

Temas de actualidad en cardiología 2011

Actualización en cardiopatía isquémica

Antonio Fernández-Ortiz^{a,*}, Javier Jiménez-Candil^b, Vicente Bodí^c y José A. Barrabés^d

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Infarto de miocardio

Fisiopatología

Prevención

RESUMEN

Este artículo revisa los principales avances publicados durante el año 2011 sobre fisiopatología, prevención, pronóstico y tratamiento en la cardiopatía isquémica crónica y los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del ST, así como las últimas recomendaciones de práctica clínica.

Update on Ischemic Heart Disease

ABSTRACT

This article contains a review of the main developments reported in 2011 on the pathophysiology, prevention, prognosis and treatment of chronic coronary artery disease and acute coronary syndrome, with or without ST-segment elevation. It also discusses the recommendations of the latest clinical practice guidelines.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Myocardial infarction

Pathophysiology

Prevention

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Factores de riesgo, progresión e inestabilización de la aterosclerosis

En el último año, se han producido importantes avances en el conocimiento de factores que contribuyen al desarrollo y las complicaciones de la enfermedad coronaria. Un trabajo realizado a partir de datos de 36 estudios epidemiológicos muestra la importancia relativa de diferentes factores ambientales en el desencadenamiento del infarto agudo de miocardio (IAM)¹. Para un individuo, el factor de mayor riesgo es el consumo de cocaína seguido de una comida pesada, el consumo de marihuana, las emociones y el ejercicio físico. A escala poblacional, los factores ambientales de mayor riesgo son la exposición al tráfico, el ejercicio, el consumo de alcohol o café y el aumento de partículas contaminantes en el aire (fig. 1). En nuestro medio, dos estudios recientes han destacado una prevalencia relativamente alta de consumo de cocaína en pacientes atendidos por dolor torácico en nuestros hospitales y la asociación de este hábito con el diagnóstico de IAM y con un pronóstico peor^{2,3}. Por otro lado, trabajos recientes de genoma completo han permitido identificar nuevos genes asociados a la cardiopatía isquémica^{4,5}.

Con la idea de perfeccionar la capacidad de predecir el riesgo cardiovascular en nuestro medio, se ha validado la función REGICOR adaptada de la original de Framingham para la estimación del riesgo

cardiovascular a 10 años⁶, y se ha demostrado que un índice tobillo-brazo disminuido reclasifica como de alto riesgo a una proporción significativa de individuos con respecto a las funciones de riesgo clásicas⁷. También se han hecho esfuerzos importantes en la descripción de la prevalencia y el control actual de los factores de riesgo en nuestro país^{8,9}.

Se han publicado los resultados del estudio PROSPECT¹⁰, que valoró con ecografía intravascular e histología virtual el árbol coronario en 697 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados con intervención coronaria percutánea (ICP) en la lesión causal y seguidos durante una mediana de 3,4 años. Casi la mitad de los eventos recurrentes se debieron a complicaciones en lesiones distintas de la causal, la mayoría de ellas ligeras en la evaluación angiográfica inicial. Los predictores de complicaciones en estas placas fueron una carga de placa $\geq 70\%$, un área luminal mínima $\leq 4,0 \text{ mm}^2$ y una clasificación de la placa como fibroateroma con cápsula fina.

Respecto a las estrategias antiaterogénicas, un metaanálisis de 26 ensayos clínicos demostró que, cuanto mayor es la reducción del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), menor es la incidencia de infarto, revascularización e ictus, subrayando la superioridad de los regímenes hipolipemiantes agresivos en prevención cardiovascular¹¹. Otro estudio mostró una asociación inversa entre la capacidad de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de aceptar colesterol de los macrófagos y la presencia de aterosclerosis, lo que indicaría que el efecto antiaterogénico de las HDL puede no depender

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: afernandez.hcsc@salud.madrid.org (A. Fernández-Ortiz).

Abreviaturas

GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
ICP: intervención coronaria percutánea.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

sólo de su concentración sanguínea, sino también de su funcionalidad¹². Estos aspectos y más han quedado bien plasmados en la reciente publicación de las guías de manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología¹³.

Isquemia, reperfusión y remodelado ventricular

En el estudio REVEAL, la administración de un bolo endovenoso de eritropoyetina, un fármaco que había mostrado efectos protectores en modelos animales, no redujo el tamaño del infarto en 222 pacientes con IAM con elevación del ST (IAMCEST) tratados con ICP primaria¹⁴. Dado que la mayor parte del daño por reperfusión acontece en los primeros minutos tras la restauración del flujo, este estudio está limitado por una administración tardía del fármaco (en las primeras horas tras la reperfusión). Por otro lado, investigaciones de laboratorio con animales transgénicos han identificado nuevas estrategias potencialmente protectoras contra el daño por isquemia y reperfusión, como la neuregulina endotelial¹⁵ o la sintasa de óxido nítrico neuronal¹⁶; también se han descrito¹⁷ marcadores de miocardio rescatado, como la endotelina 1.

En el estudio de los mecanismos que conducen al remodelado ventricular postinfarto, un estudio muestra que la inactivación genética del receptor mineralocorticoideo en el miocardio mejora la cicatrización previniendo el remodelado adverso y la insuficiencia cardiaca postinfarto¹⁸. Estos resultados subrayan la importancia de este receptor miocárdico y su probable participación en el beneficio clínico del bloqueo mineralocorticoideo observado en los pacientes tras un IAM.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Un estudio reciente indica que la cuantificación del calcio coronario podría identificar a los pacientes que más podrían beneficiarse del

tratamiento de prevención primaria con estatinas¹⁹. También se ha comprobado la utilidad de la tomografía computarizada para descartar enfermedad coronaria antes de la cirugía de recambio valvular²⁰, y se está investigando en la detección de placas vulnerables o en la caracterización del trombo coronario mediante tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética²¹. Por otro lado, se ha demostrado que la administración de atropina mejora la sensibilidad de la tomografía de esfuerzo para detectar isquemia cuando no se alcanza una taquicardización suficiente²².

