

Artículo especial

Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos



Alessandro Sionis^{a,*}, Juan Miguel Ruiz-Nodar^b, Antonio Fernández-Ortiz^c, Francisco Marín^d, Emad Abu-Assi^e, Oscar Díaz-Castro^f, Ivan J. Nuñez-Gil^c y Rosa-Maria Lidón^g

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

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

^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 7 de febrero de 2015

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Infarto de miocardio

Fisiopatología

Prevención

Ancianos

Cuidados críticos cardiológicos

RESUMEN

Se revisan los principales avances publicados en el año 2014 sobre cardiopatía isquémica, junto con las novedades más relevantes acerca de cuidados críticos cardiológicos.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on Ischemic Heart Disease and Intensive Cardiac Care

ABSTRACT

This article summarizes the main developments reported in 2014 on ischemic heart disease, together with the most important innovations in intensive cardiac care.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Myocardial infarction

Pathophysiology

Prevention

Elderly

Acute cardiac care

Abreviaturas

CI: cardiopatía isquémica

ICP: intervencionismo coronario percutáneo

RFF: reserva fraccional de flujo

SCA: síndrome coronario agudo

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Epidemiología

Según datos del registro RECALCAR¹, en el año 2010 el 31,2% del total de fallecimientos en España se debió a las enfermedades

* Autor para correspondencia: Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: Asionis@santpau.cat (A. Sionis).

cardiovasculares. A pesar de ello, España se encuentra entre los países europeos con una menor mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) en ambos sexos. Datos recientes indican que desde mediados de la década de los setenta del siglo pasado, en España se ha producido una reducción en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares de un 36% en los varones y de un 40% en las mujeres.

Este año se han publicado los resultados del estudio DIOCLES² sobre el manejo y pronóstico de los síndromes coronarios agudos (SCA) en España. Se perpetúa así, la labor de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares en promover registros periódicos sobre SCA que proporcionan valiosa información en relación con su pronóstico, manejo y evolución temporal en España³⁻⁵. Se incluyó a 2.557 pacientes ingresados entre enero y junio de 2012 con sospecha de SCA en 44 hospitales españoles seleccionados al azar. La mortalidad hospitalaria fue del 4,1%, una cifra significativamente menor que la descrita en el último registro disponible (5,7%), el MASCARA⁶, como se puede observar en la tabla 7-28. Entre los 1.602 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) incluidos en el registro (62,7% del total) hubo un incremento en la utilización de inhibidores del receptor P2Y12 (del 42 al 91%), disminución en

Tabla

Moléculas relevantes como biomarcadores en estudios publicados los últimos meses

Molécula	Relación	Referencia
Citocina proinflamatoria/proteína nuclear HMGB1	Valores proporcionales a aterosclerosis coronaria	Haghjooy-Javanmard, et al ⁷
Plasmalógenos (fosfolípidos) de colina séricos	Marcadores de aterosclerosis coronaria	Nishimukai et al ⁸
GDF 15	Asociación con gravedad de cardiopatía isquémica; mejor que albúmina modificada por isquemia y que PAPP-A	Fan et al ⁹
HBA _{1c} en pacientes no diabéticos	Predictor de gravedad independiente de cardiopatía isquémica	Garg et al ¹⁰
Triptasa sérica	Relación pronóstica y con la puntuación SYNTAX en síndrome coronario agudo	Pastorello et al ¹¹
Adiponectina y derivadas	Desarrollo de enfermedad coronaria	Wang et al ¹²
Adipocinas circulantes	Isquemia comprobada con SPECT	Kawagoe et al ¹³
Apelina	Valores en plasma inversamente correlacionados con la gravedad y directamente con la estabilidad de placa en pacientes con síndrome coronario agudo	Hung et al ¹⁴
Adropina sérica	Valores disminuidos relacionados con infarto en enfermos coronarios	Yu et al ¹⁶
FGF23	Pronóstico cardiovascular e influencia en respuesta al tratamiento con IECA	Udell et al ¹⁷
Osteoglicina circulante y NGAL/MMP9	Predictores de eventos al año de la coronariografía; se expresan en placas vulnerables	Cheng et al ¹⁸
S100A9 (proteína plaquetaria)	Elevada en pacientes con infarto; involucrada en la ruta trombótica	Wang et al ¹⁹
TGF-β1 y SMAD3 séricos	Se asocian a enfermedad coronaria; útiles para estratificación de riesgo y diagnóstico	Chen et al ²⁰
sST2 soluble	Predictor de mortalidad a largo plazo en enfermedad coronaria estable, complementario al NT-proBNP y la TnT	Dieplinger et al ²¹
Valores de cHDL	Pronóstico tras síndrome coronario agudo (cohorte española) y en pacientes estables (subestudio COURAGE)	Fácila et al ²²
PSA y fPSA	Relación con extensión y pronóstico en síndrome coronario agudo	Acharjee et al ²³
BNP/NT-proBNP	Detección isquemia tras ejercicio; pronóstico a largo plazo en coronariopatía estable (metanálisis)	Durmaz et al ²⁴
Proteína quimiotáctica de monocitos 1, galectina-3	Asociadas a eventos cardiovasculares	Lee et al ²⁵
Copeptina (extremo terminal carboxílico de la prohormona vasopresina, se secreta por la neurohipófisis de forma estoiquiométrica con la vasopresina)	Como estrategia de doble marcador, combinando daño miocárdico (cTn) y estrés endógeno (copeptina); gran exactitud en el diagnóstico temprano del IAM	Wei et al ²⁶
		Tuñón et al ²⁷
		Rubini Gimenez et al ²⁸

BNP: péptido natriurético cerebral; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cTn: troponina cardíaca; FGF23: *fibroblast growth factor 23*; fPSA: antígeno prostático específico libre; GDF 15: *growth differentiation factor 15*; HBA_{1c}: glucohemoglobina; HMGB1: *high-mobility group box-1*; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MMP-9: metaloproteínasa de matriz 9; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PSA: antígeno prostático específico; SMAD3: *decapentaplegic homolog 3*; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica; sST2: *soluble suppression of tumorigenicity 2*; TGF-β1: *transforming growth factor β1*; TnT: troponina T.

el uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (del 21 al 4%, respectivamente) y aumento en la realización de coronariografía durante el ingreso (del 63 al 81%) y en las tasas de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) (del 34 al 53%). Estos datos confirman la paulatina incorporación de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en España, en paralelo a una disminución significativa de la mortalidad hospitalaria de los SCA.

