

Fundamentos del tratamiento farmacológico actual de la cardiopatía isquémica

Rut Andrea, Neus Bellera, Pablo Loma-Osorio y Magda Heras

Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

El tratamiento de la cardiopatía isquémica ha avanzado en paralelo al conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. La demostración de la trombosis coronaria como causa inmediata del infarto agudo de miocardio, el papel de la activación de la angiotensina en el remodelado miocárdico, la importancia del sistema adrenérgico en la función ventricular y el valor del control de las concentraciones de colesterol han sido los cuatro pilares fundamentales sobre los que se han desarrollado las estrategias terapéuticas que utilizamos en la actualidad. En este artículo se revisan brevemente los fármacos anti-trombóticos, los bloqueadores beta, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y las estatinas.

Palabras clave: *Inhibidores agregación plaquetaria. Anticoagulantes. Inhibidores angiotensina. Bloqueadores beta. Estatinas.*

Current Foundations of the Pharmacological Treatment of Ischemic Heart Disease

The treatment of ischemic heart disease has advanced in parallel with increasing knowledge of the pathophysiological causes of the disease. The therapeutic strategies we use today rest on four central pillars: demonstration of coronary thrombosis as the immediate cause of acute myocardial infarction, the influence of the renin-angiotensin-aldosterone system on ventricular remodeling, the significance of the adrenergic system for ventricular function, and the prognostic value of reducing the cholesterol level. This article contains a brief review of antithrombotic drugs, beta-blockers, drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone system, and statins.

Key words: *Platelet aggregation inhibitors. Anticoagulants. Angiotensin inhibitors. Beta-blockers. Statins.*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la cardiopatía isquémica (CI) ha evolucionado rápidamente y de forma paralela al conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. En la década de los ochenta, la demostración del papel fundamental de la trombosis coronaria como desencadenante del infarto agudo de miocardio (IAM) propició los estudios con aspirina, heparina y más adelante el desarrollo de nuevos fármacos inhibidores directos de la trombina, las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores del factor Xa.

Simultáneamente, los bloqueadores beta (BB) que habían sido estudiados en prevención secundaria han sido reevaluados en la fase aguda del infarto, y más re-

cientemente, en subgrupos de pacientes con fracción de eyección reducida.

Otra línea de fármacos que ha contribuido a mejorar el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica es la constituida por los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y los inhibidores de la aldosterona; al intervenir en la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona previenen el remodelado ventricular, conservan la fracción de eyección y, en definitiva, reducen la mortalidad. Además, en la última década las estatinas han demostrado también su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria; el beneficio es proporcional a la reducción de las concentraciones de colesterol y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), aunque la contribución del efecto antiinflamatorio en esta mejoría está todavía en fase de investigación.

En este artículo se describen brevemente los fundamentos del tratamiento de la cardiopatía isquémica y su utilidad en los síndromes coronarios agudos y en la

Correspondencia: Dra. M. Heras.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mheras@clinic.ub.es

TABLA 1. Recomendaciones de uso de fármacos según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología

Indicación		
Indicación ESC	Recomendación	Nivel de evidencia
<i>Aspirina</i>		
SCASEST	I	A
SCACEST	I	A
CI crónica estable	I	A
<i>Clopidogrel</i>		
SCASEST	I	B
SCACEST	^a	
CI crónica estable (ICP planeado)	I	C
<i>Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa</i>		
SCASEST (alto riesgo)	I	C
SCASEST		
– Abciximab: previo a ICP	IIa	A
CI crónica estable (ICP planeado con lesión severa)	IIa	C
<i>Heparinas</i>		
SCASEST		
– HNF	I	B
– HBPM	I	A
SCACEST	^b	
– ACTP primaria	I	C
<i>Anticoagulantes orales</i>		
CI crónica estable	IIa	B
<i>Estatinas</i>		
SCA	I	A
Prevención secundaria	I	A
<i>Bloqueadores beta</i>		
SCASEST (control isquemia, reducción de re-IAM y prevención secundaria)	I	A
SCACEST		
– Fase aguda vía oral	I	A
– Fase aguda vía intravenosa	IIb	A
– Prevención secundaria	I	A
CI crónica estable		
– IAM previo	I	A
– Sin IAM previo (mejoría supervivencia)	I	C
– Reducir re-IAM	I	B
– Controlar isquemia	I	A
<i>Antagonistas del calcio</i>		
SCASEST		
– Angina vasoespástica	I	A
– Alivio sintomático en pacientes que reciben BB o en los que están contraindicados	II	B
SCACEST		
– Fase aguda IAM	III	B
– Prevención secundaria (FVI preservada y contraindicación para BB)	IIb	B
CI crónica estable	^c	