Un estudio que ha despertado gran polémica fue el que analizó la utilidad de la tomografía de perfusión o la ecocardiografía con dobutamina para evaluar la viabilidad miocárdica y predecir el beneficio de la revascularización quirúrgica en un subgrupo de pacientes con disfunción ventricular isquémica del ensayo STICH²³. Si bien la detección de viabilidad se asoció con la mortalidad en el seguimiento, esta asociación dejó de ser significativa tras ajustar por otras variables clínicas y, lo que es más llamativo, la detección de miocardio viable no predijo un mayor beneficio de la revascularización. Estos resultados contradicen los de otros estudios previos y podrían explicarse por múltiples factores (sesgos de inclusión, frecuentes cruzamientos tras la aleatorización en el tratamiento asignado, etc.), pero sin duda merecen ser contrastados en futuros estudios. Más acordes con la opinión tradicional son los resultados de un reciente estudio observacional, que mostró que la revascularización es más beneficiosa cuanto más severa es la isquemia y menos extensa la necrosis en la tomografía de estrés²⁴.

También se sigue investigando la utilidad de diversos biomarcadores en prevención primaria. En un estudio, la detección de troponina T elevada con métodos de alta sensibilidad predijo la incidencia de eventos en una población sin enfermedad cardiovascular conocida²⁵. Por otro lado, en un análisis de los 20.536 pacientes del Heart Protection Study no se encontró interacción entre valores basales de proteína C reactiva y el beneficio de la simvastatina²⁶, lo que contradice la supuesta utilidad de ese biomarcador para indicar el tratamiento con estatinas en prevención primaria.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST

Actualización de las guías de práctica clínica

Tanto el American College of Cardiology/American Heart Association como la Sociedad Europea de Cardiología han actualizado en 2011 sus guías sobre el manejo de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST)^{27,28}. En ambas guías se incluyen importantes novedades relativas a la estratificación pronóstica, el tratamiento an-

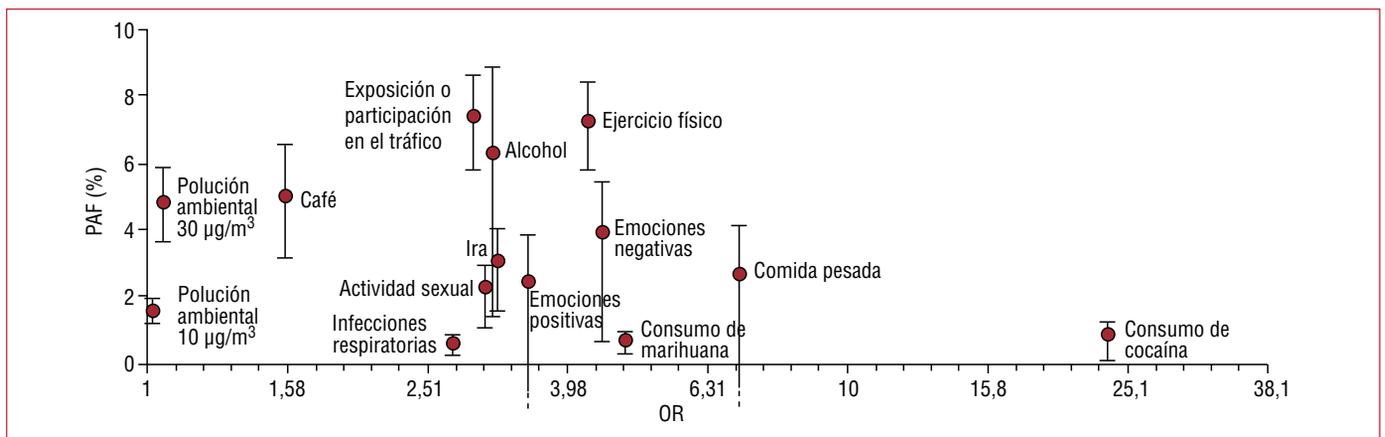


Figura 1. Relación entre las odds ratio (OR) y las fracciones atribuibles poblacionales (PAF) para cada uno de los factores desencadenantes de infarto analizados en el estudio de Nawrot et al (adaptado con permiso).

Tabla 1
Principales novedades de las guías de manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST de la Sociedad Europea de Cardiología de 2011²⁸

Utilizar un protocolo de rápida resolución (analítica a las 0 y a las 3 h) cuando se disponga de troponina de alta sensibilidad (recomendación I, nivel de evidencia B)
Estratificar sistemáticamente el pronóstico utilizando una escala de riesgo isquémico (p. ej., GRACE) y otra de riesgo hemorrágico (p. ej., CRUSADE) (IB)
Ticagrelor para pacientes de riesgo moderado o alto, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso pacientes tratados con clopidogrel o con anatomía coronaria no conocida (IB)
Prasugrel en pacientes que no hayan tomado previamente un inhibidor P2Y ₁₂ y que sean candidatos a ICP, a menos que haya riesgo de sangrado amenazante para la vida u otras contraindicaciones (IB)
Clopidogrel para los pacientes que no puedan tomar prasugrel o ticagrelor
Fondaparinux, por su perfil más favorable de eficacia-seguridad, para pacientes de riesgo bajo o moderado-alto asociado a doble antiagregación como primera elección (IA), antes que la enoxaparina (IB) o la heparina no fraccionada (IC). El fondaparinux debe ser suplementado con dosis adicionales de heparina en el momento de la ICP
Bivalirudina con o sin anti-GPIIb/IIIa como alternativa a la heparina no fraccionada más anti-GPIIb/IIIa en pacientes que precisen una estrategia invasiva urgente (< 2 h) por presentar un riesgo muy elevado de eventos isquémicos (IB)
Estrategia invasiva urgente (< 2 h) en pacientes de muy alto riesgo isquémico (angina refractaria, angina recurrente con descenso del ST o T invertidas, inestabilidad hemodinámica, síntomas de insuficiencia cardíaca o arritmias graves) (IC)
Estrategia invasiva precoz (< 24 h) en pacientes con puntuación GRACE > 140 y/o en aquellos con un criterio primario de alto riesgo (cambios relevantes en la troponina o cambios dinámicos del ST-T)
Estrategia invasiva (< 72 h) en pacientes con al menos un criterio secundario de alto riesgo (diabetes mellitus, insuficiencia renal, FEVI disminuida, angina postinfarto, ICP reciente, cirugía de revascularización reciente, puntuación GRACE 109-140) y sin recurrencia de los síntomas (IA)
Utilizar <i>stents</i> recubiertos según la valoración individual del riesgo-beneficio y teniendo en cuenta la reducción en la necesidad de revascularización repetida (IA)

anti-GPIIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea.

tiagregante y anticoagulante y las estrategias de revascularización. Los aspectos novedosos de las guías europeas se resumen en la tabla 1; de especial interés es el protocolo de rápida resolución para el manejo del dolor torácico utilizando la troponina medida con métodos de alta sensibilidad (fig. 2).