También se han conocido datos interesantes del registro EURHOBOP²⁹, que muestra importantes diferencias entre países europeos en el manejo en fase aguda del SCA. En él se incluyó a 12.231 pacientes consecutivos con SCA ingresados entre 2008 y 2010 en 7 países europeos (Alemania, España, Finlandia, Francia, Grecia, Italia y Portugal). Se encontró una mayor prevalencia de fumadores en Grecia, Francia y España y de diabéticos en España y Portugal. En los pacientes con SCASEST, el 67,2% del total, la diferencia más destacable fue una menor realización de coronariografía y revascularización coronaria en los países del sur de Europa: 66,1% en Francia, 57,4% en Alemania, 44,1% en Finlandia,

37,3% en España, 33,4% en Portugal y 19,6% en Grecia. Conviene recordar que estos datos son de 2010, y como se ha visto en los datos del año 2012 del estudio DIOCLES, al menos en España país estas diferencias se están reduciendo en los últimos años.

Las diferencias en el pronóstico de la CI según el sexo siguen siendo un motivo de controversia. En el recientemente publicado estudio RESCATE II³⁰, la mortalidad fue similar en mujeres y en varones a los 28 días tras un primer SCA (el 5,57 y el 4,46%, respectivamente; $p = 0,39$), pero con una mayor mortalidad entre los varones a los 7 años (*hazard ratio* [HR] = 1,93; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,46-2,56; $p < 0,001$).

Patogenia

Existe un interés creciente en comprender qué mecanismos subyacen en la desestabilización de una placa de ateroma con la subsiguiente aparición de un SCA. La inflamación, tanto local como

sistémica, ejerce un papel fundamental en la fisiopatología de los SCA. A este respecto merece ser resaltada la revisión de Libby et al³¹, que ofrece una perspectiva global de los mecanismos por los que la inflamación puede conducir a la aparición de un SCA. Estas observaciones tienen unas importantes potenciales implicaciones terapéuticas, tanto de cara a la prevención de los SCA como de su recurrencia.

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

En el registro RECALCAR¹ se recoge una elevada prevalencia en España de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, lo que contrasta con la baja incidencia de enfermedades cardiovasculares en comparación con otros países europeos. Esta desproporción podría deberse a que el impacto desfavorable en la salud de alguno de estos factores de riesgo, como el incremento de la tasa de obesidad y diabetes, así como el tabaquismo en mujeres, aún no han tenido tiempo suficiente para generar un aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

En el estudio EUROASPIRE (*European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*) IV³², aunque un porcentaje elevado de pacientes con CI recibió un tratamiento correcto, la mayoría no alcanzó los objetivos terapéuticos establecidos para los diferentes factores de riesgo. Según un reciente metanálisis, en Europa, aproximadamente un 9% de los eventos cardiovasculares sería atribuible a un bajo grado de adherencia al tratamiento con estatinas y fármacos antihipertensivos, ya que existe una asociación inversa entre el grado de adherencia y el riesgo de eventos³³.

Las novedades relacionadas con ensayos clínicos con fármacos se centran en los antidiabéticos e hipolipemiantes. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, saxagliptina y alogliptina, se probaron en los estudios SAVOR-TIMI 53^{34,35} y EXAMINE³⁶, respectivamente. Ambos inhibidores resultaron ser no inferiores a placebo en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, la saxagliptina se asoció a un aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR = 1,27; IC95%, 1,07-1,51), especialmente en pacientes con valores elevados de péptidos natriuréticos, antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con patología cardiovascular³⁵.

Aunque los valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad representan un potente predictor independiente de riesgo cardiovascular, datos recientes sugieren que esto puede que no sea aplicable a pacientes de alto riesgo ya tratados con estatinas. Al evaluar la relación de valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en pacientes que recibían diferentes dosis de estatinas, se observó que los valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad se relacionaron con un aumento de riesgo cardiovascular únicamente en los pacientes que no recibieron o tomaron dosis bajas de estatinas, pero no en los tratados con dosis altas³⁷. En un metanálisis reciente, el aumento de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, obtenidos mediante tratamiento con niacina, fibratos o inhibidores de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol, asociados todos ellos a estatinas, no redujo los eventos cardiovasculares³⁸.

Una novedad destacable ha sido la publicación de los resultados obtenidos con los inhibidores de la PCSK9. Estos fármacos ya habían demostrado su eficacia en cuanto a la reducción significativa del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en estudios en fase II. Esta reducción se mantuvo en el tratamiento a 1 año, con buena tolerancia del fármaco, en el reciente estudio OSLER³⁹. Se han conocido también los resultados del estudio LAPLACE-2⁴⁰, en el que la combinación de evolucumab y una

estatina redujo significativamente el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, comparada con una estatina más ezetimiba o estatina sola.

En los estudios GAUSS-2⁴¹ y MENDEL-2⁴² se evaluó la eficacia del evolucumab en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas. En ambos se obtuvieron reducciones significativas del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con respecto a ezetimiba y placebo, sin aumento de efectos adversos. A pesar de los resultados prometedores, los inhibidores de la PCSK9 deberán demostrar su superioridad respecto a las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares. Finalmente, no debería olvidarse que los mayores esfuerzos de prevención deberían centrarse en los cambios en el estilo de vida.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

El campo de los biomarcadores continúa dominado por las troponinas, como demuestra el estudio TRAPID-AMI⁴³, presentado en el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Se hizo una validación prospectiva de un algoritmo que preveía la determinación de troponina T ultrasensible al ingreso y 1 h después en una cohorte de 1.282 pacientes que acudieron a urgencias por dolor torácico. El algoritmo fue capaz de descartar un SCA, *rule out*, en el 63,4% de los casos, con un valor predictivo negativo para infarto del 99,1%. La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 0,1%, lo que confirma que este algoritmo, utilizado conjuntamente con la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma, es seguro y efectivo.

