

Temas de actualidad en cardiología 2011

Novedades en cardiología clínica: nuevos enfoques de viejos retos

Xavier Borrás^{a,*}, Nekane Murga^b, Tomás Ripoll^c y Juan José Gómez-Doblas^d

^aServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

Palabras clave:

Cardiología clínica
Telemedicina
Asistencia primaria
Nuevos anticoagulantes
Antiagregantes

RESUMEN

Desde una visión generalista, se ofrece al cardiólogo las novedades en cardiología clínica que pueden influir a corto plazo en el trabajo de cada día con sus pacientes. Nuevas formas de relacionarse con la atención primaria, los últimos datos en telemonitorización de enfermedades crónicas y las últimas publicaciones sobre fármacos de uso cotidiano. Un resumen de la actividad de la Sección de Cardiología Clínica durante el último año finaliza el artículo.

Advances in Clinical Cardiology: New Approaches to Old Challenges

ABSTRACT

This article provides cardiologists with a broad overview of recent advances in clinical cardiology that could affect their daily practice in the near future. It discusses new ways of interacting with primary care physicians, the most recent findings on the remote monitoring of chronic disease, and the latest publications on the drugs used in routine clinical practice. The article ends with a summary of the work carried out by the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology during the last year.

Keywords:

Clinical cardiology
Telemedicine
Primary care
New anticoagulants
Antiplatelet drugs

INTRODUCCIÓN

Sin duda, las diferentes secciones de la Sociedad Española de Cardiología describen en otros capítulos de este mismo número los artículos más punteros y las técnicas más recientes en cardiología y, también sin duda, los miembros de estas secciones no renuncian en ningún momento a la etiqueta de cardiólogos clínicos, pero la Sección de Cardiología Clínica pretende aportar la visión integral sobre los procesos cardiológicos que da el contacto diario con el paciente y saber que el cardiólogo generalista es el puente entre la asistencia primaria y los cardiólogos especializados en técnicas o enfermedades específicas. Por ello, intentando no repetir conceptos que probablemente se describen más ampliamente en otras páginas de este número extraordinario, desde la Sección de Cardiología Clínica recogemos en este artículo las aportaciones novedosas que han tenido lugar durante el pasado año y pueden comportar un cambio en el enfoque cardiológico de los pacientes.

En la visión integral de la cardiología, durante el último año destacan tres hechos que se han repetido en numerosos artículos de opinión y editoriales publicados en las principales revistas médicas: la crisis económica mundial, la ampliación de la cobertura del sistema

sanitario de Estados Unidos con la «reforma Obama» y el envejecimiento poblacional, con mayor necesidad de cobertura médica y aumento de costes. Aunque se podría pensar que estos hechos tienen carácter coyuntural, se está formando una línea de opinión que influye de manera muy potente en la búsqueda de líneas de actuación y también en las nuevas líneas de investigación. El incremento de las expectativas de nuevos tratamientos, más eficaces pero también más complejos y con coste más elevado, y el hecho de que va a tener que asumir este coste una masa de contribuyentes activos cada vez menor han sido el impulso en la búsqueda para encontrar soluciones médicas y sociales orientadas al tratamiento y control de las enfermedades crónicas y el traslado de los pacientes desde los hospitales a sistemas con costes más bajos.

La cardiología clínica no escapa en absoluto a estas nuevas orientaciones y está en el centro de atención de las enfermedades crónicas con el tema de la insuficiencia cardiaca (IC). Por ello, dedicaremos parte de este artículo a comentar algunos aspectos novedosos en el control y el tratamiento de las enfermedades crónicas que sin duda incidirán en un futuro próximo en la forma de trabajar de los cardiólogos clínicos. Además, el pasado año se publicaron los resultados de estudios con importantes connotaciones terapéuticas, tanto farmaco-

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Avda. S. Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, España.
Correo electrónico: xborras@santpau.cat (X. Borrás).

Abreviaturas

AVK: antivitamina K.
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
 IBP: inhibidor de la bomba de protones.
 PVAT: prótesis valvular aórtica transcáteter.

lógicas como no farmacológicas. Otro punto destacable es la aparición de algunas guías de práctica clínica relevantes para el cardiólogo clínico.

Finalmente, en este artículo de actualización se hace mención de la actividad de la Sección de Cardiología Clínica durante el año 2011.

NOVEDADES EN EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Desde el punto de vista de la cardiología clínica, revisamos las nuevas aportaciones en dos áreas. La relación de los cardiólogos con la medicina comunitaria, que es donde reside la responsabilidad final de la atención de las enfermedades crónicas, y las tecnologías de telemonitorización en la IC, un paradigma en el uso de las nuevas tecnologías para la atención de las enfermedades crónicas.