Diagnóstico y valoración pronóstica

En el estudio ASPECT²⁹ se incluyó a 3.582 pacientes con sospecha de SCA en 14 hospitales de la región de Asia-Pacífico, y se utilizó un protocolo de rápida resolución (2 h) con troponina medida con

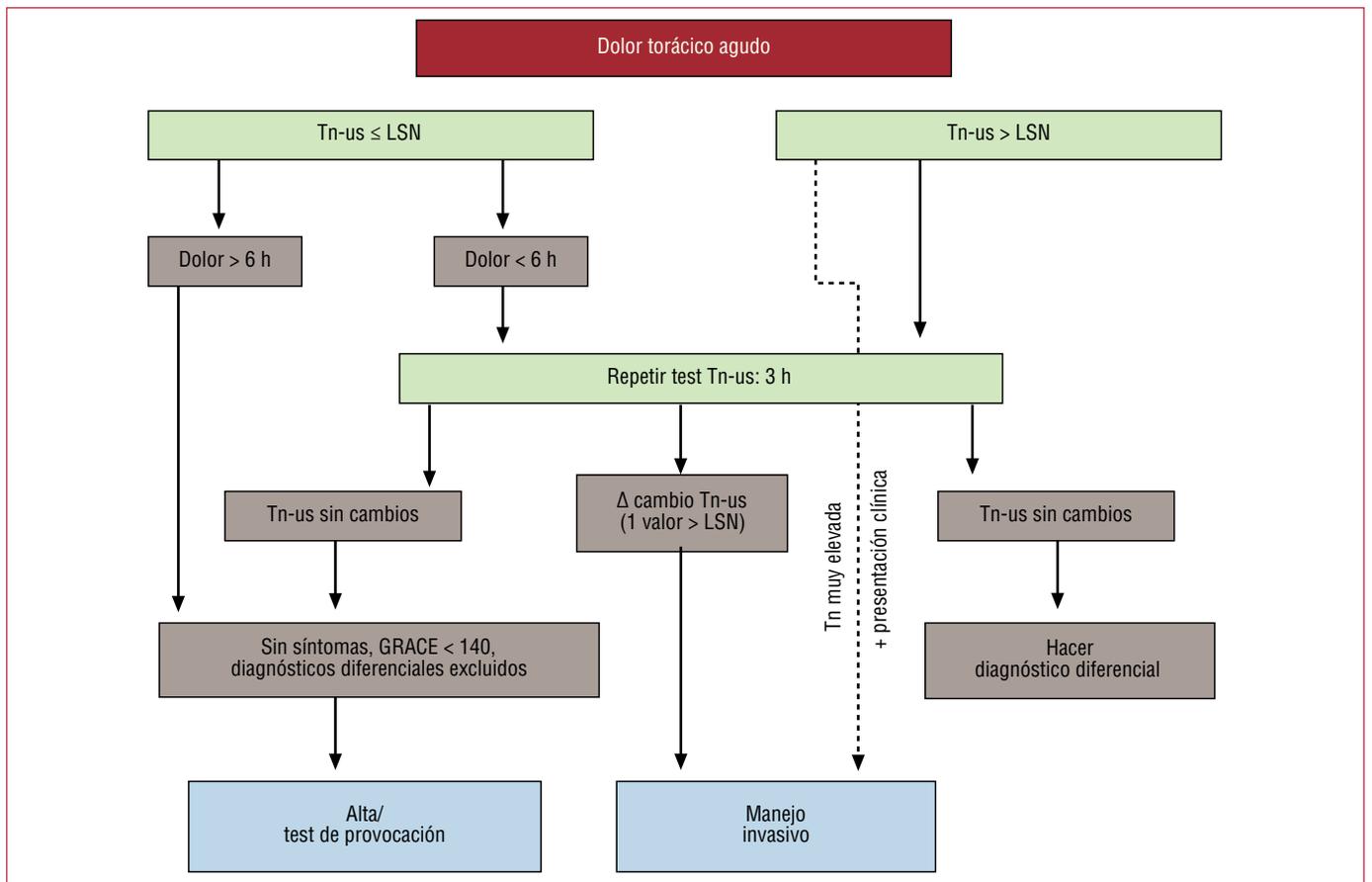


Figura 2. Protocolo de rápida resolución en pacientes con sospecha de SCA utilizando la troponina medida con métodos de alta sensibilidad. Tras aplicar este protocolo, se debe decidir si el paciente debe ir o no a la sala de hemodinámica para cateterismo. GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; LSN: límite superior de la normalidad (percentil 99 con controles sanos); Tn-us: troponina ultrasensible. Adaptado con permiso de Hamm et al²⁸.

método de alta sensibilidad. En total, 421 pacientes (11,8%) presentaron un evento mayor a los 30 días de seguimiento; con el protocolo acelerado, se identificaron como de bajo riesgo y candidatos a alta precoz 352 pacientes (9,8%); de ellos, 3 pacientes (0,9%) presentaron un evento, lo que supone una sensibilidad del 99,3% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 97,9-99,8), valor predictivo negativo del 99,1% (97,3-99,8) y especificidad del 11,0% (10-12,2) para este protocolo. También se ha validado el valor pronóstico de la escala de riesgo GRACE utilizando la troponina determinada con método ultrasensible³⁰. Por otro lado, la combinación de varios biomarcadores ha demostrado mejorar el valor predictivo de eventos en un estudio con 1.090 pacientes con SCASEST³¹. En este estudio, la troponina T > 0,01 mg/l (*hazard ratio* [HR] = 1,8), la interleucina 10 < 3,5 ng/l (HR = 1,7), la mieloperoxidasa > 350 mg/l (HR = 1,5) y el factor de crecimiento placentario > 27 ng/l (HR = 1,9) fueron predictores de muerte o infarto a los 4 años de seguimiento y, utilizando un modelo multimarcador, el riesgo de eventos se documentó entre un 6% (todos los marcadores normales) y un 35,8% (tres o más marcadores alterados).