Se han presentado también interesantes escalas nuevas de puntuación diagnóstica y pronóstica, que combinan variables clínicas y biomarcadores, como la BIO-VILCAD⁴⁴ en CI crónica y la INTERHEART-colesterol⁴⁵, que analiza una cohorte española con dolor torácico.

Los datos sobre el valor de las microvesículas de membrana, partículas generalmente derivadas de plaquetas, en el infarto⁴⁶, o los microARN, en diversos contextos, han ampliado su ámbito de estudio tanto diagnóstico como pronóstico⁴⁷⁻⁴⁹. También se han publicado datos novedosos respecto al péptido natriurético tipo B^{24,26} y la coceptina²⁷. El estado actual de los biomarcadores no troponínicos se resume en la figura y se detalla más extensamente en la excelente revisión de Millard y Tranter⁵⁰.

En cuanto a las técnicas de imagen o fisiológicas es importante reseñar que se publicaron sendos documentos de consenso, uno sobre las definiciones de isquemia en las distintas modalidades diagnósticas⁵¹ y otro sobre los criterios acerca de la utilización apropiada de las diversas técnicas diagnósticas multimodalidad en CI crónica⁵².

La utilidad de pruebas diagnósticas adicionales después de una ergometría diagnóstica se evaluó en un estudio prospectivo con 3.656 pacientes. El rendimiento diagnóstico de la ergometría fue más bajo en los pacientes con una prueba negativa o que presentaron una rápida recuperación de los cambios eléctricos, mientras que fue más alto en los que presentaron una prueba clínicamente positiva (angina típica), aun en ausencia de cambios electrocardiográficos, o en pacientes con ergometría positiva clínica y eléctrica⁵³. Peteiro et al⁵⁴ observaron mediante *speckle tracking* en ecocardiograma de esfuerzo que la rotación basal en ejercicio máximo está deteriorada en pacientes con respuesta isquémica al ejercicio. Por contra, la rotación apical y la torsión son similares a las de los pacientes con prueba normal.

En el terreno de la coronariografía no invasiva mediante tomografía computarizada (TC) multidetector, un nuevo análisis del estudio ROMICAT-II (*Rule Out Myocardial Infarction/Ischemia Using Computer-Assisted Tomography II*) mostró que en pacientes con dolor torácico y troponinas y electrocardiograma inicialmente

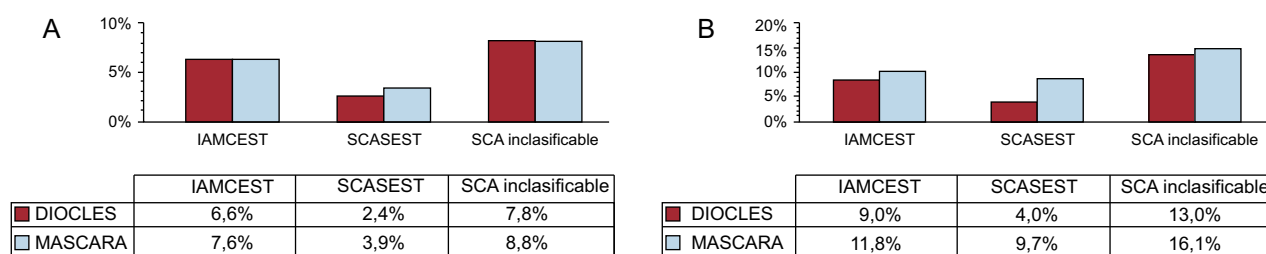


Figura. Mortalidad hospitalaria (A) y a 6 meses (B) estratificadas por tipo de síndrome coronario agudo en los registros DIOCLES y MASCARA. DIOCLES: Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; MASCARA: Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

normales, la determinación de placas de alto riesgo por TC multidetector fue un factor pronóstico independiente de enfermedad coronaria significativa y se mostró útil para la estadificación clínica⁵⁵. Además, varios trabajos han validado el valor pronóstico a largo plazo de la TC multidetector en pacientes con sospecha de CI⁵⁵⁻⁵⁷.

En medicina nuclear, la combinación de TC por emisión monofotónica/TC para determinar reserva de flujo fraccional mejoró también la detección de coronariopatía⁵⁸. Por otra parte, el estudio SPARC⁵⁹ analizó en 1.703 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria los costes a 2 años, que fueron menores para TC por emisión monofotónica en comparación con la TC multidetector y la tomografía por emisión de positrones, sin diferencias de mortalidad. Los investigadores del estudio BASKET LATE IMAGING⁶⁰ mostraron el valor pronóstico de la tomografía computarizada por emisión monofotónica para la detección de isquemia a los 5 años de la revascularización percutánea, y señalaron que los hallazgos anormales son frecuentes, independientemente de los síntomas, y suelen estar en territorios diferentes a los tratados.

