

Actualización en cardiopatía isquémica

Alfredo Bardají^a, José A. Barrabés^b, Juan Sanchis^c y Pedro L. Sánchez^d

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de València. Valencia. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Se revisan los principales avances publicados o comunicados en 2009 sobre la fisiopatología, la prevención secundaria, el pronóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST.

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

Ischemic Heart Disease: 2009 Update

This article contains a review of the main developments reported during 2009 in either publications or presentations on the pathophysiology, secondary prevention, prognosis or treatment of acute coronary syndrome, with or without ST-segment elevation.

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

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Factores de riesgo, progresión e inestabilización de la aterosclerosis

Este año se han publicado algunos estudios epidemiológicos realizados en nuestro país cuyos resultados son altamente preocupantes. Así, un estudio constató una elevada incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en ancianos¹, otro registró una alta prevalencia de factores de riesgo en adultos² y un tercero describió que el perfil de riesgo cardiovascular en individuos jóvenes ha empeorado en las últimas décadas³. Si bien el ámbito restringido de estos estudios impide generalizar sus resultados a toda la población, indican que todavía queda mucho por hacer en el campo de la prevención de la cardiopatía isquémica en nuestro medio.

Se ha avanzado en el conocimiento de la etiopatogenia de la aterosclerosis. Un estudio multinacional basado en encuestas sobre hábitos dietéticos de pacientes con IAM e individuos control concluyó que una dieta insana contribuye aproximadamente al 30% del riesgo de infarto en la población⁴. El posible papel etiopatogénico de la proteína C reactiva (PCR) en la aterotrombosis se debate desde hace tiempo. En un estudio danés realizado con alrede-

dor de 50.000 individuos, diferentes polimorfismos del gen de la PCR asociados con valores plasmáticos elevados de esta proteína no se asociaron con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria o cerebrovascular⁵. Estos resultados, confirmados posteriormente por otros estudios, van en contra de un papel causal de la PCR en estas enfermedades e indican que es simplemente un marcador de enfermedad aterosclerótica. Los resultados del estudio FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) han mostrado que, en nuestro medio, la proporción de pacientes con IAM sin factores de riesgo clásicos es baja y su pronóstico es similar al de los demás pacientes con infarto⁶. En ese estudio, los únicos factores de riesgo emergentes asociados de forma independiente con el pronóstico fueron la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada y la lipoproteína (a)⁶ (fig. 1). También se han publicado resultados que aumentan nuestro conocimiento sobre el papel de algunos marcadores, como la adiponectina⁷ o la metaloproteínasa-10⁸ en el desarrollo y la inestabilización de la aterosclerosis.

Se ha publicado el seguimiento a 10 años de los pacientes incluidos en el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), que había demostrado el beneficio del control estricto de la glucemia en la incidencia de complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2. A pesar de que las diferencias entre los grupos en el control glucémico desaparecieron poco después de terminar la intervención, los pacientes que habían recibido tratamiento activo continuaron sufriendo menos

Correspondencia: Dr. A. Bardají.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.
Dr. Mallafré Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: abardaji@comt.es

ABREVIATURAS

GMPC: guanosinmonofosfato cíclico.
 GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 LDL: lipoproteína de baja densidad.
 NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral.
 PCR: proteína C reactiva.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

complicaciones microvasculares y tuvieron menor incidencia de IAM y muerte que el resto; se comprobó también la persistencia del beneficio de la metformina en los pacientes con sobrepeso observado en el análisis inicial⁹. Por el contrario, en ese mismo estudio, el efecto protector del control estricto de la presión arterial desapareció tras finalizar la fase de intervención activa.

En el estudio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), se aleatorizó a 17.802 sujetos de ambos sexos aparentemente sanos y con valores de colesterol de las LDL (cLDL) < 130 mg/dl y de PCR ultrasensible ≥ 2 mg/l a recibir 20 mg/día de rosuvastatina o placebo. Esta dosis de rosuvastatina disminuyó los valores de cLDL a la mitad

(de 109 a 55 mg/dl) y redujo de forma considerable el riesgo relativo de complicaciones cardiovasculares durante un seguimiento medio de 1,9 años (razón de riesgo [HR] = 0,56; $p < 0,0001$)¹⁰. Por lo tanto, el tratamiento agresivo con estatinas puede ser beneficioso más allá de las indicaciones establecidas hasta ahora en prevención primaria.

Prevención de complicaciones vasculares con fármacos antitrombóticos

Se han publicado los resultados del estudio JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes), en el que la aspirina a dosis bajas no tuvo un efecto protector significativo en pacientes diabéticos, aunque la incidencia de eventos en el grupo control fue menor de la esperada¹¹. Un informe reciente de la Antithrombotic Trialists' Collaboration ha estimado en un 12% la reducción relativa de eventos cardiovasculares por la aspirina en prevención primaria, un efecto significativo pero de magnitud modesta si se compara con su importante beneficio en prevención secundaria¹². Por lo tanto, en ausencia de enfermedad vascular, es prudente valorar cuidadosamente el riesgo del paciente al plantearse la profilaxis antitrombótica.

Isquemia y reperusión miocárdica

La profundización en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos del daño miocárdico