TABLA 1. (Continuación)

Indicación ESC	Recomendación	Nivel de evidencia
<i>IECA</i>		
SCACEST		
– Fase aguda IAM: localización anterior, IC, FEVI < 40%	I	A
– Fase aguda cualquier IAM	IIa	A
– Fase crónica localización anterior, IC, FEVI < 40%	I	A
<i>ARA-II</i>		
SCACEST		
– Fase aguda IAM: localización anterior, IC, FEVI < 40%. IECA contraindicados	I	B
– Fase crónica localización anterior, IC, FEVI < 40%	I	B
<i>Eplerenona</i>		
Durante el ingreso y a largo plazo tras IAM que a pesar de IECA sigue con semiología de IC o FEVI ≤ 40%, con creatinina < 2,5 mg/dl en varones y ≤ 2 mg/dl en mujeres y K < 5 mEq/l		
	I	B

ESC: Sociedad Europea de Cardiología; SCASES: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; CI: cardiopatía isquémica; ICP: intervencionsimo coronario percutáneo; HNF: heparinas no fraccionadas; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

^a Sin recomendación formal. El ensayo CLARITY ha demostrado su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares.

^b Las guías de la ESC recomiendan, sin especificar el nivel de evidencia, utilizar heparina en todos los pacientes con SCACEST.

^c Se recomienda su uso en la agina vasoespástica y en pacientes con contraindicación para bloqueadores beta.

(Tomada de Bertrand et al⁹², Van de Verf et al⁹⁴ y Julian et al⁶⁸.)

CI crónica. En la tabla 1 se exponen las recomendaciones de los fármacos según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.

ANTIAGREGANTES

Aspirina

Mecanismo de acción

Impide la agregación plaquetaria mediante la inhibición irreversible de la COX-1 por acetilación de la enzima bloqueando la conversión de ácido araquidónico en tromboxano A2 (protrombótico). Entre los efectos adversos destacan los gastrointestinales, que se reducen con la administración de protección entérica, y sus contraindicaciones absolutas son alergia al ácido acetilsalicílico (AAS), la úlcera péptica activa y el sangrado activo.

Indicaciones

Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). Debe ser administrada tan

pronto como sea posible a todos los pacientes, salvo contraindicaciones, y continuar su administración indefinidamente. El estudio ISIS-2¹ demostró que el AAS reduce la mortalidad global en el IAM en un 23%. Ningún ensayo clínico ha comparado directamente la eficacia de diferentes dosis de AAS. En un metaanálisis que incluye estudios con diferentes dosis de AAS se sugiere una eficacia similar con 75-325 mg/día², pero se prefiere utilizar 75-162 mg porque un análisis del estudio CURE³ sobre la angina inestable sugirió un incremento de los eventos hemorrágicos dependiente de la dosis.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). El AAS reduce el riesgo de muerte o infarto, por lo que debe ser administrado tan pronto como sea posible a todos los pacientes⁴.

Cardiopatía isquémica crónica estable. El uso de AAS en 3.000 pacientes con angina estable se asoció con una reducción del riesgo relativo de eventos adversos cardiovasculares del 33%⁵; por ello, debe administrarse sistemáticamente en todos los enfermos con CI crónica estable.

Tienopiridinas: clopidogrel

Mecanismo de acción

Es un antagonista no competitivo e irreversible del receptor plaquetario P2Y para el ADP e impide la activación de las glucoproteínas IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) y, por tanto, la agregación plaquetaria. La dosis de carga es de 300 mg y la de mantenimiento de 75 mg/24 h. Sus contraindicaciones principales son sangrado activo, embarazo y lactancia.