La isquemia inducible, determinada por resonancia de estrés, fue el predictor más potente de eventos mayores en 391 pacientes con disfunción ventricular⁶¹. Finalmente, el estudio CE-MARC⁶² mostró sensibilidad superior, sin diferencias entre sexos, de la cardiorresonancia comparada con TC por emisión monofotónica en 235 mujeres y 393 varones con sospecha de angina.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

Durante el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología se presentaron los resultados del ensayo SIGNIFY⁶³. Se aleatorizó a 19.102 pacientes con CI estable sin insuficiencia cardiaca y con una frecuencia cardiaca ≥ 70 latidos por minuto a recibir ivabradina o placebo en presencia de tratamiento médico óptimo. El objetivo primario fue un compuesto de mortalidad cardiovascular e infarto de miocardio no mortal. La incidencia de bradicardia fue significativamente mayor en el grupo de ivabradina (el 18,0 frente al 2,3%; $p < 0,001$), y fue la principal razón para la suspensión del fármaco. Tras un seguimiento de 27,8 meses, no se observaron diferencias significativas en el objetivo primario entre el grupo de ivabradina y el de placebo (el 6,8 frente al 6,4% respectivamente; HR = 1,08; IC95%, 0,96-1,20; $p = 0,20$). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo de ivabradina y el de placebo en cuanto a los objetivos secundarios de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fatal. En los pacientes con angina, la ivabradina redujo significativamente el número de crisis anginosas ($p = 0,01$). Sin embargo, en los pacientes con clase funcional de la *Canadian Cardiovascular Society* $\geq$ II, la ivabradina aumentó significativamente la incidencia del objetivo primario (el 7,6 frente al 6,5%; $p = 0,02$), aumentando el riesgo absoluto de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no

fatal en un 1,1%. Ante estos resultados es de esperar que se produzca una revisión de las indicaciones de la ivabradina en la CI estable.

En el mismo congreso se dieron a conocer los resultados a 2 años de seguimiento del estudio FAME 2⁶⁴. En 1.220 pacientes con CI estable se midió la reserva fraccional de flujo (RFF) de las estenosis visibles en la coronariografía. Los 888 pacientes con al menos 1 estenosis con una RFF $\leq 0,80$ se aleatorizaron a ICP guiado por RFF y tratamiento médico, o solo a tratamiento médico. El objetivo primario fue un combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal y revascularización urgente. La incidencia del objetivo primario fue significativamente menor en el grupo de ICP (el 8,1 frente al 19,5%; HR = 0,39; IC95%, 0,26-0,57; $p < 0,001$), a expensas fundamentalmente de una menor revascularización urgente en el grupo de ICP sin diferencias significativas en mortalidad e infarto de miocardio no fatal. Por lo tanto, en pacientes con CI estable, el ICP guiado por RFF mejora los resultados, comparado con tratamiento médico aislado. Además, en este estudio los pacientes con estenosis angiográfica y RFF $> 0,80$ presentaron unos buenos resultados solo con terapia médica.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Se han publicado los resultados de un interesante subanálisis del estudio PLATO centrado en los 5.366 pacientes (el 48,4% del total de SCASEST incluidos) manejados sin revascularización durante los primeros 10 días tras la aleatorización⁶⁵. Se observó una reducción similar a la del grupo tratado con ICP en el riesgo de eventos isquémicos, sin un mayor incremento en el riesgo de hemorragias.

En relación con la duración óptima del tratamiento con doble antiagregación tras un SCA, siguen apareciendo datos que corroboran la importancia de seguir la recomendación de las guías clínicas y mantener la doble antiagregación durante al menos 12 meses. Los datos de una cohorte prospectiva de 56.440 pacientes con SCA procedentes del registro sueco SWEDEHEART (*Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies*)⁶⁶ muestran, con claridad, un incremento en el riesgo de muerte, ictus y reinfarcto (HR = 0,84; IC95%, 0,75-0,95) en los pacientes que dejan la doble antiagregación en los primeros 3 meses tras el SCA, comparado con los que mantienen este tratamiento más allá de 3 meses. Aunque el riesgo de hemorragias mayores fue más alto en los pacientes con mayor duración de la doble antiagregación (HR = 1,56; IC95%, 1,18-2,07), el número en términos absolutos de eventos hemorrágicos fue pequeño.

En el estudio FAMOUS-NSTEMI⁶⁷ se aleatorizó a 350 pacientes con SCASEST a una estrategia de revascularización guiada por RFF en comparación con coronariografía sola. La tasa de revascularización a

los 12 meses fue superior en el grupo en el cual no se realizó RFF, pero sin diferencias en calidad de vida u otros eventos. La medición de la RFF se asoció a un cambio de tratamiento en el 21,6% de los pacientes. En cuanto a novedades farmacológicas, este año se ha conocido el fracaso de los inhibidores de la Lp-PLA2 (fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína) en la prevención de eventos isquémicos tras un SCA. El estudio VISTA-16⁶⁸ aleatorizó a 5.145 pacientes, dentro de las 96 h siguientes a un SCA, a recibir varespladib (500 mg/día) o placebo durante 16 semanas. Este estudio se interrumpió precozmente por falta de eficacia en el objetivo principal de muerte cardiovascular, infarto, ictus o angina inestable, y por un mayor riesgo de infartos en los pacientes tratados con varespladib (3,4%) comparado con placebo (2,2%) (HR = 1,66; IC95%, 1,16-2,39). También se han publicado los resultados del estudio SOLID-TIMI 52⁶⁹, que comparó el darapladib (160 mg/día) con placebo en 13.026 pacientes tras un SCA. El tratamiento con darapladib no disminuyó la incidencia de eventos coronarios recurrentes (muerte, infarto o necesidad urgente de revascularización) comparado con placebo, el 16,3 y el 15,6% a los 3 años, respectivamente (HR = 1,00; IC95%, 0,91-1,09).

SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Entre los estudios novedosos presentados en este último año cabe destacar 2 ensayos clínicos que plantean una vieja discusión: ¿se debe revascularizar todas las arterias durante el ICP primario o solo la culpable? El estudio PRAMI⁷⁰ intentó dar respuesta a esta cuestión aleatorizando a 465 pacientes en 5 hospitales del Reino Unido a estrategia de revascularización completa o a revascularización solo de la arteria culpable. La estrategia de revascularización completa redujo de forma significativa el objetivo primario a los 2 años de muerte cardíaca, infarto o angina refractaria, sin haber diferencias en la mortalidad cardíaca. Esta estrategia se evaluó más recientemente en otro ensayo aleatorizado, el estudio CvLPRIT⁷¹, también británico, pero con tan solo 296 pacientes. Los resultados fueron similares en la reducción significativa del objetivo primario, que en este caso incluyó también los ingresos por insuficiencia cardíaca, a favor de la revascularización de todas las lesiones, si bien la mortalidad volvió a ser similar y los beneficios se obtuvieron por reducción de nuevos ICP o reingresos.