Novedades en los sistemas de relación con la atención primaria

Es evidente que en el reparto de la asistencia sanitaria, el gran volumen de pacientes, especialmente con enfermedades crónicas, reside en la atención primaria, mientras que en el ámbito hospitalario, diseñado especialmente para las enfermedades agudas, residen los mayores recursos humanos y materiales. Esta dicotomía, que ha existido durante mucho tiempo y ha originado culturas sanitarias enfrentadas, no puede persistir en un enfoque integral de la atención al ciudadano, y por ello desde hace décadas hay un fuerte impulso desde todas las administraciones hacia una atención integrada, basada en procesos y resultados generales y con los conceptos de continuidad asistencial e integración sanitaria regional.

La realidad no es tan perfecta como la teoría, por ello es de destacar la publicación en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA* del artículo de Falces et al¹ sobre su modelo de relación con la atención primaria. Los autores describen el cambio organizacional que comportó la integración del hospital en la atención primaria de referencia con cardiólogos que trabajaban en ambos sitios y que consensuaron las derivaciones y los flujos en los principales problemas en cardiopatía isquémica crónica,

IC crónica y fibrilación auricular. En su modelo, además de la presencia del cardiólogo y de unas vías clínicas consensuadas, se incluía la existencia de una historia clínica informatizada compartida, sesiones de consultoría, teléfono móvil y correo electrónico, un espacio web para consultas, sesiones teórico-prácticas comunes y una enfermera de enlace especialmente para gestión tras el alta. Aunque es difícil demostrar los beneficios de la integración, comparada con el periodo previo, se consiguieron resultados estadísticamente significativos respecto a mejores indicaciones, mejores tratamientos, mejor control de factores de riesgo y un aumento significativo de la satisfacción del médico de atención primaria (tabla 1). Se derivó al especialista a más pacientes de cardiopatía isquémica, valvulopatías e IC y se redujo la cifra de consultas por fibrilación auricular y control de factores de riesgo sin cardiopatía asociada o hallazgos aislados del ECG; y todo ello con una reducción de solicitudes en ecocardiografía, Holter y pruebas de esfuerzo. Los autores concluyen que una integración intensa y participativa permite optimizar flujos y recursos sanitarios.

Curiosamente, aunque la integración entre niveles asistenciales está en la base de todos los sistemas de salud y en los idearios de todas las administraciones sanitarias, no existen muchos trabajos comparables en la literatura, con la excepción de las publicaciones de gestión y organización sanitaria, a las que falta concreción o incluyen pequeños grupos piloto y para temas muy específicos. Una experiencia similar a la del grupo de Falces et al se describió en Oregón², donde la integración de médicos y enfermeras de cardiología en la atención primaria redujo en un 40% las consultas por IC tanto en urgencias como en consulta estándar, y todo ello con un aumento del nivel de satisfacción de médicos y usuarios. Una región que ha publicado en este campo es la de Ontario, Canadá, donde, principalmente por razones de dispersión geográfica, se ha establecido una red de comunicación entre asistencia primaria y especialistas, entre ellos los cardiólogos hospitalarios. Los resultados se han publicado en el último congreso europeo de cardiología³ y demuestran una reducción de las derivaciones presenciales al 10% de las consultas realizadas.

En nuestro país existe una experiencia parecida, denominada ECOPIH (siglas en catalán de «Herramienta de Comunicación On-line entre Primaria y Hospital»), que conecta especialistas del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona con los médicos de atención primaria de su área de referencia⁴. El enfoque es un poco diferente, dado que la legislación española es muy estricta con la transmisión de datos personales por vía telemática, por lo que en ECOPIH no se incluyen datos que permitan identificar al paciente y los casos se hacen más genéricos, pero esta limitación se ha convertido en una ventaja abriéndolos a un foro de discusión, con lo que los casos clínicos se discuten y hay un importante componente docente. Hasta la fecha hay más de 15 foros abiertos, liderados por un especialista en el tema (médico o enfermera) que contesta y modera los casos presentados (fig. 1).

Tabla 1
 Características del modelo de atención integrada en cardiología

1.	Cardiólogo integrado en el equipo de primaria (se desplaza para realizar la consulta al centro de atención primaria)
2.	Historia clínica informatizada, compartida
3.	Sesión semanal de consultoría
4.	Teléfono móvil y correo electrónico para consultas
5.	Vías clínicas consensuadas para reordenar la atención de pacientes entre atención primaria y especializada
6.	Guías de práctica clínica consensuadas para cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y valvulopatías
7.	Web para mejorar comunicación y consultas: www.ais-bcn.es
8.	El cardiólogo dispone de las mismas pruebas complementarias que en el hospital
9.	Realización de sesiones teóricas y prácticas de formación continuada para atención primaria y curso de atención compartida
10.	Enfermería de enlace para la coordinación del seguimiento tras las altas hospitalarias
11.	Plataforma informática para la transmisión de documentos del hospital a la historia clínica integrada

Reproducido de Falces et al¹ con permiso.



Figura 1. Página de presentación de la experiencia ECOPIH.