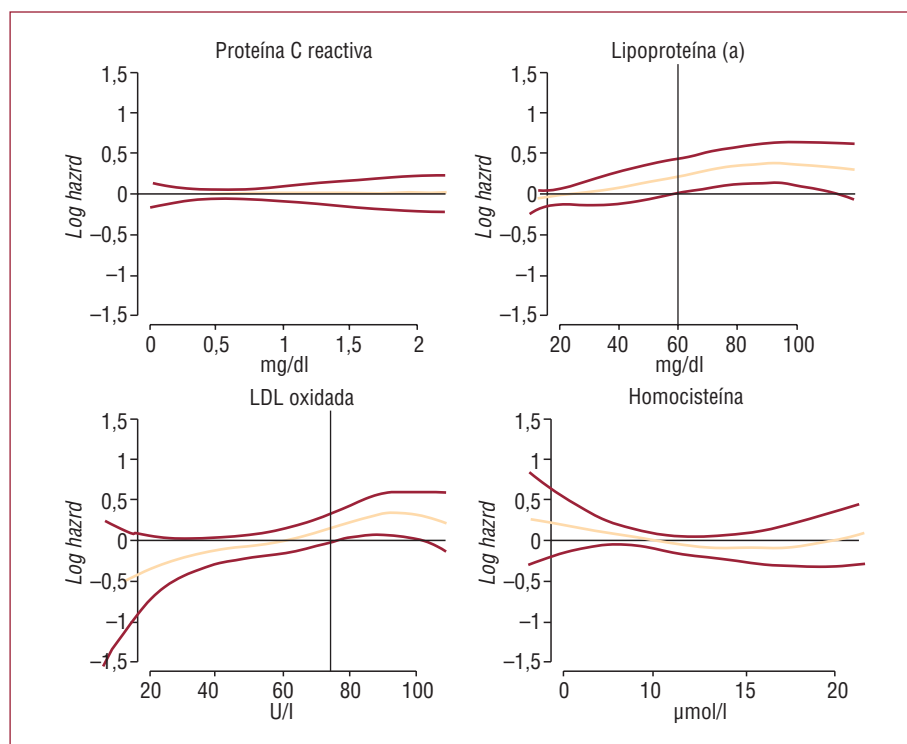


Fig. 1. Estudio FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio), que muestra que los únicos factores de riesgo emergentes asociados de forma independiente con el pronóstico fueron la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada y la lipoproteína (a). Tomado de Gómez et al⁶.

por isquemia y reperfusión ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas¹³. Una de las líneas más prometedoras y en la que se trabaja activamente con el fin de aumentar la cantidad de miocardio salvado por la restauración del flujo coronario en el IAM es la activación de la vía del óxido nítrico/guanosinmonofosfato cíclico (GMPc). Estudios recientes en modelos animales han mostrado que tanto la sobreexpresión de sintasa de óxido nítrico por el miocardio¹⁴ como la activación farmacológica de la guanilato ciclasa soluble¹⁵ protegen significativamente contra el daño por isquemia y reperfusión. En esta línea, se ha descrito recientemente que en ratones que sobreexpresan fosfodiesterasa-5, una enzima que cataboliza el GMPc, se produce un menor aumento de esta molécula en el miocardio después de la oclusión coronaria y son más susceptibles a la dilatación y disfunción ventriculares que los ratones normales¹⁶. Finalmente, en este campo también se ha descrito recientemente que el efecto protector del poscondicionamiento isquémico depende en gran parte del retraso en la recuperación del pH¹⁷.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

En el último año se ha avanzado en la aplicación de diferentes métodos de diagnóstico en el campo de la cardiopatía isquémica. Comenzando por lo más sencillo, se siguen describiendo nuevas utilidades del electrocardiograma en la estratificación pronóstica de los pacientes con síndromes coronarios agudos con y sin elevación del ST^{18,19}. Respecto a las técnicas de imagen, este año se han publicado algunos estudios relevantes. Bouzas-Mosquera et al²⁰ analizaron el valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en una serie de 4.004 pacientes con cardiopatía isquémica conocida o sospechada y test de esfuerzo convencional negativo seguidos du-

rante un promedio de 4,5 años. La isquemia ecocardiográfica fue un predictor independiente de muerte y de complicaciones cardiovasculares mayores y mejoró la clasificación pronóstica proporcionada por las variables clínicas y la prueba de esfuerzo convencional. Se han publicado trabajos que confirman la utilidad de la tomografía de perfusión²¹, la tomografía computarizada multicorte²² y la resonancia magnética^{23,24} (fig. 2) en el diagnóstico y la evaluación pronóstica de la cardiopatía isquémica e incluso en el análisis de las características de las placas aterosclerosas. Finalmente, se continúa trabajando activamente en las técnicas de imagen molecular, que demuestran grandes posibilidades para la caracterización de la aterosclerosis y de la perfusión o remodelado miocárdicos.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Las principales aportaciones en el año 2009 en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) se pueden clasificar en los siguientes apartados: modelos clínicos de estratificación del riesgo, estrategia invasiva, biomarcadores, complicaciones hemorrágicas y tratamiento farmacológico.

Modelos clínicos de estratificación del riesgo

Se efectuó un reanálisis de los pacientes con SCASEST del registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) con el fin de predecir la ausencia de cualquier evento durante la hospitalización²⁵. Se encontraron quince variables predictivas, y los pacientes en los tres deciles inferiores del modelo presentaron pocos eventos y muy baja mortalidad (0,5%). La principal limitación es la aplicación práctica de un modelo de esta complejidad. Por otra parte, Kurz et al²⁶ desarrollaron un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en todo el espectro de los síndromes coronarios agudos, con variables recogidas al ingreso. El modelo incluyó siete variables: edad, clase Killip, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, reanimación cardiopulmonar prehospitalaria, historia de insuficiencia cardíaca e historia de ictus cerebral. En contraste con estos estudios, Gale et al²⁷ compararon cinco modelos de riesgo en más de 100.000 pacientes con síndrome coronario agudo de hospitales del Reino Unido. Los modelos investigados fueron tanto complejos (PURSUIT [Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable agina: Receptor Suppression Using Integrilin], GUSTO-1 [Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries] y GRACE, que incluyen múltiples variables) como simples (SRI [Simple Risk Index] y EMMACE

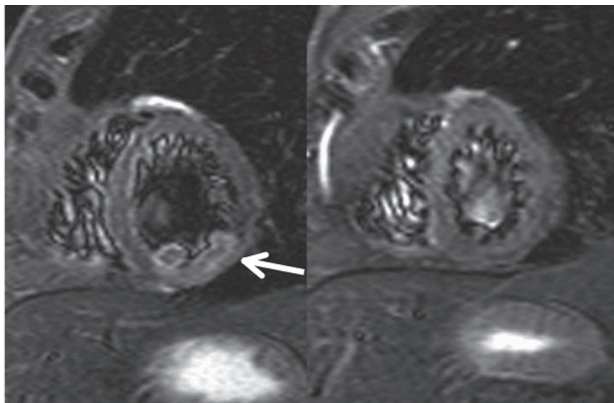


Fig. 2. Imágenes de resonancia magnética de eje corto potenciadas en T2 de un paciente con edema precoz tras infarto (izquierda) en los segmentos inferior e inferolateral medial, y su desaparición a los 6 meses (derecha). Tomado de Monmeneu et al²⁴.