La nueva guía de revascularización coronaria⁷² mantiene la recomendación de revascularizar solo el vaso culpable durante el ICP primario y optar por una revascularización lo más completa posible en caso de *shock* o persistencia de isquemia tras la apertura de la hipotética arteria culpable (indicación de clase II, nivel de evidencia A). La revascularización por «pasos» en los días o semanas siguientes es la opción que se sigue recomendando para la revascularización de las lesiones no culpables en caso de síntomas o isquemia inducible (indicación de clase II, nivel de evidencia A).

Otro aspecto que se sigue analizando es el de la tromboaspiración durante el ICP primario. Se ha publicado el seguimiento al año del estudio TASTE (*Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia*)⁷³, en el que se aleatorizó a 7.244 pacientes a tromboaspiración rutinaria o a ICP convencional. La aspiración rutinaria no redujo la mortalidad, ni el objetivo primario combinado, ni la trombosis del *stent* al año. La nueva guía de revascularización coronaria ha decidido «rebajar» la indicación de tromboaspiración durante el ICP primario, que actualmente es de clase II, nivel de evidencia B (puede considerarse en pacientes seleccionados)⁷².

El estudio ATLANTIC⁷⁴ es un ensayo a doble ciego que estudió la eficacia y seguridad de la administración prehospitalaria de dosis de carga de ticagrelor junto con ácido acetilsalicílico comparada con su administración hospitalaria. Se analizó la restauración del flujo coronario en la arteria ocluida y la resolución del segmento ST,

así como la seguridad del pretratamiento. No se alcanzó el objetivo de eficacia. La estrategia del pretratamiento fue segura con un índice de hemorragias bajo e idéntico al del grupo de pacientes tratados con ticagrelor en el hospital. Debe destacarse la reducción significativa de la trombosis del *stent* a favor de la estrategia del pretratamiento. Además hubo un beneficio del pretratamiento en el subgrupo de pacientes que no recibieron morfina. La gran limitación de este estudio es, sin duda, el corto intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y la reperusión (48 min entre la aleatorización y la angiografía; 31 min entre las 2 dosis de carga).

Dos grupos españoles han publicado este año sus resultados en el campo del daño por reperusión. El estudio METOCARD⁷⁵ mostró una reducción del tamaño del infarto con la administración de metoprolol antes del ICP primario en pacientes con infarto Killip I o II. Un ensayo clínico a gran escala analizará el impacto de esta estrategia en términos de reducción de eventos clínicos. Por otro lado, el ensayo clínico *Ischemic Postconditioning on Microvascular Obstruction in Reperfused Myocardial Infarction*⁷⁶ estudió el papel del poscondicionamiento con balón tras la apertura de la arteria en pacientes tratados con ICP primario. No hubo una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento en términos de obstrucción microvascular ni otros parámetros de daño miocárdico medidos por cardi resonancia al cuarto día. Parece que esta estrategia va perdiendo interés por la ausencia de resultados consistentes y de beneficios objetivos.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo basal, comorbilidades y fragilidad que pueden condicionar determinadas terapéuticas al ser más sensibles a la iatrogenia. Este mismo año, REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ha publicado una excelente revisión del manejo de estos pacientes⁷⁷, donde se pone de manifiesto que, en general y a pesar de la infrarrepresentación de esta población en los estudios, los pacientes ancianos se benefician de las mismas medidas que la población más joven. Redundando en esta idea, los datos de una serie de Suecia han mostrado que, incluso en sistemas sanitarios avanzados y en nuestros días, los ancianos con SCA se tratan de forma conservadora con menos tasa de coronariografías que los pacientes más jóvenes⁷⁸. Un metanálisis de más de 9.100 pacientes de ensayos clínicos con SCASEST demuestra que los pacientes más ancianos se benefician en mayor medida que los más jóvenes de una actitud invasiva con coronariografía precoz, y se reduce la mortalidad y la recurrencia de nuevos infartos⁷⁹.

Sin duda, la medición de la fragilidad debería considerarse dentro de la sistemática de actuación médica con los pacientes ancianos hospitalizados. En este sentido cabe destacar los datos aportados por el registro sueco SCAAR⁸⁰ sobre 4.876 ICP primarios en pacientes octogenarios (edad media de 83 años) con SCASEST en los últimos 10 años, donde se pone de manifiesto una discreta reducción de la mortalidad en el primer año (el 26 frente al 23%), pero sin reducción significativa de la tasa de reinfarcto, insuficiencia cardíaca, ictus o hemorragia.

Sexo femenino

En lo que respecta a las mujeres con SCA, una reciente revisión recalca las disparidades ya conocidas en cuanto a mayor retraso diagnóstico, menos empleo de abordaje invasivo y otras medidas de eficacia demostrada, mayor riesgo hemorrágico y peor pronóstico a corto plazo que los varones de igual edad⁸¹. Estas diferencias son más manifiestas en los sujetos jóvenes y en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del

segmento ST y persisten tras el control de otros factores de riesgo. La explicación a estas diferencias pudiera estar no solo en factores biológicos y hormonales, sino en otros que diferencian a varones y mujeres, como los diferentes roles sociales.

Conviene destacar que el impacto de los diferentes factores de riesgo cardiovascular no es el mismo en ambos sexos. En un reciente metanálisis con más de 850.000 pacientes y más de 28.000 eventos, la presencia de diabetes mellitus tuvo mucho más impacto en las mujeres que en los varones, lo que confirió a las primeras hasta un 40% de exceso de riesgo de desarrollar CI⁸².