Indicaciones

SCACEST. Debe ser administrado de forma precoz en todos los pacientes en presencia de contraindicaciones para tomar AAS. Recientemente, su asociación con AAS ha demostrado ser superior al uso de AAS en la fase aguda del SCACEST⁶ en pacientes que fueron tratados con fibrinolíticos.

SCASEST. Ha demostrado su eficacia como coadyuvante de la AAS. El estudio CURE³ mostró que la asociación de clopidogrel y AAS produce una reducción altamente significativa en la incidencia de muerte, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) isquémico al final del seguimiento, reducción ya evidente a los 30 días e incluso en las primeras 24 h. El beneficio se observó en los diferentes subgrupos de riesgo alto, intermedio y bajo. En el grupo de clopidogrel se detectó un exceso pequeño, aunque significativo, de hemorragias mayores no vitales.

TABLA 2. Fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Molécula	Estructura	Semivida
Abciximab	Anticuerpo monoclonal	Larga
Eptifibatida	Péptido mimético para la porción RGD	Corta
Tirofiban	Péptido específico para la secuencia KGD	Corta

Cardiopatía isquémica crónica estable. Se debe administrar indefinidamente si hay contraindicaciones para AAS. En el estudio CAPRIE se demostró su eficacia en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis sintomática definida por ACV isquémico, IAM o arteriopatía periférica⁷. Para la prevención de la trombosis del *stent* coronario se inicia el clopidogrel antes de su implantación. Si se implanta un *stent* convencional debe administrarse durante 1 mes y si es liberador de fármaco (sirolimus/paclitaxel), durante 12 meses⁸. Si el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente durante el tratamiento con clopidogrel, éste debe interrumpirse al menos 5 días antes y preferiblemente 7, a menos que la intervención sea urgente.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Mecanismo de acción

Se unen al receptor plaquetario conocido como Gp IIb/IIIa impidiendo la unión del fibrinógeno y, por tanto, la agregación plaquetaria. Actúan en el punto final común de todas las vías de agregación plaquetaria. Se dispone de tres fármacos, que se detallan en la tabla 2.

Sus principales efectos adversos son las hemorragias, la trombocitopenia y los estados protrombóticos, por lo que sus contraindicaciones son: sangrado activo, cirugía o traumatismo reciente, insuficiencia hepática o renal severa, trombopenia, embarazo y lactancia.

Indicaciones

SCACEST. Aumentan la tasa de permeabilidad coronaria y previenen eventos cardiovasculares en la angioplastia primaria, por lo que deben iniciarse su administración tan pronto como sea posible, antes del intervencionismo⁹⁻¹¹.

SCASEST. Múltiples ensayos clínicos han evaluado el beneficio de estos fármacos¹²⁻¹⁶. El beneficio se ha demostrado con tirofiban y eptifibatida y se concentra fundamentalmente en los pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y, en menor grado, en los subgrupos de alto riesgo que no reciben

ICP. Ello sugiere una protección frente al daño miocárdico y frente a los eventos cardiovasculares asociados a la intervención.

ANTICOAGULANTES

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

Mecanismo de acción

Actúan sobre la antitrombina III induciendo un cambio conformacional que acelera hasta 1.000 veces la interacción con la trombina o el factor Xa, inactivando ambas sustancias en proporciones similares en el caso de la heparina no fraccionada (HNF) y con mayor efecto sobre el factor Xa en el caso de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Estimulan la secreción endotelial de inhibidor del factor tisular. Su efecto adverso más importante es la trombocitopenia inducida por heparina, más frecuente con HNF (3%). Las HBPM deben administrarse a mitad de dosis en pacientes ancianos y en los que presentan insuficiencia renal leve-moderada, y están contraindicadas en la insuficiencia renal grave.