TABLA 1. Evaluación de cinco clasificaciones de riesgo en la cohorte MINAP (Myocardial Infarction National Audit Project), que incluye a más de 100.000 pacientes con síndrome coronario agudo de hospitales del Reino Unido³

Modelo	Periodo de predicción	Índice C en MINAP
PURSUIT	30 días	0,79 (0,78-0,8)
GUSTO-1	30 días a 1 año	0,8 (0,79-0,82)
GRACE (hospital)	Hospitalización	0,8 (0,8-0,81)
GRACE (6 meses)	6 meses	0,8 (0,79-0,8)
SRI	30 días	0,79 (0,78-0,8)
EMMACE	30 días	0,78 (0,77-0,78)

EMMACE: Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; GUSTO-1: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin; SRI: Simple Risk Index. Los modelos investigados fueron tanto complejos (PURSUIT, GUSTO-1 y GRACE, que incluyen múltiples variables) como simples (SRI y EMMACE que sólo consideran edad, frecuencia cardíaca y presión arterial al ingreso). No encontraron diferencias en la capacidad discriminativa entre los modelos.

[Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events] que sólo consideran edad, frecuencia cardíaca y presión arterial al ingreso). Curiosamente, no encontraron diferencias en la capacidad discriminativa entre los modelos y, en todos ellos, la capacidad predictiva fue peor en los subgrupos en alto riesgo, como diabéticos o pacientes con insuficiencia renal (tabla 1).

Estrategia invasiva

Las guías de práctica clínica recomiendan la estrategia invasiva (coronariografía sistemática y revascularización cuando esté anatómicamente indicada) en el SCASEST. Un análisis del estudio GRACE observó una progresiva implementación de las guías y un incremento en el uso del cateterismo cardíaco desde 2001 a 2007²⁸. Sin embargo, se cateterizó menos a los pacientes con insuficiencia renal e, independientemente del grado de insuficiencia renal, la revascularización durante el ingreso mejoró la supervivencia²⁹. Se requieren estudios prospectivos aleatorizados para confirmar que el manejo agresivo mejora el pronóstico del paciente con SCASEST e insuficiencia renal.

El momento de realización del cateterismo, precoz (< 72 h) o tardío (> 72 h), también ha sido motivo de estudio. En el registro GRACE, se observó que la coronariografía tardía fue más frecuente en los pacientes con mayor riesgo y su evolución posterior fue peor que en los pacientes con cateterismo precoz³⁰. En el estudio TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) se compararon de forma aleatorizada el cateterismo precoz (< 24 h) y tardío (> 36 h)³¹. La estrategia precoz redujo la frecuencia de eventos a los 6 meses, especial-

mente en el subgrupo en alto riesgo identificado con el modelo de riesgo GRACE. Por el contrario, en otro estudio se aleatorizó a los pacientes con SCASEST, con manejo invasivo y estenosis coronarias susceptibles de angioplastia a intervención inmediata o diferida (24-48 h)³². Sorprendentemente, la frecuencia de infarto fue superior con la intervención inmediata debido a infarto periprocedimiento. Los resultados de este estudio mantienen la controversia sobre el significado y la cuestionable benignidad de los infartos periprocedimiento.

Si bien está universalmente aceptado el cateterismo sistemático y la revascularización en el SCASEST de alto riesgo, persiste cierta controversia en los pacientes con bajo riesgo. Así, en pacientes con bajo riesgo inicial evaluados en unidad de dolor torácico, en los que se encontraron estenosis coronarias a las que se atribuyó la causa del dolor torácico, no se observó beneficios en la revascularización al año de seguimiento³³.

Biomarcadores

Se han publicado resultados sobre estrategias multimarcador, utilizando biomarcadores ya conocidos, y sobre nuevos biomarcadores. Dentro de las estrategias multimarcador, un estudio midió la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), proteína C reactiva, troponina I y la tasa de filtrado glomerular en pacientes con SACSEST³⁴. Tras un seguimiento de 5 años, sólo el NT-proBNP demostró capacidad para predecir mortalidad. En otro estudio se determinaron once biomarcadores y sólo el NT-proBNP y la proteína ligando de ácidos grasos cardíacos (H-FABP) proporcionaron información pronóstica adicional a la de la troponina³⁵. La utilidad de los péptidos natriuréticos cerebrales se corroboró en otro estudio que demostró su capacidad predictiva independiente de las alteraciones ecocardiográficas³⁶.

Entre los nuevos biomarcadores, destaca la troponina ultrasensible, que podría elevarse en pacientes con episodios de isquemia y troponina convencional negativa. Así, en el estudio TIMI 35, en pacientes con troponina convencional negativa sometidos a una prueba de esfuerzo nuclear, se detectaron pequeñas elevaciones de troponina que se correlacionaron con la presencia de isquemia inducida³⁷. Además, se han publicado datos sobre el valor diagnóstico y/o pronóstico de otros biomarcadores en los síndromes coronarios agudos, como la cistatina C (proteína eliminada exclusivamente por filtración glomerular y marcador de daño renal), cromogranina A (marcador de actividad simpática), CXCL16 (marcador de actividad inflamatoria aterogénica) y copeptina (fragmento terminal de la vasopresina y marcador de estrés endógeno)³⁸⁻⁴¹. Futu-

ros estudios indicarán si alguno de estos biomarcadores acaba introduciéndose en la práctica asistencial.

Complicaciones hemorrágicas

La utilización de potentes fármacos antitrombóticos junto con una estrategia invasiva incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas en el SCASEST. Análisis de importantes estudios con un gran número de pacientes, como el ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) y el OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), demostraron el impacto en la mortalidad de los sangrados en el curso del SCASEST^{42,43}. La edad⁴⁴ y la trombocitopenia⁴⁵ aumentaron el riesgo de hemorragias. En el registro CRUSADE (Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) se elaboró un *score* de riesgo hemorrágico entre 1 y 100 puntos⁴⁶. A pesar de la complejidad del *score*, su precisión (medida con el estadístico C) fue aceptable (0,70) pero no óptima.