Reconocido el impacto pronóstico del sangrado en los pacientes que ingresan con un SCA, un análisis de los datos del ensayo TRITON³² mostró que la mortalidad se multiplica por 5,84 (IC95%, 4,11-8,29) durante los primeros 40 días de seguimiento en los pacientes con sangrado mayor, mientras que esta asociación no es significativa más allá de estas primeras semanas de tratamiento. En este estudio se identificaron como variables predictoras de sangrado el sexo femenino, la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa), la duración de la ICP, la edad, el tratamiento con prasugrel, la región geográfica, el diagnóstico de IAMCEST, el abordaje femoral, el aclaramiento de creatinina, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial. Comparado con clopidogrel, el prasugrel se asoció sobre todo con más sangrados relacionados con la ICP y con sangrados gastrointestinales. Este importante tema es objeto de revisión en un reciente artículo del grupo de trabajo de trombosis de la Sociedad Europea de Cardiología³³.

Tratamiento antitrombótico

Siguiendo la controversia sobre la interacción de los inhibidores de la bomba de hidrogeniones con el metabolismo del clopidogrel, se han publicado los resultados del estudio COGENT³⁴. En este ensayo, el omeprazol asociado a clopidogrel y ácido acetilsalicílico en pacientes con enfermedad coronaria redujo de forma significativa los problemas digestivos relevantes (el 1,1 frente al 2,9%; $p < 0,001$), fundamentalmente las hemorragias digestivas. Además, no se apreció un incremento de eventos coronarios en los sujetos que tomaban omeprazol, aunque cabe resaltar que el estudio se detuvo por motivos económicos antes de lo previsto. En la misma dirección, los resultados del registro FAST-MI en pacientes con IAM reciente³⁵ ponen de manifiesto que el tratamiento concomitante con clopidogrel e inhibidores de la bomba de hidrogeniones no interfiere en el pronóstico de estos pacientes.

En 2011 han aparecido varias publicaciones secundarias del ensayo clínico PLATO. Entre ellas, destaca el análisis de los resultados por regiones geográficas con menor beneficio del ticagrelor comparado con clopidogrel en los pacientes de Estados Unidos³⁶. Este hallazgo podría explicarse por el azar, aunque no se descarta una posible interacción con las dosis de ácido acetilsalicílico, que fueron mayores en los pacientes americanos. También se ha analizado el beneficio del ticagrelor en los pacientes del PLATO con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)³⁷. En este subgrupo, el ticagrelor redujo la incidencia del objetivo primario (muerte, infarto o ictus) de forma significativa (el 17,3 frente al 22,0%), con una reducción del riesgo en términos absolutos mayor que la de los pacientes sin insuficiencia renal (el 7,9 frente al 8,9%), y también redujo significativamente la mortalidad (el 10 frente al 14%)

sin un incremento en las hemorragias mayores (el 15,1 frente al 14,3%). El ticagrelor fue aprobado por la EMA en diciembre de 2010 para reducir el riesgo de eventos en pacientes con IAM o angina inestable, incluidos los tratados médicamente, con angioplastia o con cirugía de revascularización coronaria, y por la FDA en julio de 2011 para reducir el riesgo de muerte o infarto en pacientes con SCA, especialmente en los que toman dosis de ácido acetilsalicílico entre 75 y 100 mg diarios.

Respecto al tratamiento anticoagulante, se han publicado los resultados del estudio FUTURA/OASIS-8³⁸, que muestran que la utilización de una dosis baja no es mejor que la dosis estándar de heparina no fraccionada en el momento de la ICP en pacientes con SCASEST previamente anticoagulados con fondaparinux. Se ha publicado también un estudio de fase II con el inhibidor oral del factor Xa darexabán (YM150) en pacientes con SCA tratados con doble antiagregación³⁹. Este estudio mostró un incremento, dependiente de la dosis, del riesgo de hemorragias con darexabán, sin una eficacia clínica mayor aparente, aunque el estudio no estaba diseñado para comprobar la eficacia del fármaco.

Estrategia revascularizadora

Un metaanálisis con datos de 4.013 pacientes con SCASEST procedentes de los ensayos ABOARD, ELISA, ISAR-COOL y TIMACS⁴⁰ confirma las ventajas de una estrategia invasiva precoz (entre 2 y 14 h) frente a una estrategia más retrasada (entre 20 y 86 h) en reducir la isquemia recurrente y la estancia hospitalaria, con tendencia a menos hemorragias. Por otro lado, se han publicado los datos del estudio RIVAL⁴¹, que aleatorizó a 7.021 pacientes con SCA a abordaje femoral o radial. Ambas técnicas se mostraron igualmente seguras, pero en los hospitales con mayor volumen y más experiencia en el abordaje radial y en los pacientes con SCACEST, la vía radial presentó mejores resultados, con menor incidencia de muerte, infarto, ictus o hemorragias mayores. Además, las complicaciones vasculares locales también fueron menores con la vía radial en el total del grupo de pacientes.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Estratificación pronóstica

En el contexto de los marcadores bioquímicos, la elección de los más potentes dentro de una estrategia multimarcador para predecir el riesgo postinfarto sigue en debate. En una serie de 1.034 pacientes con IAMCEST tratados con ICP primaria se determinaron la troponina T, la proteína C reactiva, los péptidos natriuréticos, la glucosa y el filtrado glomerular; los tres últimos fueron lo que permitió mejorar la predicción del riesgo de muerte (mejora neta de la reclasificación = 0,49; $p < 0,001$) respecto a una estratificación de riesgo clásica⁴². En otro estudio con 834 pacientes con IAMCEST, se observó que una glucemia > 140 mg/dl al ingreso fue predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (el 15 frente al 5%; $p = 0,05$) y arritmias ventriculares malignas (el 28 frente al 18%; $p = 0,001$)⁴³. En un estudio aleatorizado de 115 pacientes con SCA, se observó que el control intensivo de la glucemia (entre 80 y 120 mg/dl) disminuye la reactividad plaquetaria en estos pacientes⁴⁴. Por otro lado, la valoración con ecocardiograma del cociente E/Em (velocidad de la onda E del llenado mitral/velocidad diastólica precoz del anillo mitral) en la primera semana y al sexto mes fue predictor independiente del remodelado ventricular con más valor que los péptidos natriuréticos en una serie de 159 pacientes tratados con ICP primaria⁴⁵. También los micro-ARN circulantes, en este contexto, podrían tener aplicación diagnóstica y pronóstica en un futuro cercano. Algunos de ellos, como el -133a y el -133b, se incrementan entre 15 y 140 veces, respectivamente, en el IAMCEST⁴⁶.