Indicaciones

SCACEST. Pacientes que no reciben terapia de reperfusión: pueden usarse indistintamente ambas heparinas; se recomienda emplearlas al menos 48 h y prolongar la infusión si el paciente está en reposo, hasta la movilización. En caso de fibrinólisis, los fibrinolíticos no selectivos son anticoagulantes por sí mismos ya que producen una reducción sistémica de factores de coagulación, sin que la heparina aporte beneficios sobre la mortalidad ni claros beneficios sobre otras variables (resolución del segmento ST, tasa de reperfusión coronaria, re-IAM)¹⁷⁻¹⁹. Por el contrario, los agentes fibrinolispecíficos no sólo no producen dicho efecto, sino que incrementan la actividad procoagulante de la trombina y es necesario asociar agentes anticoagulantes. El estudio ASSENT-3²⁰ comparó TNK más HNF frente a TNK más enoxaparina y mostró una reducción del re-IAM o el reingreso por isquemia recurrente cuando se utilizaba enoxaparina, asociándose con un incremento no significativo de hemorragias no cerebrales. Sin embargo, en pacientes con más de 75 años, la tasa de hemorragias mayores fue del 7,2% con enoxaparina frente al 4,15% con HNF. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos del estudio. Al año de seguimiento no se hallaron diferencias entre ambos grupos en el objetivo combinado. El estudio ASSENT-3 PLUS²¹ mostró un exceso de eventos hemorrágicos al utilizar TNK más enoxaparina en pacientes mayores de 75 años. El estudio EXTRACT-TIMI-25 (en curso actualmente) evalúa la enoxaparina frente a las HNF en

pacientes que reciben terapia fibrinolítica, y aportará información sobre la eficacia y la seguridad de dosis reducidas de enoxaparina en ancianos.

SCASEST. Algunos estudios^{22,23} compararon el tratamiento con HNF y HBPM sin encontrar diferencias significativas entre ambos tratamientos, tanto durante la fase aguda como a largo plazo. Sin embargo, cuando se analiza la recurrencia de angina además de la incidencia de muerte o IAM se observa que el tratamiento con enoxaparina utilizada en los estudios ESSENCE y TIMI-11B²³ proporcionó un beneficio significativo respecto al tratamiento con HNF (reducción absoluta de eventos del 3%).

Bivalirudina

Mecanismo de acción

Su efecto anticoagulante se debe a la inhibición de la trombina circulante y también la ligada a la fibrina.

Indicaciones

SCACEST. Puede considerarse una alternativa útil a la heparina en pacientes fibrinolisados con estreptocinasa, que precisan anticoagulación y presentan el antecedente de trombocitopenia inducida por heparina²⁴.

SCASEST. Puede utilizarse en pacientes que van a recibir un ICP.

Fondaparinux

Mecanismo de acción

Es un pentasacárido sintético que se une a la antitrombina III induciendo un cambio conformacional que incrementa la actividad anti-Xa de la antitrombina III, lo que resulta en una inhibición dosis dependiente del factor Xa.

Estudios

Se ha probado en dos estudios de fase tres, OASIS 5 en SCASEST y OASIS 6 en SCACEST, cuyos resultados serán comunicados en breve.

BLOQUEADORES BETA

Mecanismo de acción

Los BB ejercen su acción al unirse selectiva, reversible y competitivamente a los receptores β -adrenérgicos, antagonizando la acción de las catecolaminas sobre éstos en diferentes órganos. Así, su acción se encuentra determinada por el tipo de receptor sobre el

que actúan (β_1 o β_2), su concentración y el tono simpático. Sus principales efectos adversos son las bradiarritmias y la broncoconstricción.

Clasificación

Los BB pueden clasificarse, en función de su farmacocinética, en hidrofílicos (eliminación renal, vida media más larga, menos interacciones, no atraviesan la barrera hematoencefálica), lipofílicos (biodisponibilidad oral baja, vida media corta, eliminación hepática, atraviesan la barrera hematoencefálica) o mixtos. Desde el punto de vista farmacodinámico, pueden clasificarse en selectivos cuando tienen más afinidad por los receptores β_1 («cardioselectivos») o en no selectivos. Dicha selectividad desaparece con dosis altas. Además, algunos BB tienen propiedades agonistas («actividad simpaticomimética intrínseca»), menos bradicardizantes. Otros BB ejercen un bloqueo α -adrenérgico asociado, por lo que tienen acción vasodilatadora periférica (tabla 3).