Tratamiento farmacológico

El estudio EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes) comparó, de forma aleatorizada, la administración sistemática precoz (al ingreso) de eptifibatida frente a la administración tardía (en el laboratorio de hemodinámica y a criterio del hemodinamista) en el SCASEST con manejo invasivo⁴⁷. La administración precoz no aportó beneficios e incrementó la frecuencia de hemorragias. El estudio TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 substudy), que comparó el prasugrel con el clopidogrel, evidenció la reducción de cualquier tipo de infarto (espontáneo o periprocedimiento) con el prasugrel⁴⁸. En el estudio PLATO⁴⁹ (PLATelet inhibition and patient Outcomes), realizado en 18.624 pacientes, el ticagrelor se mostró superior al clopidogrel a la hora de reducir el objetivo principal de eficacia (muerte, infarto de miocardio o ictus) a los 12 meses de seguimiento (el 9,8 frente al 11,7%; $p < 0,001$), en pacientes con ambos tipos de síndrome coronario agudo. Incluso el análisis secundario en la mortalidad mostró una reducción en la rama aleatorizada a ticagrelor (el 4 frente al 5,1%; $p = 0,001$). La incidencia de sangrados graves en general fue similar en ambas ramas de tratamiento, con mayor incidencia de sangrados intracraneales en el grupo de ticagrelor. Se ha evaluado el valor

pronóstico de determinar la reactividad plaquetaria en pacientes con SCASEST tratados con clopidogrel. Se demostró que el mantenimiento de una elevada reactividad plaquetaria se asociaba a un mayor riesgo de eventos adversos^{50,51}. Recientemente se han publicado diversos estudios en los que se pone de manifiesto una menor acción antiagregante del clopidogrel cuando se utiliza conjuntamente con los inhibidores de la bomba de protones⁵²⁻⁵⁴. Parece que la interacción podría explicarse por la reducción de la transformación del clopidogrel en su metabolito activo mediante la inhibición de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. Aunque los datos parecen más evidentes para omeprazol, por su mayor incidencia de uso, no se puede descartar para otros medicamentos también inhibidores del CYP2C19 como lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Por el momento, y a la espera de resultados más concluyentes, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.agemed.es) desaconseja el uso de inhibidores de bomba de protones en pacientes en tratamiento con clopidogrel, a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de hemorragia digestiva alta, para lo cual deberá realizarse una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo para cada paciente. En este sentido, la experiencia recientemente publicada de los estudios PRINCIPLE-TIMI 44 y TRITON-TIMI 38 no indica efecto alguno entre los inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel o prasugrel⁵⁵. Otros factores, además de los citados, pueden ser causa de una reducción del efecto clínico de clopidogrel, como ciertos grupos de pacientes con perfiles genéticos determinados, en concreto el CYP2C19 sujeto a polimorfismo genético, que motiva que estos sujetos no conviertan eficazmente el clopidogrel en su metabolismo activo⁵⁶⁻⁵⁸.

Con respecto al tratamiento anticoagulante, también tenemos novedades. En el estudio OASIS 5, que ya había demostrado el beneficio del fondaparinux frente a la enoxaparina en cuanto a complicaciones hemorrágicas, se hizo un subanálisis en los pacientes tratados con antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) o clopidogrel⁵⁹. También en este subgrupo, el fondaparinux redujo las complicaciones hemorrágicas, lo que se tradujo en un mayor beneficio clínico neto. Dos estudios de fase II —por lo tanto pendientes de completar fases de investigación más avanzadas— han evaluado seguridad, eficacia y escala de dosis del tratamiento anticoagulante oral con un inhibidor directo del factor Xa asociado al tratamiento antiagregante estándar en pacientes con SCA. El estudio APPRAISE (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events) utilizó el apixaban⁶⁰, y el estudio ATLAS ACS-TIMI 46 (Rivaroxaban in Combina-

tion With Aspirin Alone or With Aspirin and a Thienopyridine in Subjects With Acute Coronary Syndromes) el rivaroxaban⁶¹. Las conclusiones de ambos estudios podrían generalizarse afirmando que se observa un incremento en el riesgo de sangrado dependiente de la dosis, pero también una reducción de los eventos isquémicos especialmente en pacientes sin doble tratamiento antiagregante.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Parada cardíaca e infarto de miocardio

Puesto que cerca del 70% de las personas que fallecen antes del llegar al hospital tienen de base IAM o embolia pulmonar, el uso de trombolisis en el momento que se inician las maniobras de reanimación podría ayudar a mejorar el pronóstico. Esta hipótesis, sin embargo, no se ha podido demostrar en el estudio TROICA (Thrombolysis in Cardiac Arrest), en el que los pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria tratados con tenecteplasa tuvieron una supervivencia similar que los tratados con placebo⁶². Sin embargo, los pacientes con parada cardíaca recuperada en el contexto de un IAM con elevación del segmento ST pueden tener una marcada supervivencia y completa recuperación neurológica si son tratados de forma agresiva, con cateterismo urgente y revascularización⁶³.