También está claro que las mujeres, especialmente antes de la menopausia, presentan mayor prevalencia de enfermedad coronaria no aterosclerótica. Un reciente trabajo con 366 mujeres con SCA del estudio GENESIS PRAXY⁸³ (todas menores de 55 años) a las que se realizó coronariografía, demostró que en un 10% de los casos la lesión correspondía a disección coronaria espontánea, en muchos casos con hallazgos angiográficos compatibles con displasia fibromuscular. A pesar de tener una menor carga de lesiones y de factores de riesgo en el momento del ingreso, el pronóstico extrahospitalario de estas pacientes fue malo, con mortalidad al año del 7% y reingreso del 17%.

CUIDADOS CRÍTICOS CARDIOVASCULARES

Ante todo, se recomienda encarecidamente la excelente serie de artículos de revisión sobre diferentes temas relacionados con los cuidados críticos que se ha publicado desde el mes de agosto de 2013 en *New England Journal of Medicine*⁸⁴.

Cuidados críticos generales

Parece pertinente destacar una nueva contribución a uno de los debates clásicos en medicina: ¿a los pacientes con *shock* hipovolémico se les debe reanimar con coloides o con cristaloides? En el ensayo multicéntrico CRISTAL⁸⁵ se comparó el tratamiento con coloides o con cristaloides en más de 2.800 pacientes con *shock* hipovolémico. No hubo diferencia en el objetivo primario de mortalidad a los 28 días, pero sí a los 90 días a favor del grupo tratado con coloides (riesgo relativo = 0,92; IC95%, 0,86-0,99; $p = 0,03$), que también necesitó menos tratamiento vasopresor y menos ventilación mecánica (objetivo secundario). A diferencia de lo observado en estudios previos, no se detectaron diferencias en las tasas de insuficiencia ni la necesidad de terapia de sustitución renal en ambos grupos.

Otro tema objeto de controversia es el referente al teórico efecto de protección renal y aumento de la diuresis del tratamiento con dopamina a bajas dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. El ensayo multicéntrico, a doble-ciego y aleatorizado ROSE⁸⁶ comparó el efecto del tratamiento adicional con dopamina a dosis de 2 $\mu\text{g/kg/min}$ con el de nesiritida a dosis de 0,005 $\mu\text{g/kg/min}$ en más de 200 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e insuficiencia renal (filtrado glomerular, 15-60 ml/min/1,73 m^2) tratados con diuréticos. No se observaron diferencias en los objetivos primarios de diuresis total a las 72 h y variación de las concentraciones de creatinina. Los autores concluyen que ninguno de los 2 fármacos tuvo un impacto favorable sobre la diuresis o la función renal⁸⁶.

El atuendo del personal sanitario es un aspecto de la profesión médica que tiene sus raíces en la cultura y la tradición. Sin embargo, la información sobre su papel en la transmisión cruzada de enfermedades infecciosas es escasa. En un interesante artículo de consenso, Bearman et al⁸⁷ analizaron la evidencia disponible con el fin de formular unas recomendaciones al respecto. De forma resumida, las recomendaciones para el pase de visita incluyen: *bare below the elbow* o «brazos desnudos por debajo del codo»,

aconsejando llevar siempre un pijama sanitario de manga corta sin reloj, pulseras ni anillos; limitar el uso de la bata blanca y, siempre que sea posible, quitarse la bata antes del contacto con el paciente; si se utiliza corbata, evitar su contacto con el paciente; el centro sanitario debería facilitar el lavado frecuente (idealmente diario) de las batas y pijamas sanitarios, y limpieza del fonendoscopio después de la visita de cada paciente.

Muerte súbita

En el último año, los resultados de un nuevo y polémico ensayo internacional aleatorizado han vuelto a poner en discusión la indicación de la hipotermia terapéutica en pacientes con muerte súbita cardiaca recuperada. En el ensayo TTM⁸⁸ se aleatorizó a un total de 939 pacientes inconscientes después de presentar una muerte súbita cardiaca recuperada, a recibir tratamiento con hipotermia terapéutica con una temperatura objetivo de 33 °C o control de la temperatura a 36 °C. Sorprendentemente, no hubo diferencias en el objetivo primario de muerte por cualquier causa entre los 2 grupos de tratamiento (del 50% en los pacientes del grupo de 33 °C y del 48% en el grupo de 36 °C). A los 180 días de seguimiento, tampoco se observó una diferencia significativa en el objetivo compuesto secundario: pobre función neurológica o muerte evaluada con la escala *Cerebral Performance Category* y la escala de Rankin modificada. Los resultados de los análisis ajustados por factores pronósticos conocidos fueron similares. Tal y como se remarca en el comentario editorial que acompaña al artículo⁸⁹, quizás el mensaje más importante que se puede extraer de este ensayo es que el conjunto de los cuidados que se administran a estos pacientes, que incluye el control de la temperatura, es eficaz y mejora la supervivencia tras la reanimación cardiopulmonar. Pocas intervenciones médicas han conseguido una mejoría absoluta de esta magnitud en el mismo periodo.

Otro aspecto en debate concierne al momento más idóneo para comenzar la hipotermia terapéutica. En un reciente ensayo aleatorizado, Kim et al⁹⁰ asignaron a 1.359 pacientes con muerte súbita cardiaca recuperada a una estrategia de enfriamiento prehospitalario rápido con suero salino a 4 °C comparada con el tratamiento convencional. A pesar de que los pacientes del grupo de enfriamiento prehospitalario alcanzaron la temperatura objetivo de 34 °C más rápidamente, no hubo diferencias en el objetivo primario de supervivencia y daño neurológico entre los 2 grupos.

Por todo lo expuesto, serán necesarios futuros estudios para clarificar cuál es la mejor estrategia de control de la temperatura en pacientes con muerte súbita cardiaca recuperada y el momento más adecuado para su aplicación.