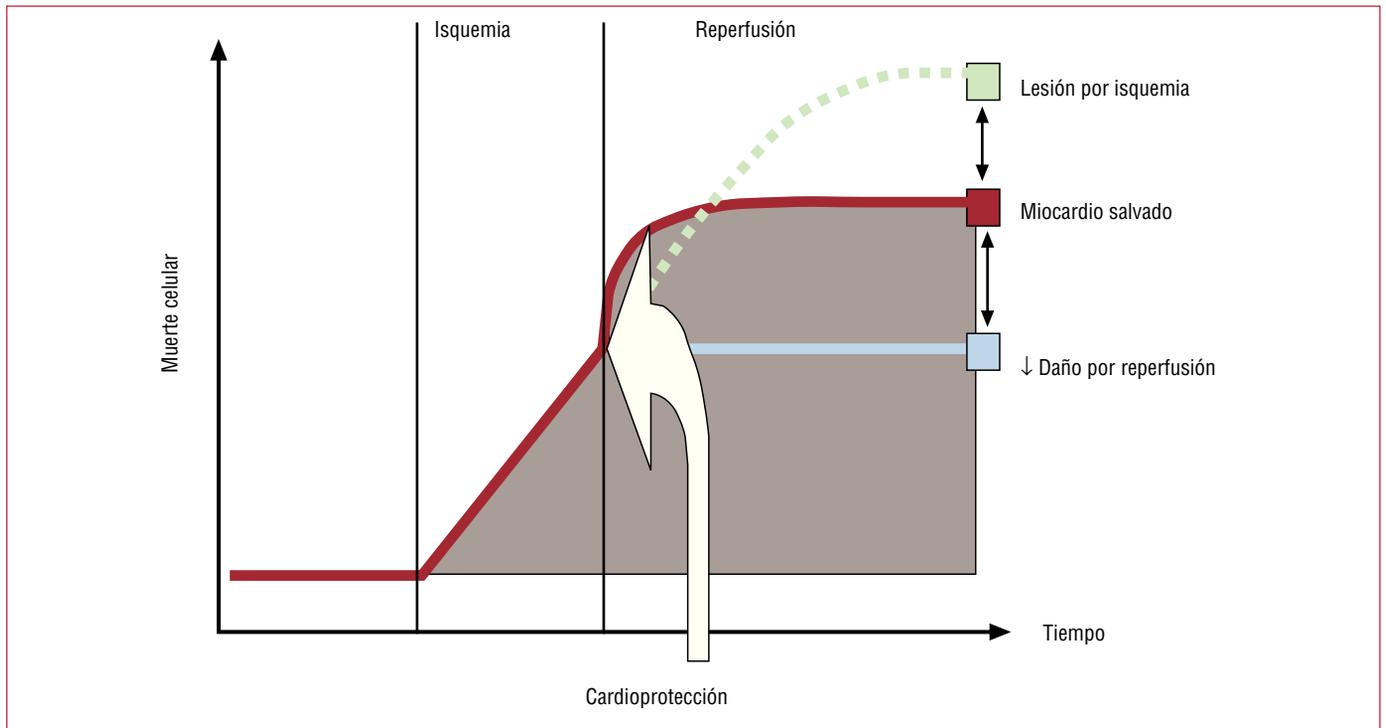


Figura 3. El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en ausencia de terapias de reperusión, comporta una gran muerte celular por isquemia prolongada. La reperusión permite salvar miocardio, pero conlleva un daño asociado, el daño por reperusión. La utilización de terapias de cardioprotección durante la reperusión, como los bloqueadores beta o el poscondicionamiento, puede permitir reducir aún más la extensión de la necrosis mediante una atenuación del daño por reperusión. Adaptado con permiso de Ibáñez et al⁴⁹.

El valor pronóstico de la obstrucción microvascular en el IAMCEST está bien establecido y la resonancia magnética cardiaca es un método de referencia para su detección^{47,48}. Los mecanismos que subyacen a este fenómeno siguen sin estar claros, aunque parece que el daño por reperusión desempeña un papel preponderante (fig. 3), lo que justifica terapias como los bloqueadores beta o el poscondicionamiento en este contexto^{49,50}. Por otro lado, la elevación residual del segmento ST tras la reperusión es un índice simple y fiable para valorar la obstrucción microvascular⁴⁷, y la presencia de defectos de captación de contraste en el centro de la zona infartada (con captación tardía de gadolinio) se ha mostrado también como el índice de resonancia magnética más útil para la predicción de eventos en estos pacientes⁴⁸.

En aspectos más relacionados con el daño estructural asociado al IAMCEST, la resonancia magnética ha permitido comprobar que el infarto de ventrículo derecho no es exclusivo de los infartos inferiores: en infartos anteriores se ha detectado edema en el ventrículo derecho en el 33% y necrosis en el 12% de los casos⁵¹. Por otro lado, el estudio minucioso del derrame pericárdico postinfarto en una serie de 446 pacientes con IAMCEST (228 con derrame)⁵² nos muestra que, aunque la presencia de taponamiento y disociación electromecánica se asocia a una mortalidad superior al 85%, los pacientes con taponamiento sin disociación manejados conservadoramente (sólo con pericardiocentesis) tienen una alta supervivencia (89%), lo que hace reflexionar sobre el manejo ideal en esta complicada situación. Gracias a la creciente disponibilidad de angiografía inmediata, el síndrome de *Tako-Tsubo* es una entidad cada vez más frecuentemente diagnosticada; datos recientes confirman su preponderancia en mujeres, los antecedentes de eventos emocionales y la mayor extensión de área disfuncionante al compararlos con infartos con coronarias normales sin dicho síndrome⁵³. Finalmente, un estudio minucioso de 811 pacientes con IAMCEST permitió demostrar diferencias en el tamaño del infarto en relación con el ritmo circadiano, y aquel es mayor en el periodo oscuridad-luz (entre las 6.00 y las 12.00 de la mañana)⁵⁴.