Reperusión

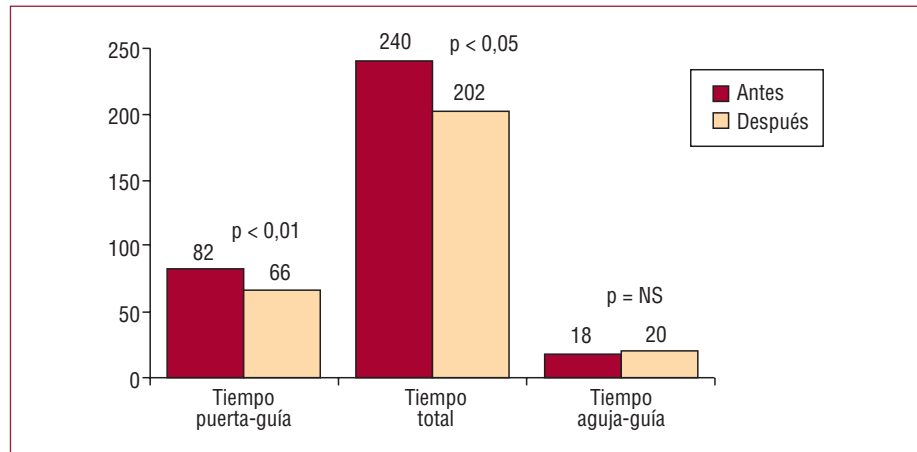
El tratamiento del IAM se basa en la reperusión inmediata con fibrinolíticos o angioplastia primaria. En el registro GRACE, se ha demostrado que el empleo de tienopiridinas combinadas con el fibrinolítico se asocia a una menor mortalidad, aunque aumenta el riesgo de hemorragia⁶⁴. Estos datos en la población confirman la utilidad de este tratamiento, demostrada previamente en estudios clínicos. La práctica de una angioplastia precoz tras la fibrinólisis sigue siendo objeto de investigación. En el estudio TRANSFER-AMI (Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction), los pacientes con alto riesgo y IAM tratados con fibrinólisis y transferidos en las 6 h siguientes a un centro para la práctica de una angioplastia tuvieron menos complicaciones isquémicas que los tratados de forma estándar⁶⁵. A pesar de que, en general, se acepta que la angioplastia es superior a la fibrinólisis como tratamiento de reperusión en el IAM, en el estudio CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Pre-hospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction), los pacientes trata-

dos con fibrinólisis en las primeras 2 h tuvieron menor mortalidad no sólo a corto plazo, sino a los 5 años de seguimiento⁶⁶. En el otro extremo del espectro, investigadores de Dinamarca han demostrado que algunos pacientes con IAM de más de 12 h de evolución y tratados con angioplastia primaria pueden salvar miocardio, incluso cuando la arteria relacionada con el IAM está totalmente ocluida⁶⁷.

Tratamiento antitrombótico

El tratamiento médico anticoagulante y antiagregante es fundamental en los pacientes reperfundidos. La heparina no fraccionada se utiliza ampliamente, pero en ocasiones se administra con dosis iniciales subterapéuticas, lo que se asocia a un mayor riesgo de reinfarto a las 48 h⁶⁸. Una alternativa a la heparina no fraccionada es fondaparinux, del que se ha demostrado, en pacientes con IAM y elevación de segmento ST tratados con intervencionismo coronario, una reducción de la mortalidad, los eventos isquémicos y los sangrados⁶⁹. Con respecto al tratamiento antiplaquetario, sigue habiendo debate sobre el beneficio de la terapia antiplaquetaria triple frente a la doble. En un registro amplio de pacientes realizado en Corea, la triple terapia (aspirina, clopidogrel y cilostazol) se demostró superior frente a la doble terapia (aspirina más clopidogrel), especialmente en el subgrupo de pacientes de más de 65 años, mujeres y diabéticos⁷⁰. Sin embargo, el uso de estos potentes antiagregantes en ocasiones no controla de forma adecuada el proceso trombótico, y es por ello que nuevos antiagregantes como el prasugrel pueden ser de interés en este contexto. En el estudio TRITON-TIMI 38, en pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria, el prasugrel parece más efectivo que el clopidogrel para la prevención de eventos isquémicos, sin que aparentemente haya un exceso de hemorragias⁷¹. La presencia de un trombo en el momento que se practica una angioplastia primaria siempre plantea la posibilidad de usar diferentes sistemas de trombectomía y protección embólica, con el objetivo de mejorar la protección miocárdica. En un metaanálisis realizado por Bavry et al⁷², la aspiración del trombo con catéter en el IAM se muestra como beneficiosa para reducir la mortalidad respecto a la angioplastia sola. La trombectomía mecánica, por otro lado, se asocia a aumento de mortalidad y los sistemas de protección embólica tienen un efecto neutro. Debido a este daño miocárdico de la reperusión, se están estudiando diferentes fármacos para limitar el área necrótica. El FX06, un péptido derivado de fibrina humana, se ha demostrado capaz de reducir la zona necrótica medida por técnicas de imagen cardíaca por resonancia magnética⁷³. Este fármaco parece seguro y bien tolerado, por lo que se deberá

Fig. 3. Comparación de las medianas de los tiempos antes y después de la constitución del grupo de trabajo para la reducción de los tiempos de demora para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con angioplastia primaria. Tomado de Mingo et al⁷⁶.



estudiar su efecto clínico en ensayos clínicos de morbilidad. Mientras tanto, el uso de anti-GPIIb/IIIa seguirá siendo de utilidad en algunos pacientes. En el estudio FATA (Facilitated Angioplasty with Tirofiban or Abciximab) el tirofiban, comparado con el abciximab, ha mostrado una igual capacidad para la resolución del segmento ST en pacientes tratados con angioplastia primaria⁷⁴. Sin embargo, el abciximab administrado antes de la angioplastia primaria en pacientes tratados con 600 mg de clopidogrel no se asocia a una reducción del tamaño del IAM⁷⁵. Todos estos nuevos conceptos no nos deben hacer olvidar que el tiempo puerta-guía es fundamental para una reperfusión rápida y eficaz en pacientes con IAM. En nuestro medio, se están aplicando diferentes estrategias para la reducción de estos tiempos. El grupo de Cardiología del Hospital Puerta del Hierro ha demostrado que se puede reducir de una forma clara cuando el servicio de transporte urgente avisa con antelación la llegada de un paciente con IAM⁷⁶ (fig. 3). Esta reducción en el tiempo puerta-guía se relaciona con una tendencia a una menor mortalidad a 30 días. El debate sobre qué tipo de *stent* implantar en pacientes con IAM sigue vigente. Recientes datos del estudio HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) han demostrado que los pacientes tratados con *stent* liberador de paclitaxel tienen menos evidencia de reestenosis angiográfica y recurrencias de la isquemia que requieren nueva revascularización que los tratados con *stent* metálico⁷⁷.