Finalmente, en un interesante análisis de más de 18.000 pacientes supervivientes de una muerte súbita cardiaca se encontraron diferencias significativas en la supervivencia en relación con el periodo del año y la hora del día en la cual acaeció la muerte súbita cardiaca; fueron el periodo invernal y las horas nocturnas las que se asociaron a un peor pronóstico. Estas diferencias se mantuvieron significativas en el análisis multivariado después de ajustar por múltiples variables con reconocido impacto pronóstico⁹¹.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Cardiología. Registro RECALCAR. La atención al paciente con cardiopatía en el Sistema Nacional de Salud. Recursos, actividad y calidad asistencial. Informe 2013. 2013. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/images/stories/registros/recalcar/Informe-Recalcar-2013.pdf>

2. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, Del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLE. *Rev Esp Cardiol*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.03.010>
3. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Orsorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:767–75.
4. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165–73.
5. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244–52.
6. Ferreira-González I, Permayner-Miranda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803–16.
7. Haghighi-Javanmard S, Sadeghi M, Safavi S, Gheraati M, Dana N. Prognostic value of the high-mobility group box-1 in young patients with chest pain. *ARYA Atheroscler*. 2014;10:154–8.
8. Nishimukai M, Maeba R, Ikuta A, Asakawa N, Kamiya K, Yamada S, et al. Serum choline plasmalogens—those with oleic acid in sn-2—are biomarkers for coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2014;437:147–54.
9. Fan R, Zhao XL, Wang H, He HY, Peng ZP, Yang B, et al. Abnormal methylation of the sex-determining region Y-box 17 (SOX17) promoter predicts poor prognosis in myelodysplastic syndrome. *Clin Lab*. 2014;60:1465–74.
10. Garg N, Moorthy N, Kapoor A, Tewari S, Kumar S, Sinha A, et al. Hemoglobin A(1c) in nondiabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:908–16.
11. Pastorello EA, Morici N, Farioli L, Di Biase M, Losappio LM, Nichelatti M, et al. Serum tryptase: a new biomarker in patients with acute coronary syndrome? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:97–105.
12. Wang Y, Zheng A, Yan Y, Song F, Kong Q, Qin S, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis*. 2014;235:392–7.
13. Kawagoe J, Ishikawa T, Iwakiri H, Date H, Imamura T, Kitamura K. Association between adiponectin production in coronary circulation and future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2014;55:239–43.
14. Hung TT, Chiang VC, Dawson A, Lee RL. Understanding of factors that enable health promoters in implementing health-promoting schools: a systematic review and narrative synthesis of qualitative evidence. *PLoS One*. 2014;9:e108284.
15. Zhou Y, Wang Y, Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients. *Int Heart J*. 2014;55:204–12.
16. Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. Serum adiponectin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept*. 2014;190–191:46–9.
17. Udell JA, Morrow DA, Jarolim P, Sloan S, Hoffman EB, O'Donnell TF, et al. Fibroblast growth factor-23, cardiovascular prognosis, and benefit of angiotensin-converting enzyme inhibition in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2421–8.
18. Cheng JM, Akkerhuis KM, Meilhoc O, Oemrawsingh RM, García-García HM, Van Geuns RJ, et al. Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1078–84.
19. Wang Y, Fang C, Gao H, Bilodeau ML, Zhang Z, Croce K, et al. Platelet-derived S100 family member myeloid-related protein-14 regulates thrombosis. *J Clin Invest*. 2014;124:2160–71.
20. Chen C, Lei W, Chen W, Zhong J, Gao X, Li B, et al. Serum TGF- β 1 and SMAD3 levels are closely associated with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:18.
21. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60:530–40.
22. Fácila L, Núñez J, Sanchis J, Cordero A, Fabregat-Andrés O, Morell S. Lipoproteínas de alta densidad tras un síndrome coronario agudo, evaluando el riesgo residual. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:65–6.
23. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Sedlis SP, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1826–33.
24. Durmaz T, Ayhan H, Keleş T, Bilen E, Akçay M, Akar Bayram N, et al. Is there a relationship between acute coronary syndrome and prostate specific antigen level? *Urol J*. 2014;11:1278–86.
25. Lee G, Sou SM, Twerenbold R, Reichlin T, Oshima S, Hochgruber T, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Med*. 2014;127:427–35.
26. Wei G, Yaqi R, Ningfu W, Xuwei H. N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide and cardiovascular risk in stable coronary artery disease: a meta-analysis of nine prospective studies. *Rev Cardiovasc Med*. 2013;14:e92–8.
27. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higuera J, Huelmos A, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113:434–40.
28. Rubini Gimenez M, Wildi K, Mueller C. ¿Qué deben saber los cardiólogos sobre la copeptina? *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:519–21.
29. André R, Bongard V, Elosua R, Kirchberger I, Farmakis D, Häkkinen U, et al. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. *Heart*. 2014;100:1201–7.
30. García-García C, Molina L, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Arós F, et al. Diferencias en función del sexo en las características clínicas, tratamiento y mortalidad a 28 días y 7 años de un primer infarto agudo de miocardio. Estudio RESCATE II. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:28–35.
31. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114:1867–79.
32. Gielen S, Landmesser U. The Year in Cardiology 2013: cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2014;35:307–12.
33. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–8.
34. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.
35. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
36. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
37. Van de Woestijne AP, Van der Graaf Y, Liem A-H, Cramer MJM, Westerink J, Visseren FLJ. Low high-density lipoprotein cholesterol is not a risk factor for recurrent vascular events in patients with vascular disease on intensive lipid-lowering medication. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1834–41.
38. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4379.
39. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:234–43.
40. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1870–82.
41. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541–8.
42. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2531–40.
43. Mueller C. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction (TRAPID-AMI). Disponible en: <http://congress365.eACSRdio.org/Session/14505#.VchODLSrTEU>
44. Kleber ME, Goliash G, Grammer TB, Pilz S, Tomaschitz A, Silbernagel G, et al. Evolving biomarkers improve prediction of long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: the BIO-VILCAD score. *J Intern Med*. 2014;276:184–94.
45. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, Miralles B, Masiá MD, Bertomeu-Martínez V. Valor pronóstico de la escala INTERHEART-cohort para pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:578–80.
46. Vélez P, Parguina AF, Ocaranza-Sánchez R, Grigorian-Shamagian L, Rosa I, Alonso-Organ S, et al. Identification of a circulating microvesicle protein network involved in ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2014;112:716–26.
47. O'Sullivan JF, Neylon A, McGorrian C, Blake GJ. MicroRNA Expression in Coronary Artery Disease. *MicroRNA*. 2014;2:205–11.
48. Wang HW, Huang TS, Lo HH, Huang PH, Lin CC, Chang SJ, et al. Deficiency of the microRNA-31-microRNA-720 pathway in the plasma and endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:857–69.
49. Wang HW, Lo HH, Chiu YL, Chang SJ, Huang PH, Liao KH, et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF axis in the plasma and endothelial progenitor cells of patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014;9:e98070.
50. Millard RW, Tranter M. Biomarcadores no troponínicos, complementarios, alternativos y presuntos, para el síndrome coronario agudo: nuevos recursos para los futuros instrumentos de cálculo del riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:312–20.
51. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:593–604.
52. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate

