiac MR imaging. Radiology. 2010;255:755-63.
55. Bodí V, Sanchis J, Mainar L, Chorro FJ, Núñez J, Monmeneu JV, et al. Right ventricular involvement in anterior myocardial infarction: a translational approach. Cardiovasc Res. 2010;87:601-8.
56. Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR, Mogelvang R, Abildstrom SZ, Sørensen R, et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2009;54:2296-302.
57. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDSTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). J Am Coll Cardiol. 2010;55:102-10.
58. Estévez-Loureiro R, Calviño-Santos R, Vázquez JM, Barge-Caballero E, Salgado-Fernández J, Piñeiro M, et al. Seguridad y viabilidad del retorno precoz de pacientes transferidos para angioplastia primaria a sus centros de origen. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1356-64.
59. Barge-Caballero E, Vázquez-Rodríguez JM, Estévez-Loureiro R, Barge-Caballero G, Rodríguez-Vilela A, Calviño-Santos R, et al. Prevalencia, causas y pronóstico de las «falsas alarmas» al laboratorio de hemodinámica en pacientes con sospecha de infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2010;63:518-27.
60. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2009;120:2271-306.
61. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. Eur Heart J. 2009;30:2978-84.
62. Armiñán A, Gandía C, García-Verdugo JM, Lledó E, Trigueros C, Ruiz-Saurí A, et al. Mesenchymal stem cells provide better results than hematopoietic precursors for the treatment of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2244-53.
63. Gavira JJ, Nasarre E, Abizanda G, Pérez-Illarbe M, De Martino-Rodríguez A, García de Jalón JA, et al. Repeated implantation of skeletal myoblast in a swine model of chronic myocardial infarction. Eur Heart J. 2010;31:1013-21.
64. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121:750-8.
65. Cannon CP, Rhee KE, Califf RM, Boden WE, Hirsch AT, Alberts MJ, et al. Current use of aspirin and antithrombotic agents in the United States among outpatients with atherosclerotic disease (from the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). Am J Cardiol. 2010;105:445-52.
66. McAlister FA, Fradette M, Majumdar SR, Williams R, Graham M, McMeekin J, et al. The Enhancing Secondary Prevention in Coronary Artery Disease trial. CMAJ. 2009;181:897-904.
67. Ferreira-González I, Permanyer Miralda G, Heras M, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, et al. Pronóstico y manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad polivascular. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1012-21.
68. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. JAMA. 2010;303:2486-94.
69. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2010;362:1374-82.
70. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. Circulation. 2010;121:63-70.
71. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Spinar J, Wang W, et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations 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. 2010;122:455-62.
72. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;361:1427-36.
73. Juntila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. Heart Rhythm. 2010;7:1396-403.
74. Piccini JP, Starr AZ, Horton JR, Shaw LK, Lee KL, Al-Khatib SM, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary disease and left ventricular ejection fraction >35%. J Am Coll Cardiol. 2010;56:206-14.