Indicaciones

SCACEST. Todos los pacientes sin contraindicaciones deberían recibir BB durante la fase aguda del IAM. Estudios ya clásicos de la era pretrombolítica, como el ISIS-I²⁵ y un metaanálisis que incluyó 28 ensayos clínicos, mostraron una reducción de la mortalidad a corto plazo equivalente a 7 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados²⁶. En la era trombolítica, estudios como el TIMI II²⁷ y el GUSTO-I¹⁹ demostraron una reducción significativa del compuesto de muerte y reinfarto a corto plazo. En el contexto de la angioplastia primaria, el estudio PAMI²⁸ y el estudio CADILLAC⁹ han mostrado también una reducción de la mortalidad derivada del uso de BB. Desde el punto de vista de la prevención secundaria, el tratamiento con BB mejora la supervivencia en un 20-25%, como ponen de manifiesto múltiples estudios a corto plazo con más de 35.000 pacientes²⁹. Aportan un beneficio suplementario a otros fármacos de prevención secun-

daria, con una reducción de 1,2 muertes por cada 100 pacientes y año³⁰. Todos los pacientes sin contraindicaciones deben recibir tratamiento con BB indefinidamente³¹.

SCASEST. Pese a la relativa escasez de ensayos clínicos en pacientes con angina inestable-IAM sin onda Q³², un análisis retrospectivo del Cooperative Cardiovascular Project con 2.894 pacientes mostró una disminución del riesgo relativo de muerte en pacientes con IAM sin onda Q³³. En otro metaanálisis se demostró una reducción del 13% en la progresión a IAM³⁴. No hay evidencia de que un BB sea superior a otro para esta indicación.

Cardiopatía isquémica crónica. Los BB son fármacos muy efectivos para el control de la isquemia de estrés y para mejorar la capacidad de esfuerzo. Datos derivados de un metaanálisis que reunió pacientes con infarto y angina (The Betablocker Pooling Project)³⁵ mostraron una importante reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con BB. Los estudios TIBET³⁶ y AP-SIS³⁷ no mostraron diferencias en el pronóstico de los pacientes con angina estable sin infarto previo tratados con BB respecto de los tratados con antagonistas del calcio; no obstante, el estudio IMAGE³⁸ mostró superioridad del metoprolol respecto al nifedipino para el control de la isquemia inducida por ejercicio en este subgrupo de pacientes. Los pacientes con IAM previo y cardiopatía isquémica estable deben ser tratados crónicamente con BB. En pacientes sin historia de IAM son fármacos de elección si coexiste hipertensión arterial (HTA) o disfunción del ventrículo izquierdo (VI).

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO

Mecanismo de acción

Los antagonistas de los canales del calcio (ACC) son fármacos que ejercen su acción interfiriendo en la entrada de calcio al interior de las células, al bloquear

TABLA 3. Características de los diferentes bloqueadores beta

Bloqueador beta	Selección β_1	Liposolubilidad	Otras características	Dosis media diaria
Atenolol	Sí	Baja	Semivida larga	25-100 mg
Bisoprolol	Sí	Moderada	Sólo vía oral	2.5-10 mg
Carvedilol	No	Moderada	Bloqueador alfa	3.125-50 mg
Esmolol	Sí	Baja	Semivida corta, intravenoso	100 μ g/kg/min
Labetalol	No	Alta	Bloqueador alfa/ASI	200-800 mg
Metoprolol	Sí	Alta	Oral/intravenoso 50-100 mg	
Pindolol	No	Alta	ASI	10-40 mg
Propranolol	No	Alta	AEM	40-180 mg
Sotalol	No	Baja	AA-III	5-40 mg

AA-III: antiarrítmico grupo III; AEM: actividad estabilizadora de membrana; ASI: actividad simpático-mimética intrínseca.

los canales de calcio voltaje dependientes tipo L. Sus principales sitios de acción en el sistema cardiovascular son las células del músculo liso vascular, los miocitos cardíacos y el tejido específico de conducción.