Tratamiento

La aplicación sistemática de las recomendaciones de revascularización en el tratamiento del IAMCEST se ha reflejado en reducciones de mortalidad tanto en registros internacionales⁵⁵ como en nuestro entorno⁵⁶. En el registro RESCATE II (periodo 2001-2003) se incrementó el tratamiento de reperusión respecto al RESCATE I (periodo 1992-1994), y se redujo significativamente la mortalidad hospitalaria (el 10,9 frente al 7,5%; $p < 0,001$). Un aspecto que hay que considerar en el IAMCEST es el retraso inherente en la ICP primaria en pacientes que acuden inicialmente a centros sin esta opción. En un registro de 298 pacientes, el tiempo desde la llegada del paciente hasta la salida hacia el hospital con ICP fue < 30 min en el 11% de los casos, y este pequeño grupo presentó menos mortalidad (el 3 frente al 6%; $p < 0,001$)⁵⁷. En nuestro medio, en un registro de 457 pacientes⁵⁸, el tiempo desde el contacto médico a la ICP primaria fue mayor en los pacientes que requirieron traslado (148 frente a 80 min; $p < 0,001$). Estas observaciones hacen reflexionar sobre la necesidad de organizar redes asistenciales para optimizar el tratamiento de reperusión en los pacientes que acuden a centros sin disponibilidad de ICP primaria.

La necesidad de terapias adicionales a la revascularización con ICP primaria para reducir el tamaño del IAM está universalmente aceptada. Mientras la trombectomía se demostró efectiva para reducir eventos cardiovasculares (el 25 frente al 15%; $p = 0,009$) en un estudio de 501 pacientes aleatorizados a trombectomía y *stent* directo o sólo *stent* directo⁵⁹, en otro que incluyó a 112 pacientes tratados con ICP primaria⁶⁰, la adenosina intracoronaria no redujo el tamaño del infarto ni la obstrucción microvascular (evaluados con resonancia magnética cardiaca).

En los pacientes ancianos, la ICP primaria se confirma como la mejor estrategia de reperusión en el IAMCEST. En el estudio TRIANA se aleatorizó a 266 pacientes mayores de 75 años (media, 81 años) a

ICP primaria o trombolisis⁶¹. Aunque el estudio se detuvo prematuramente por bajo reclutamiento, los resultados apuntan a una reducción de muerte, reinfarto y accidente cerebrovascular con la ICP primaria y una significativa reducción de la isquemia recurrente (el 0,8 frente al 9,7%; $p < 0,001$).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Estado del tema y posibilidades de mejora

La implementación, la adherencia y el cumplimiento de los objetivos en prevención secundaria todavía hoy distan de ser óptimos en los pacientes con cardiopatía isquémica⁶². Por ejemplo, en nuestro país la proporción de pacientes de elevado riesgo tratados con estatinas que alcanzan los objetivos terapéuticos se sitúa por debajo del 40%⁶³. Por otro lado, tras la cirugía de revascularización coronaria, muchos pacientes no siguen programas adecuados de prevención. Un estudio que englobó a más de 450 hospitales norteamericanos y analizó a más de 360.000 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria⁶⁴ nos ha permitido conocer que la puesta en marcha de un programa de control de calidad de las medidas de prevención incrementa de forma significativa tanto la prescripción como la adherencia. En la misma línea, el ensayo MIRVAS⁶⁵ ha demostrado en nuestro país que un tratamiento integral e intensivo de los factores de riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular reduce la morbimortalidad a medio plazo. También es necesario recalcar que los esfuerzos dirigidos a la prevención secundaria exceden el ámbito del profesional de la medicina, es preciso que se involucren transversalmente la administración y la propia sociedad. En este sentido, hemos conocido un interesante subestudio del ensayo GUSTO-III⁶⁶ que pone de manifiesto cómo el nivel socioeconómico y el nivel educativo son determinantes para el pronóstico tras un IAM. En este estudio, la mortalidad a 1 año fue 5 veces mayor en los sujetos con menos de 8 años de vinculación al sistema educativo en comparación con los que habían tenido más de 16 años en este.

Intervenciones específicas. Control de los factores de riesgo

El último fármaco en sumarse a la lista de tratamientos para la enfermedad coronaria estable es un viejo conocido: el alopurinol, un inhibidor de la enzima xantina oxidasa que se utiliza como hipouricemiantes en pacientes con gota⁶⁷. En un ensayo publicado recientemente⁶⁸, el alopurinol a dosis elevadas (600 mg/día) redujo significativamente la carga isquémica en una prueba de provocación en pacientes con enfermedad coronaria estable y función ventricular conservada. El mecanismo subyacente a este beneficio no fue la reducción en el consumo de oxígeno; de hecho, el grupo de pacientes tratados con alopurinol tuvo un doble producto ligeramente mayor. Otro trabajo reciente indica que el alopurinol mejora la función endotelial y reduce el estrés oxidativo en pacientes con enfermedad coronaria estable⁶⁹.

Aunque se ha señalado que en los pacientes con injertos de vena safena el clopidogrel podría reducir la hiperplasia intimal de los puentes, los resultados del estudio CASCADE⁷⁰ no lo corroboran. En este ensayo se analizó con ecografía intravascular el efecto de clopidogrel 75 mg/día en un grupo de pacientes con puentes de vena safena, sin que se observaran diferencias en el grado de hiperplasia intimal, el porcentaje de injertos permeables y los eventos al año de seguimiento.

En el ensayo clínico Alpha Omega Trial⁷¹, que incluyó a más de 4.800 pacientes que habían sufrido un IAM con una mediana de tiempo desde el evento índice de 4 años, la adición al tratamiento convencional de dosis bajas de ácidos grasos omega 3, administrados en la margarina de la dieta, no se asoció a efecto beneficioso alguno. Por otro lado, se ha valorado la presión arterial óptima en pacientes con cardiopatía isquémica en un subestudio del ensayo PROVE IT-TIMI

22⁷² en pacientes tras un SCA; se ha ratificado la asociación en forma de U o J entre presión arterial y eventos, con una incidencia menor de eventos para cifras de 130-140 mmHg de presión sistólica y 80-90 mmHg de diastólica y un incremento significativo de morbimortalidad para cifras inferiores a 110/70 mmHg.