Complicaciones

Las complicaciones en fase aguda del infarto siguen siendo objeto de nuevos análisis. El Servicio de Cardiología del Hospital Vall d'Hebron ha demostrado una incidencia progresivamente menor de rotura cardíaca y muerte por esta causa en los últi-

mos 30 años, lo que se asocia al incremento de las estrategias de reperfusión y de la terapia médica concomitante⁷⁸. La aparición de *shock* cardiogénico en el contexto de IAM es también un gran reto terapéutico. Estos pacientes son tratados, generalmente, con balón de contrapulsación intraaórtico. Sin embargo, en un reciente metaanálisis parece que los pacientes tratados con angioplastia primaria no se benefician del balón de contrapulsación cuando se presenta un *shock* cardiogénico⁷⁹. Esta falta de evidencia contrasta con las recientes guías europeas para el tratamiento del IAM, en las que se recomienda el balón de contrapulsación en pacientes en *shock*⁸⁰.

El patrón del pronóstico del IAM a corto y largo plazo está cambiando en los últimos años. Así, mientras la mortalidad hospitalaria se está reduciendo, la incidencia de insuficiencia cardíaca a los 5 años se está incrementando⁸¹. La insuficiencia cardíaca surge durante la hospitalización o en el seguimiento y es un importante factor pronóstico de mortalidad a largo plazo. Las mujeres con IAM y elevación del segmento ST siguen teniendo mayor mortalidad, una vez ajustada por otras variables, respecto a los varones⁸². Esta mayor mortalidad está relacionada con diferencias notables en el tratamiento, el tiempo de reperfusión y la revascularización. El diagnóstico electrocardiográfico en mujeres a veces es un reto, porque con más frecuencia se presenta con menor elevación total del segmento ST y ondas Q patológicas en el electrocardiograma inicial⁸³.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Es bien conocido que la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica generalmente disminuye la aparición de nuevos eventos, mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia de nuestros pacientes. Sin embargo, seguimos desestimando esta faceta de tratamiento. Tal vez los datos recientemente pu-

blicados nos hagan reflexionar⁸⁴. En Estados Unidos, en el año 2000 entre el 30 y el 60% de los pacientes con enfermedad cardiovascular recibían el tratamiento recomendado; si este porcentaje hubiese sido del 60%, la mortalidad se habría reducido un 50% o, lo que es lo mismo, se habría podido evitar 135.000 muertes. Estos datos extrapolados a la prevención secundaria significarían una reducción en la mortalidad del 30%, muy superior incluso a la que suponen los tratamientos de revascularización en el síndrome coronario agudo (19%). Por lo tanto, debe ser prioritario implementar ejemplos recientes y sencillos de mejora en las estrategias de cumplimiento de la prevención secundaria^{85,86}, así como conocer su significado en la población española.

Prevención de arritmias malignas

La aparición de arritmias ventriculares es uno de los predictores pronósticos más importantes tras un SCA. Cómo identificar a los pacientes en riesgo es un tema de debate constante, sin que exista además una recomendación unánime. De hecho, la valoración de la función ventricular en el seguimiento es en la mayoría de los casos la única prueba utilizada para identificar a estos pacientes en riesgo. Un estudio multicéntrico internacional reciente evaluó en 5.869 pacientes con IAM y fracción de eyección $\leq 40\%$ diferentes herramientas de estratificación (desde la variabilidad de la frecuencia a la realización de un estudio electrofisiológico), a las 6 semanas tras el infarto, como predictores de riesgo de fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular sostenida (TVS) documentada con un Holter implantable. La incidencia de FV o TVS a los 2 años de seguimiento fue del 8%. El mayor predictor de riesgo fue la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y se concluye que determinarla podría ser útil para identificar aún mejor a los pacientes en riesgo tras un IAM⁸⁷. Asimismo, la variabilidad de la frecuencia cardíaca parece identificar a los pacientes en riesgo incluso aunque tengan una fracción de eyección conservada⁸⁸. El tratamiento farmacológico se ha demostrado que disminuye el riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares después de un síndrome coronario agudo. Nuevas evidencias referentes a los bloqueadores beta se han reafirmado en el último año⁸⁹. Aunque el uso del tratamiento con bloqueadores beta en pacientes con enfermedad pulmonar reactiva (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) continúa siendo inferior que en pacientes sin enfermedad pulmonar (el 77,2 frente al 88,7% al alta), su uso se asocia tanto en uno como en otro grupo de pacientes con una menor mortalidad. Asimismo, datos procedentes del estudio GUSTO V⁹⁰ extienden el beneficio del uso previo de inhibidores del eje renina-angiotensina para dismi-

nuir la incidencia de arritmia ventricular maligna en las primeras 48 h del infarto. Sin embargo, según datos del estudio OAT-EP (Occluded Artery Trial-Electrophysiological Mechanisms)⁹¹, no parece que la apertura de una arteria ocluida en la fase subaguda del infarto se asocie con una mejora en los predictores de riesgo de muerte súbita o arritmias estudiadas y similares a los previamente comentados⁸⁷. Aunque las indicaciones en prevención secundaria para la implantación de un desfibrilador no han sido modificadas en el último año, la excelente revisión del perfil de riesgo de los pacientes y el momento tras el infarto en que fue indicado este dispositivo hecha por Myerburg⁹² hace recomendable su lectura.

Prevención del remodelado ventricular

La incidencia de un remodelado ventricular adverso continúa siendo alta a pesar de la administración más precoz de las estrategias de reperfusión⁹³. Para evitar el remodelado hay diferentes estrategias farmacológicas, unas que se han administrado durante la reperfusión (adenosina, nicorandil, nitroprusiato, óxido nítrico, estatinas) y otras en la fase subaguda y crónica del infarto (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la renina, espironolactona, bloqueadores beta, estatinas)⁹⁴. Aunque hay evidencia de que la eplerenona disminuye la morbimortalidad en pacientes con disfunción ventricular, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca, no se conoce bien su mecanismo de acción. Dos estudios recientes muestran que uno de los efectos de la eplerenona podría ser en la regulación del colágeno que se produce durante el remodelado ventricular^{95,96}.