Clasificación

Como clase farmacológica, los AC pueden dividirse en dos categorías: dihidropiridinas (DHP) (tipo nifedipino), de acción predominantemente vasodilatadora, y las no dihidropiridinas (verapamilo y diltiazem), con una acción fundamentalmente cronotrópica e inotrópica negativa. De las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas para conseguir DHP más específicas del tejido vascular y con mayor vida media se obtuvieron las llamadas DHP de segunda generación (tabla 4).

Indicaciones

Los ACC son fármacos de segunda línea en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Sus principales indicaciones incluyen a los pacientes con una reserva vasodilatadora arteriolar alterada (angina microvascular), en los que el componente vasospástico desempeña un papel determinante (angina variante) y en ciertos casos en los que hay contraindicación para el tratamiento BB.

SCACEST. El uso de nifedipino, verapamilo y diltiazem no ha mostrado beneficios en términos de tamaño del IAM, control sintomático o mortalidad. Un meta-análisis de ACC en la fase aguda del infarto mostró una tendencia desfavorable en términos de mortalidad³⁹. En el caso de la prevención secundaria, la evidencia disponible es poca comparada con la de los BB. De la era pretrombolítica, hay cierta evidencia de que verapamil y diltiazem podrían reducir el reinfarcto⁴⁰. En la era posttrombolítica, un estudio en el que se aleatorizó a 874 pacientes post-IAM sin insuficiencia cardíaca para recibir diltiazem mostró una reducción en el número de intervencionismos coronarios durante el seguimiento⁴¹. El uso de verapamil y diltiazem en esta

indicación podría ser razonable en presencia de contraindicación para BB y una función ventricular preservada.

SCASEST. Hay múltiples ensayos clínicos que demuestran una eficacia comparable entre ACC y BB⁴² para el control sintomático. El estudio HINT⁴³ comparó de forma aleatorizada nifedipino con metoprolol. A pesar de no obtener diferencias significativas, se observó una tendencia en el grupo de nifedipino a presentar mayores tasas de angina y re-IAM. En un meta-análisis sobre la angina inestable, los ACC no pudieron prevenir el reinfarcto o reducir la mortalidad⁴⁴. Análisis procedentes de estudios observacionales mostraron un exceso de mortalidad dosis dependiente en pacientes con enfermedad coronaria tratados con nifedipino³⁹. Los ACC son el tratamiento de elección de la angina vasoespástica, solos o en asociación con nitratos. Su empleo en el SCASEST puede ser útil para el alivio sintomático en pacientes que reciben nitratos y BB, o en los que están contraindicados los BB³².

Cardiopatía isquémica crónica. Tanto las DHP como los agentes no DHP han sido efectivos para el control de las crisis de angina y la mejora del tiempo de ejercicio hasta la isquemia⁴⁵. Aunque estudios iniciales mostraron un exceso de mortalidad en el tratamiento de la angina de pecho con nifedipino de acción corta⁴⁶, no hay evidencia para generalizar dichos hallazgos a las preparaciones de acción prolongada o las DHP de segunda generación.

TRIMETAZIDINA

Mecanismo de acción

La trimetazidina es un fármaco antianginoso «no hemodinámico». Su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero interviene optimizando el metabolismo energético de la célula isquémica a través de un intercambio metabólico (*switch* metabólico) entre la

TABLA 4. Características de los diferentes antagonistas del calcio

Antagonista del calcio	Tipo	Farmacocinética	Efectos adversos	Dosis
Verapamilo	Fenilalquilamina	Semivida 8 h 75% eliminación renal. ↑ Unión a proteínas	Cefalea, sofocos, estreñimiento, IC	80-120 mg/8 h
Diltiazem	Benzotiazepina	Semivida 6 h ↑ unión a proteínas. 65% eliminación hepática	Cefalea, BAV, IC, exantema, 5% edemas	60-120 mg/8 h
Nifedipino	DHP primera generación	Semivida 3 h	Angina por taquicardia refleja, hipotensión brusca	20-40 mg/24 h
Amlodipino	DHP segunda generación	Semivida 35 h. Metabolismo hepático lento	Edema 30%. Rubor facial, palpitaciones	5-10 mg/24 h
Nifedipino retard	DHP segunda generación	Semivida 24 h. Metabolismo hepático completo	Cefalea, edemas, palpitaciones	30-90 mg/24 h