Cardiopatía isquémica y enfermedad extracardiaca

Un estudio observacional y retrospectivo⁷³ analizó la asociación de los antiinflamatorios no esteroideos y el pronóstico en más de 83.000 pacientes que habían sufrido un IAM. El consumo de antiinflamatorios, incluso en periodos < 1 semana, se asoció a un exceso de riesgo ajustado del 45% en la incidencia de muerte o reinfarto. Así las cosas, el paracetamol parece emerger como el analgésico de elección en este contexto clínico, aunque datos recientes han alertado también sobre su seguridad en este contexto. Los resultados de un pequeño pero interesante ensayo clínico demuestran que el paracetamol en pacientes coronarios y a dosis de 1 g diario durante 2 semanas incrementa significativamente la presión arterial⁷⁴.

La relación entre cardiopatía isquémica y enfermedad psiquiátrica es bidireccional, en la medida que la cardiopatía predispone a cuadros de depresión o ansiedad que ensombrecen el pronóstico de la primera. En esta dirección, un registro multicéntrico reciente pone de manifiesto que no todos los síntomas depresivos tienen el mismo efecto negativo cardiovascular⁷⁵. Al menos en pacientes con enfermedad coronaria estable, los síntomas somáticos (falta de apetito, insomnio o fatiga), pero no los cognitivos, se asocian de forma independiente a un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares. Además, este año se ha comunicado por primera vez un trabajo que alerta del riesgo de suicidio tras sufrir un IAM, riesgo que es máximo en el primer mes tras el alta, independientemente del historial psiquiátrico, y se mantiene al menos hasta los 5 años del IAM⁷⁶.

Prevención de la insuficiencia cardíaca postinfarto

El ensayo EMPHASIS-HF⁷⁷ ha demostrado que la eplerenona mejora el pronóstico de los pacientes con disfunción sistólica moderada o grave (más de 2/3 pacientes tenían como causa una cardiopatía isquémica) en clase funcional II y con tratamiento farmacológico óptimo. La eplerenona redujo la incidencia del objetivo primario (combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca) del 25,9 al 18,3% ($p < 0,001$) y además redujo la mortalidad cardiovascular en un 24% ($p < 0,01$), objetivo secundario del estudio. En la misma dinámica, el estudio RAFT⁷⁸ en pacientes con disfunción grave del ventrículo izquierdo (dos tercios de origen isquémico), QRS ancho y clase funcional no muy deteriorada (el 80% en clase II) muestra que la terapia de resincronización añadida al desfibrilador automático implantable mejora el pronóstico al reducir la incidencia de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca (el 33 frente al 40%; $p < 0,001$) y disminuir significativamente la mortalidad total en un 25%.

Arritmias y muerte súbita postinfarto

Un subestudio del ensayo VALIANT⁷⁹ aporta información relevante sobre las causas de muerte súbita tras un IAM. Se trata de un estudio anatomopatológico que incluyó a 105 sujetos fallecidos súbitamente; en la mitad se consiguió determinar una causa orgánica (fundamentalmente un nuevo infarto o una rotura cardíaca) y en el resto se supuso una causa arrítmica ante la ausencia de hallazgos significativos en la necropsia. Además, se documentó una cronología específica, de manera que en los primeros 2 meses predominaron claramente las causas orgánicas, mientras que a partir del tercer mes predominaron las arritmias (tabla 2). Estos datos ayudan a comprender la eficacia no óptima del desfibrilador en la prevención de la muerte súbita que acontece precozmente tras un IAM.

Tabla 2

Etiología de la muerte súbita postinfarto según los hallazgos de la necropsia. Subestudio del ensayo clínico VALIANT⁷⁹

Tiempo desde el IAM	Mortalidad por reinfarcto o rotura	Mortalidad presumiblemente arrítmica
< 1 mes*	24/30 (80%)	6/30 (20%)
2-3 meses	7/16 (44%)	9/16 (56%)
> 3 meses*	13/52 (25%)	39/52 (75%)

IAM: infarto agudo de miocardio.

*p < 0,001.

Finalmente, en la búsqueda de marcadores específicos de riesgo de muerte súbita tras un IAM que mejoren la capacidad predictiva del único marcador que actualmente se emplea (la fracción de eyección del ventrículo izquierdo), el estudio CARISMA⁸⁰ ha aportado datos interesantes sobre la incidencia de arritmias tras un IAM. En este estudio, se implantó un registrador de eventos subcutáneo a más de 1.300 sujetos que habían sufrido un IAM reciente (11 días de media), con una reducción al menos moderada de la función sistólica del ventrículo izquierdo. En el 46% de los pacientes se detectaron bradiarritmias o taquiarritmias, la mayoría asintomáticas. La fibrilación auricular fue la arritmia más frecuente (28%), mientras que el bloqueo auriculoventricular paroxístico de segundo o tercer grado (que afectó al 10% de los sujetos) fue el único hallazgo que se asoció con un exceso de mortalidad. Tal y como proponen los autores, serán necesarios nuevos ensayos clínicos para ver si estos hallazgos se sustentan en medidas de intervención concretas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet*. 2011;377:732-40.
- Bosch X, Loma-Osorio P, Guasch E, Nogué S, Ortiz JT, Sánchez M. Prevalencia, características clínicas y riesgo de infarto de miocardio en pacientes con dolor torácico y consumo de cocaína. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1028-34.
- Carrillo X, Curós A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:1244-50.
- Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011;43:333-8.
- Reilly MP, Li M, He J, Ferguson JF, Stylianou IM, Mehta NN, et al. Identification of ADAMT5 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies. *Lancet*. 2011;377:383-92.
- Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-94.
- Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Sorribes M. El índice tobillo-brazo mejora la clasificación del riesgo cardiovascular: estudio ARTPER/PERART. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:186-92.
- González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España: estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:286-94.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.