El tratamiento experimental con células madre adultas en pacientes con IAM parece haber avanzado en el último año de un modo más significativo. Se podría destacar dos hechos sobre los numerosos estudios aparecidos. Primero, la experiencia inicial a la hora de administrar las células de forma transendomiocárdica guiada por cartografía electromagnética en pacientes con IAM reciente⁹⁷. La inyección intramiocárdica de células fue segura y significa que, por primera vez en humanos, las células no se administraron de forma intracoronaria. La inyección transendomiocárdica tiene la ventaja de que aumenta la retención de las células administradas en el territorio del infarto. En segundo lugar, los estudios aleatorizados publicados⁹⁸⁻¹⁰¹ —todos evalúan objetivos subrogados de contractilidad o remodelado— muestran resultados positivos de la terapia con células procedentes de médula ósea respecto al grupo control con tratamiento estándar óptimo. Una vez más, parece que los pacientes con más alto riesgo sean los más beneficiados.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Novella B, Alonso M, Rodríguez-Salvanes F, Susi R, Reviriego B, Escalante L, et al. Incidencia a diez años de infarto de miocardio fatal y no fatal en la población anciana de Madrid. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1140-9.
- López Suárez A, Elvira González J, Beltrán Robles M, Alwakil M, Saucedo JM, Bascuñana Quirell A, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1150-8.
- Portero MP, León M, Andrés EM, Laclaustra M, Pascual I, Bes M, et al. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular de jóvenes españoles de los años ochenta y tras el 2000: datos del estudio AGEMZA. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1260-6.
- Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation*. 2008;118:1929-37.
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897-908.
- Gómez M, Valle V, Arós F, Sanz G, Sala J, Fiol M, et al. LDL oxidada, lipoproteína(a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (estudio FORTIAM). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:373-82.
- Barrios V, Gómez-Huelgas R, Rodríguez R, De Pablos-Velasco P. Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente: estudio REFERENCE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1159-7.
- Páramo JA, Belouqui O, Rodríguez JA, Díez J, Orbe J. Asociación de la metaloproteína-10 y el tabaquismo en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1267-73.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
- Inserte J, Barrabés JA, Hernando V, García-Dorado D. Orphan targets for reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2009;83:169-78.
- West MB, Rokosh G, Obal D, Velayutham M, Xuan YT, Hill BG, et al. Cardiac myocyte-specific expression of inducible nitric oxide synthase protects against ischemia/reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition. *Circulation*. 2008;118:1970-8.
- Korkmaz S, Radovits T, Barnucz E, Hirschberg K, Neugebauer P, Loganathan S, et al. Pharmacological activation of soluble guanylate cyclase protects the heart against ischemic injury. *Circulation*. 2009;120:677-86.
- Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, Van den Bergh A, Lenaerts I, Busch C, et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2009;119:408-16.
- Inserte J, Barba I, Hernando V, García-Dorado D. Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium. *Cardiovasc Res*. 2009;81:116-22.
- Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, Todaro TG, Adams P, Westerhout CM, et al. ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Circulation*. 2008;118:1335-46.
- Barrabés JA, Figueras J, Cortadellas J, Lidón RM, Ibars S. Usefulness of electrocardiographic and echocardiographic left ventricular hypertrophy to predict adverse events in patients with a first non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:455-60.
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, Broullón FJ, Mosquera VX, García-Bueno L, et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1981-90.
- Candell-Riera J, Romero-Farina G, Milá M, Aguadé-Bruix S; RECAVA (Red temática de enfermedades cardiovasculares) Research Study Group. Análisis del engrosamiento segmentario ventricular izquierdo con bajas dosis de dobutamina mediante *gated*-SPECT en la miocardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1061-9.
- Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, Van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135-44.
- Husser O, Bodí V, Sanchis J, Mainar L, Núñez J, López-Lereu MP, et al. Valor diagnóstico adicional de la disfunción sistólica inducida para la detección de enfermedad coronaria mediante resonancia magnética cardíaca de estrés con dipiridamol. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:383-91.
- Monmeneu JV, Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Mainar L, Núñez J, et al. Valoración del edema tras un infarto agudo de miocardio con elevación del ST mediante resonancia magnética cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:858-66.
- Brieguer D, Fox KAA, Fitzgerald G, Eagle KA, Budaj A, Avezum A, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:888-94.
- Kurz DJ, Bernstein A, Hunt K, Radovanovic D, Erne P, Siudak Z, et al. Simple point-of-care risk stratification in acute coronary syndromes: the AMIS model. *Heart*. 2009;95:662-8.
- Gale CP, Manda SOM, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95:221-7.
- Goodman Sh G, Huang W, Yan AT, Budaj A, Kennelly BM, Gore JM, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: Baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2009;158:193-201.
- Wong JA, Goodman Sh G, Yan RT, Wald R, Bagnall AJ, Welsh RC, et al. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J*. 2009;30:549-57.
- Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, Goodman SG, Huang H, Brieger D, et al. Delay to angiography and outcomes

- following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:211-5.
31. Mehta SR, Granger Ch, Boden WE, Steg Ph G, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2009;360:2165-75.
 32. Riezebos RK, Ronner E, Bals E, Slagboom T, Simts PC, Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95:807-12.
 33. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Mainar L, Núñez E, Merlos P, et al. Efficacy of coronary revascularization in patients with acute chest pain managed in chest pain unit. *Mayo Clinic Proceed*. 2009;84:323-9.
 34. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:357-64.
 35. McCann CJ, Glover BM, Menown IBA, Moore MJ, McEneny J, Owen CG et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2009;103:22-8.
 36. Ang DSC, Kong CFJ, Kao M, Struthers AD. Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities. *Am Heart J*. 2009;158:133-40.
 37. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2009;30:162-9.
 38. García Acuña JM, González Babarro E, Shamagian LG, Peña Gil C, Vidal Pérez R, López Lago AM, et al. La cistacina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:510-9.
 39. Jansson AM, Rosjö H, Omeland T, Karlsson Th, Hartford M, Flyvbjerg A, et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:25-32.
 40. Jansson AM, Aukrust P, Ueland Th, Smith C, Omeland T, Hartford M, et al. Soluble CXCL16 predicts long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009;119:3181-8.
 41. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60-8.
 42. Mehra NR, Pocock S, Stone G, Clayton T, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients preenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-66.
 43. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta S, Afzal R, Chorlavičius S, Bassand JP, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:655-61.
 44. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand M, Feit F, White HD, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1021-30.
 45. Wang TY, Ou F, Roe MT, Harrington RA, Ohman E, Gibler B, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2009;119:2454-62.
 46. Subherwal S, Bach RG, Chen A, Gage B, Rao S, Newby K, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:1873-82.
 47. Giugliano RP, White J, Bode Ch, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis B, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2009;360:2176-90.
 48. Morrow DA, Wiviott St, White H, Nicolau J, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous an procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutics outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2009;119:2758-64.
 49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;10;361:1045-57.
 50. De Miguel Castro A, Cuellas Ramón C, Diego Nieto A, Samaniego Lampón B, Alonso Rodríguez D, Fernández Vázquez F, et al. La reactividad plaquetaria post-tratamiento predice los eventos adversos a largo plazo mejor que la respuesta al clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:126-35.
 51. Marcucci R, Gori AM, Panicia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: A 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119:237-42.
 52. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60.
 53. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714-9.
 54. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
 55. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;19;374:989-97.
 56. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
 57. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Queineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
 58. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373:309-17.
 59. Jolly SS, Faxon DP, Fox KAA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:468-76.
 60. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRaise) trial. *Circulation*. 2009;119:2877-85.
 61. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients

- with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38.
62. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359:2651-62.
 63. Hosmane VR, Mustafa NG, Reddy VK, Reese IV CL, DiSabatino A, Kolm P, et al. Survival and neurologic recovery in patients with st-segment elevation myocardial infarction resuscitated from cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:409-15.
 64. López-Sendón J, Dabbous OH, López de Sá E, Stiles M, Gore JM, Brieger D, et al. Evolución hospitalaria asociada al empleo de fibrinolíticos y tienopiridinas en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:501-9.
 65. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705-18.
 66. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30:1598-606.
 67. Busk M, Kalltoft A, Nielsen SS, Böttcher M, Rehling M, Thuesen L, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J*. 2009;30:1322-30.
 68. Cheng S, Morrow DA, Sloan S, Antman EM, MD, Sabatine MS. Predictors of initial nontherapeutic anticoagulation with unfractionated heparin in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:1195-02.
 69. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, Flather M, Steg PG, Avezum A, et al. Therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with stand non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. An individual patient-level combined analysis of the fifth and sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation*. 2008;118:2038-46.
 70. Chen KY, Rha SW, Li YJ, Poddar KL, Jin Z, Minami Y, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;119:3207-14.
 71. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
 72. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29:2989-3001.
 73. Atar D, Petzelbauer P, Schwitzer J, Huber K, Rensing B, Kasprzak JD, et al. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:720-9.
 74. Marzocchi A, Manari A, Piovaccari G, Marrozzini C, Marra S, Magnavacchi P, et al. Randomized comparison between tirofiban and abciximab to promote complete ST-resolution in primary angioplasty: results of the facilitated angioplasty with tirofiban or abciximab (FATA) in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J*. 2008;29:2972-80.
 75. Mehili J, Kastrati A, Schulz S, Frügel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. study investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading. A randomized double-blind trial. *Circulation*. 2009;119:1933-40.
 76. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufrate E, Blasco A, Millán I, et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperfusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:15-22.
 77. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong Ch, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:1946-59.
 78. Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA, Serra V, Alguersuari J, Cortadellas J, et al. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation*. 2008;118:2783-9.
 79. Sjaauw KD, Engström AE, Vis MM, Van der Schaaf RJ, Jr JB, Koch KT, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J*. 2009; 30:459-68.
 80. Van de Werf F, Bax G, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST [versión corregida 22-7-2009]. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:e1-e47.
 81. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:13-20.
 82. Jneid H, Fonarow GC, Cannon ChP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803-10.
 83. Galcerá-Tomás J, Melgarejo-Moreno A, Alonso-Fernández N, Padilla-Serrano A, Martínez-Hernández J, Gil-Sánchez FJ, et al. El sexo femenino se asocia de forma inversa e independiente a la marcada elevación del segmento ST. Estudio en pacientes con infarto agudo de miocardio con ST elevado e ingreso precoz. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:23-3.
 84. Capewell S, O'Flaherty M, Ford ES, Critchley JA. Potential reductions in United States coronary heart disease mortality by treating more patients. *Am J Cardiol*. 2009;103:1703-9.
 85. Lafitte M, Pradeau V, Leroux L, Richeboeuf V, Tastet S, Boulon C, et al. Efficacy over time of a short overall atherosclerosis management programme on the reduction of cardiovascular risk in patients after an acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:51-8.
 86. Redfern J, Briffa T, Ellis E, Freedman SB. Choice of secondary prevention improves risk factors after acute coronary syndrome: 1-year follow-up of the CHOICE (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) randomised controlled trial. *Heart*. 2009;95:468-75.
 87. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:689-98.
 88. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Muller A, Joeinig A, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*. 2009;30:576-83.
 89. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;103:295-300.

90. Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J*. 2009;158:238-43.
91. Rashba EJ, Lamas GA, Couderc JP, Hollist SM, Dzavik V, Ruzyllo W, et al. Electrophysiological effects of late percutaneous coronary intervention for infarct-related coronary artery occlusion: the Occluded Artery Trial-Electrophysiological Mechanisms (OAT-EP). *Circulation* 2009;119:779-87.
92. Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:2245-53.
93. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scara A, Labbadia A, et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J*. 2009;30:566-75.
94. Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2710-8.
95. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009;119:2471-9.
96. Weir RA, Mark PB, Petrie CJ, Clements S, Steedman T, Ford I, et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: does eplerenone have an effect? *Am Heart J*. 2009;157:1088-96.
97. Krause K, Jaquet K, Schneider C, Haupt S, Lioznov MV, Otte KM, et al. Percutaneous intramyocardial stem cell injection in patients with acute myocardial infarction: first-in-man study. *Heart*. 2009;95:1145-52.
98. Dill T, Schachinger V, Rolf A, Mollmann S, Thiele H, Tillmanns H, et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J*. 2009;157:541-7.
99. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyllo W, Chojnowska L, Kepka C, Tracz W, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1313-21.
100. Herbots L, D'Hooge J, Eroglu E, Thijs D, Ganame J, Claus P, et al. Improved regional function after autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with acute myocardial infarction: a randomized, double-blind strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2009;30:662-70.
101. Gyongyosi M, Lang I, Dettke M, Beran G, Graf S, Sochor H, et al. Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:70-81.