BAV: bloqueo auriculoventricular; DHP: dihidropiridinas; IC: insuficiencia cardíaca.

oxidación de ácidos grasos y la oxidación de glucosa. El efecto directo antiisquémico de la trimetazidina es observado en dosis que no inducen ninguna variación hemodinámica significativa. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la trimetazidina administrada en monoterapia⁴⁷ no es inferior a los BB o ACC para el control de las crisis de angina⁴⁸. También ha mostrado resultados favorables en asociación con diltiazem⁴⁹.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA

Mecanismo de acción

Los IECA impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II, reducen la secreción de aldosterona e inhiben la inactivación de bradisininas. Afectan tanto a los vasos de resistencia como a los de capacitancia, y reducen tanto la precarga como la poscarga. Inhiben también la aterosclerosis, el remodelado de la pared ventricular y vascular, reducen el riesgo de muerte súbita postinfarto, y previenen la aparición de nefropatía diabética. El efecto secundario más frecuente es la hipotensión, el más característico la tos seca y la disminución de la sensibilidad al gusto. Menos frecuentes son las erupciones cutáneas y el angioedema.

Indicaciones

SCACEST. Después de los estudios SAVE⁵⁰, AIRE⁵¹ y TRACE⁵² se recomienda su administración a partir del tercer día y entre 1 y 4 años, en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 40%, localización anterior del infarto y semiología de IC congestiva. La administración del fármaco en las primeras 24-36 h y durante 4-6 semanas en pacientes con IAM, independientemente de la función ventricular, está avalada por los estudios CONSENSUS-II⁵³, GISSI-3⁵⁴, SMILE⁵⁵, ISIS-4⁵⁶, CCS-1⁵⁷. Todos ellos, excepto el estudio CONSENSUS-II⁵³, obtuvieron resultados positivos en cuanto a la reducción de la mortalidad y de la morbilidad cardiovascular; además, previnieron la aparición de IC, nuevos eventos isquémicos y la necesidad de revascularización coronaria.

Cardiopatía isquémica crónica. No tienen efecto antianginoso, pero sí reducen los eventos isquémicos y la necesidad de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria establecida, como demuestran los estudios HOPE⁵⁸ y EUROPA⁵⁹.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Mecanismo de acción

Bloquean de forma selectiva el receptor AT1 de la angiotensina II, produciendo el mismo efecto que los

IECA aunque haya un aumento de la concentración de angiotensina II. No actúan en el ámbito de las bradisininas y promueven un aumento del filtrado glomerular por vasodilatación, tanto de las arteriolas aferentes como de las eferentes.

Indicaciones

Las indicaciones son superponibles a las expuestas en los IECA cuando hay disfunción ventricular izquierda o IC en la fase aguda del IAM. Los estudios, OPTIMAAL⁶⁰ y VALIANT⁶¹ analizaron el uso de losartán y valsartán en pacientes con IAM y disfunción ventricular izquierda. Como primera opción debe mantenerse el IECA, y sustituirlo por un ARA-II cuando el primero no pueda ser administrado. Solamente deben mantenerse a largo plazo si persisten los signos de IC o una fracción de eyección < 40%.

EPLERENONA

Mecanismo de acción

La eplerenona es un fármaco antagonista selectivo del receptor de la aldosterona. Inhibe la retención de sodio y la excreción de potasio y magnesio en el riñón e impide la progresión de enfermedad renal. En el ámbito vascular favorece la síntesis de óxido nítrico, lo que contrarresta la disfunción endotelial. Evita la hipertrofia ventricular cardíaca, el depósito de colágeno y el remodelado, disminuyendo así el riesgo de arritmias. No posee los efectos adversos de la espironolactona. Los efectos secundarios más importantes son la hiperpotasemia y la hipotensión.