- Khera AV, Cuchel M, De la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127-35.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Najjar SS, Rao SV, Melloni C, Raman SV, Povsic TJ, Melton L, et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1863-72.
- Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A, Palmeri M, Hu X, Russell RR, et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury. *Circulation*. 2011;123:2254-62.
- Burkard N, Williams T, Czolbe M, Blömer N, Panther F, Link M, et al. Conditional overexpression of neuronal nitric oxide synthase is cardioprotective in ischemia/reperfusion. *Circulation*. 2010;122:1588-603.
- Freixa X, Heras M, Ortiz JT, Argiró S, Guasch E, Doltra A, et al. Utilidad de la determinación de endotelina-1 en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:105-10.
- Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schütz G, et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123:400-8.
- Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet*. 2011;378:684-92.
- Rodríguez-Palomares JF, Cuéllar H, Martí G, García B, González-Alujas MT, Mahía P, et al. Coronariografía mediante tomografía computarizada de 16 detectores antes de la cirugía de recambio valvular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:269-76.
- Barba I, García del Blanco B, Abdul-Jawad O, Barrabés JA, Martí G, Domingo E, et al. MRI discriminates thrombus composition and ST resolution after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2011;6:e18459.
- De León G, Aguadé-Bruix S, Aliaga V, Cuberas-Borrós G, Romero-Farina G, Castell-Conesa J, et al. Prueba de esfuerzo submáxima y atropina en la SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1155-61.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.
- Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-24.
- Saunders JT, Nambi V, De Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123:1367-76.
- Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet*. 2011;377:469-76.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:2022-60.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Aug 26 [Epub ahead of print].
- Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011;377:1077-84.
- Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart*. 2011;97:1479-83.
- Oemrawsingh RM, Lenderink T, Akkerhuis KM, Heeschen C, Baldus S, Fichtlscherer S, et al. CAPTURE investigators. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2011;97:1061-6.
- Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123:2681-9.
- Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-64.

34. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17.
35. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation.* 2011;123:474-82.
36. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al; on behalf of the PLATO Investigators. Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation.* 2011;124:544-54.
37. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122:1056-67.
38. FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA.* 2010;304:1339-49.
39. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, et al; on behalf of the RUBY-1 investigators. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor daxesaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2011 Aug 31 [Epub ahead of print].
40. Kastritis DG, Siontis GC, Kastrati A, Van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32:32-40.
41. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1409-20.
42. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, Verouden NJ, Van Geloven N, Henriques JP, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:29-36.
43. Sanjuán R, Nuñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, et al. Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio observacional prospectivo. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:201-7.
44. Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle-Pascual A, et al. Effects of intensive glucose control on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Results of the CHIPS Study ("Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). *Heart.* 2011;97:803-9.
45. Lopez Haldon J, Fernandez Quero M, Mancha F, Urbano JA, Guisado A, Villa M, et al. NT-proBNP y variables ecocardiográficas en el infarto con elevación del ST tratado con angioplastia primaria: relación entre ambos y utilidad como predictores de remodelado ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1019-27.
46. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31:2765-73.
47. Husser O, Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Mainar L, Rumiz E, et al. La suma de la elevación del segmento ST predice mejor la obstrucción microvascular en pacientes tratados con éxito con una intervención coronaria percutánea primaria. Un estudio de resonancia magnética cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1145-54.
48. De Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J.* 2010;31:2660-8.
49. Ibanez B, Fuster V, Jiménez-Borreguero J, Badimon JJ. Lethal myocardial reperfusion injury: A necessary evil? *Int J Cardiol.* 2011;151:3-11.
50. Ibáñez B, Fuster V, Macaya C, Jiménez-Borreguero J, Iñiguez A, Fernández-Ortiz A, et al. Modulación del sistema betaadrenérgico durante el infarto agudo de miocardio: justificación para un nuevo ensayo clínico. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64 Supl 2:28-33.
51. Masci PG, Francone M, Desmet W, Ganame J, Todiere G, Donato R, et al. Right ventricular ischemic injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122:1405-12.
52. Figueras J, Barrabés JA, Serra V, Cortadellas J, Lidón RM, Carrizo A, et al. Hospital outcome of moderate to severe pericardial effusion complicating ST-elevation acute myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122:1902-9.
53. Cortadellas J, Figueras J, Llibre C, Lidón RM, Barrabés JA, Dorado DG. Acute cardiac syndromes without significant coronary stenosis: differential features between myocardial infarction and apical-ballooning syndrome. *Coron Artery Dis.* 2011;22:435-41.
54. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Núñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011;97:970-6.
55. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2011;305:1677-84.
56. García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, et al. Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1136-44.
57. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2011;305:2540-7.
58. Rodríguez-Leor O, Fernández-Nofrerías E, Mauri F, Salvatella N, Carrillo X, Curos A, et al. Análisis de los tiempos de atención en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria según su procedencia y según el horario de realización del procedimiento. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:476-83.
59. Migliorini A, Stabile A, Rodríguez AE, Gandolfo C, Rodríguez Granillo AM, Valenti R, et al. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1298-306.
60. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Pappas C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011;32:867-77.
61. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011;32:51-60.
62. Roger VL. Prevención secundaria: el reto permanente. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:8-9.
63. Gonzalez-Juanatey JR, Millan J, Alegria E, Guizarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.
64. Williams JB, Delong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation.* 2011;123:39-45.
65. Moreno-Palanco MA, Ibanez-Sanz P, Ciria-de Pablo C, Pizarro-Portillo A, Rodríguez-Salvanes F, Suarez-Fernandez C. Impacto de un tratamiento integral e intensivo de factores de riesgo sobre la mortalidad cardiovascular en prevención secundaria: estudio MIRVAS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:179-85.
66. Mehta RH, O'Shea JC, Stebbins AL, Granger CB, Armstrong PW, White HD, et al. Association of mortality with years of education in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:138-46.
67. Stone PH. Allopurinol a new anti-ischemic role for an old drug. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:829-30.
68. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010;375:2161-7.
69. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:820-8.
70. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation.* 2010;122:2680-7.
71. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363:2015-26.
72. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation.* 2010;122:2142-51.
73. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2011;123:2226-35.
74. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122:1789-96.
75. Hoen PW, Whooley MA, Martens EJ, Na B, Van Melle JP, De Jonge P. Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:838-44.
76. Larsen KK, Agerbo E, Christensen B, Sondergaard J, Vestergaard M. Myocardial infarction and risk of suicide: a population-based case-control study. *Circulation.* 2010;122:2388-93.
77. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
78. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2385-95.
79. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation.* 2010;122:597-602.
80. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation.* 2010;122:1258-64.