- use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:380–406.
53. Christman MP, Bittencourt MS, Hulten E, Saksena E, Hainer J, Skali H, et al. Yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1264–74.
 54. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Martinez D, Yañez JC, Lopez-Perez M, et al. Torsión ventricular izquierda durante el ejercicio en pacientes con y sin respuesta isquémica a la ecocardiografía de ejercicio. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:706–16.
 55. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:684–92.
 56. Dougoud S, Fuchs TA, Stehli J, Clerc OF, Buechel RR, Herzog BA, et al. Prognostic value of coronary CT angiography on long-term follow-up of 6.9 years. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:969–76.
 57. Hadamitzky M, Täubert S, Deseive S, Byrne RA, Martinoff S, Schömig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3277–85.
 58. Hsu B, Chen FC, Wu TC, Huang WS, Hou PN, Chen CC, et al. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with (99m)Tc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:2294–306.
 59. Hlatky MA, Shilane D, Hachamovitch R, Dicarli MF. Economic outcomes in the Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in Coronary Artery Disease registry: the SPARC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1002–8.
 60. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser P, et al; BASKET Investigators. Prognostic value of “routine” cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:615–21.
 61. Husser O, Monmeneu JV, Bonanad C, Lopez-Lereu MP, Nuñez J, Bosch MJ, et al. Valor pronóstico de la isquemia miocárdica y la necrosis en pacientes con la función ventricular izquierda deprimida: un registro multicéntrico con resonancia magnética cardíaca de estrés. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:693–700.
 62. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*. 2014;129:1129–38.
 63. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JCM, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;37:1091–9.
 64. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208–17.
 65. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083–93.
 66. Varenhorst C, Jensen K, Jernberg T, Sundström A, Hasvold P, Held C, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35:969–78.
 67. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu338>
 68. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, Bash D, Rosenson RS, Cavender MA, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:252–62.
 69. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Steen DP, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: The SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1006–15.
 70. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115–23.
 71. Gershlick AH. Complete versus Lesion only Primary-PCI Trial (CvLPRIT): Treat the infarct related artery only or all lesions. European Society of Cardiology. 2014. Disponible en: <http://congress365.eacsr.org/Acute-CoronarySyndrome?Years=C365YEAR2014&vgnnextkey=word=cvlpritt#VDGGL70Txy>
 72. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–619.
 73. Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alström P, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1111–20.
 74. Montalescot G, Van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016–27.
 75. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128:1495–503.
 76. Bodi V, Ruiz-Nodar JM, Feliu E, Minana G, Nunez J, Husser O, et al. Effect of ischemic preconditioning on microvascular obstruction in reperfused myocardial infarction. Results of a randomized study in patients and of an experimental model in swine. *Int J Cardiol*. 2014;175:138–46.
 77. Savonitto S, Morici N, De Servi S. El tratamiento de síndromes coronarios agudos de ancianos y pacientes con comorbilidades. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:564–73.
 78. Libungan B, Karlsson T, Hirlekar G, Albertsson P, Herlitz J, Ravn-Fischer A. Delay and inequality in treatment of the elderly with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2014;176:946–50.
 79. Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, Morici N, De Servi S, Cavallini C. Early invasive versus selectively invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: impact of age. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:686–701.
 80. Velders MA, James SK, Libungan B, Sarno G, Fröbert O, Carlsson J, et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J*. 2014;167:666–73.
 81. Izadnegahdar M, Norris C, Kaul P, Pilote L, Humphries KH. Basis for sex-dependent outcomes in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30:713–20.
 82. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57:1542–51.
 83. Cheema AN, Lawati HA, Bagai A, Eisenberg M, Shimony A, So D, et al. Spontaneous coronary artery dissection in young women presenting with acute coronary syndrome: angiographic findings from the GENESIS PRAXY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:A3.
 84. Finer S, Vincent JL. Critical care—an all-encompassing specialty. *N Engl J Med*. 2013;369:669–70.
 85. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809–17.
 86. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533–43.
 87. Bearman G, Bryant K, Leekha S, Mayer J, Munoz-Price LS, Murthy R, et al. Healthcare personnel attire in non-operating-room settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:107–21.
 88. Nielsen N, Wetterslev J, Cronqvist T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197–206.
 89. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature management and modern post-cardiac arrest care. *N Engl J Med*. 2013;369:2262–3.
 90. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45–52.
 91. Karlsson LJM, Wissenberg M, Fosbøl EL, Hansen CM, Lippert FK, Bagai A, et al. Diurnal variations in incidence and outcome of out-of-hospital cardiac arrest including prior comorbidity and pharmacotherapy: a nationwide study in Denmark. *Resuscitation*. 2014;85:1161–8.