Indicaciones

Está indicada su asociación con los IECA en pacientes con disfunción ventricular post-IAM e IC o diabetes mellitus (DM), en ausencia de insuficiencia renal significativa o hiperpotasemia, tal y como demostró el estudio EPHEBUS⁶².

ESTATINAS

Mecanismo de acción

Las estatinas son fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con lo que reducen la síntesis de colesterol y aumentan los receptores de LDL y el catabolismo de LDL. También inhiben la proliferación de fibroblastos, factores proinflamatorios y protrombóticos, mejoran la función endotelial y la síntesis de óxido nítrico. Su principal efecto adverso es la miopatía con rabdomiólisis y fallo renal secundario.

Indicaciones

SCASEST y *SCACEST*. Están indicados de manera temprana, en las primeras 24 h tras el evento y a altas dosis, por su beneficio en la disminución de la mortalidad y en la aparición de nuevos eventos⁶³⁻⁶⁵.

Cardiopatía isquémica crónica. Deben mantenerse de manera indefinida, principalmente en pacientes con un cLDL > 100 mg/dl⁶⁶⁻⁶⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-60.
2. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. Fe de erratas en: *BMJ*. 2002;324:141.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502. Fe de erratas en: *N Engl J Med*. 2001;345:1716 y *N Engl J Med*. 2001;345:1506.
4. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*. 2001; 119:228S-52.
5. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1991;114: 835-9.
6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
8. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-9.
9. Stone GW, Grines CL, Cox DA, García E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346: 957-66.
10. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al; ADMIRAL Investigators. Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long-term follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895-903.
11. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1879-85.
12. Simoons ML. The Gusto IV-ACS investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
13. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation*. 1998;97:2386-95.
14. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97.
15. A Comparison of Aspirin plus Tirofiban with Aspirin plus Heparin for Unstable Angina. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338:1498-505.
16. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
17. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992;339:753-70.
18. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990;336:65-71.
19. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
20. Assessment of Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13.
21. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3 PLUS) randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135-42.
22. Klein W, Buchwald A, Hillis ES, Monrad S, Sanz G, Graham AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation*. 1997; 96:61-8.
23. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premeureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*. 1999;100:1602-8.
24. White H. Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358:1855-63.
25. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;II:57-66.
26. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
27. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred betablockade follo-

- wing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB study. *Circulation*. 1991;83:422-37.
28. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation*. 2003;108:1237-6.
 29. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338:489-97.
 30. Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomised trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA*. 1988;260:2259-63.
 31. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens*. 1993;11:S61-73.
 32. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
 33. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
 34. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
 35. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.
 36. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:104-12.
 37. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. angina prognosis study in Stockholm. *Cardiologia*. 1995;40:S301.
 38. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:311-6.
 39. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67:1295-7.
 40. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghide M, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multi-center trial. *N Engl J Med*. 1986;315:423.
 41. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis. *Lancet*. 2000;355:1751-6.
 42. Smith NLRG, Reiberge GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1305-11.
 43. Lubsen JTT, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:18A-25.
 44. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299:1187-92.
 45. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med*. 1982;307:1618-27.
 46. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92:1326-31.
 47. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:279-88.
 48. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, Viena P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double blind cross over study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4:853-60.
 49. Levy S and the group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;76:B12-6.
 50. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
 51. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
 52. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the ACE inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. TRACE Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
 53. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the CONSENSUS II. *N Engl J Med*. 1992;327:678-84.
 54. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343:1115-22.
 55. Ambrosini E, Borghi C, Magnani B. The effect of the ACE inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332:80-5.
 56. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345:669-85.
 57. CCS-1 Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,062 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110:834-8.
 58. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
 59. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
 60. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on

- mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360:752-60.
61. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
 62. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiadu M, Aschermann M, et al; EPHESES Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
 63. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
 64. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olserson AG, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004;110:1406-12.
 65. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
 66. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
 67. Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Brown L, Rouleau JL, Hartley LH, et al. Cholesterol and recurrent events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J Cardiol*. 1995;76:C98-106.
 68. Julian DG, Bertrand ME, Hjalmarson A, Fox K, Simoons L, Ceremuzynski L, et al. Guidelines for management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1997;18:394-413.