Telemedicina en el control de la insuficiencia cardiaca

La cardiología siempre ha sido una de las especialidades médicas más tecnificadas, y son habituales los ejemplos de equipos de médicos e ingenieros trabajando de forma conjunta. En 1999 ya se publicaban trabajos no experimentales sobre el uso de la telemonitorización en IC, que reducía la tasa de reingreso de estos enfermos⁵. El número de publicaciones en diferentes revistas médicas, pero sobre todo de ingeniería, telecomunicaciones o incluso de telemonitorización sobre este campo ha sido bastante abundante, y en general los resultados son positivos, normalmente con disminución de la frecuentación de los pacientes o reducción de los reingresos. La influencia en la mortalidad no se demostraba en ningún trabajo de forma aislada, aunque esto se justificaba por el reducido número de casos y controles de los estudios, que difícilmente superaba los 50 pacientes. En 2005 se inició la publicación de revisiones y metaanálisis, entre los que vale la pena destacar, por su rigor, la revisión Cochrane, publicada en 2010⁶, en la que se hallaba que el control estructurado por medio de contacto telefónico no era capaz de detectar diferencias en mortalidad, pero que, en cambio, con la telemonitorización de parámetros biológicos se registraba una reducción de la mortalidad del 43% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 19-46%), una reducción en las hospitalizaciones del 20% y otros efectos beneficiosos como reducción de costes y mejora de la calidad de vida o la satisfacción de los usuarios en algunos de los estudios analizados en la revisión. De todas formas, los autores advertían que los resultados podían estar falseados por lo que se denomina sesgo de los pequeños estudios. Dado que la mayor parte de los estudios tenían menos de 50 pacientes (en muchos cada una de las ramas era < 25 pacientes), esto genera un aumento de resultados positivos por varias razones, como que en los estudios pequeños hay enfermos más graves y, por lo tanto, con mayor facilidad para obtener beneficios, hay pacientes seleccionados y especialmente predispuestos a ser objeto del estudio y además es más difícil publicar resultados negativos cuando los estudios son pequeños, por lo que hay un sesgo de estudios positivos. En los comentarios a la revisión que siempre hace la Fundación Cochrane⁷ se destaca que, a pesar de los resultados positivos observados, cuando se analiza el estudio con mayor número de pacientes (n = 1.653), la telemonitorización no consigue mejorar los resultados del grupo control. La telemonitorización de la IC es un punto en el que destacados miembros de la comunidad científica han tomado claro partido a favor, como un medio para reducir los altos costes que este síndrome conlleva, dadas su alta prevalencia, la edad de los pacientes y la necesidad de recursos cada vez mayores, especialmente con frecuentes

reingresos. John Cleland, uno de los líderes europeos en el campo de la ICC, ha publicado metaanálisis sobre resultados en telemonitorización⁸, es el investigador principal del estudio TEN-HMS (Trans-European Network Homecare Monitoring Study)⁹ y forma parte de los estudios MyHeart y HeartCycle, todos ellos en el campo de la telemonitorización. En 2009 publicó un editorial en relación con la publicación de los estudios Home-HF (Home telemonitoring in a typical elderly heart failure population) y HHH (Home or Hospital in Heart failure), en el que afirmaba que no se podía extrapolar a toda la población los resultados positivos observados hasta la fecha, ya que había demasiadas variables en juego, incluso los grupos de control tenían un nivel de recursos muy superior al tratamiento habitual y que la población general con IC tenía una situación mucho peor (edad, clase funcional, mortalidad) que la descrita en los estudios de telemonitorización¹⁰. También en España las experiencias publicadas son similares. Probablemente, el trabajo más representativo sea el publicado en 2011 por Domingo et al¹¹, del grupo de IC de Badalona, que describe los resultados de la telemonitorización añadida al tratamiento estructurado de la IC que ellos desarrollan en su unidad, tratamiento que está acompañado de una alta carga de formación del enfermo y de sus familiares mediante videos educativos y seguimiento personalizado de la formación recibida. En sus resultados, si bien demuestran que los pacientes del programa de control y seguimiento tienen cifras de mortalidad y reingreso muy inferiores a las de los pacientes no incluidos, no se observan diferencias significativas entre los pacientes con telemonitorización y los incluidos en el programa pero sin control telemétrico en sus domicilios. Con todos estos antecedentes, no es de extrañar la novedad que ha representado la publicación de los resultados del estudio de la Universidad de Yale en *New England Journal of Medicine*¹². Los autores estudian a 1.653 pacientes incluidos tras un ingreso por IC y aleatorizados a seguimiento habitual según evolución o a telemonitorización diaria transtelefónica que incluía un interrogatorio estructurado sobre síntomas, así como control del peso. El seguimiento fue de 6 meses y no se observaron diferencias entre el grupo control y el grupo intervención, por lo que los autores concluyen que la telemonitorización por sí sola no mejora la evolución y que se debe escoger mejor la estrategia del seguimiento antes de adoptar este tipo de técnicas.

El resumen de todas estas publicaciones deja al lector totalmente confuso: parece que la telemonitorización es beneficiosa en el control de los pacientes, pero hay discrepancias y cuanto mayores son los estudios, menos diferencias se observan. La impresión es similar a lo que pasó con el tratamiento antitrombótico en el contexto de la angioplastia coronaria. Todo el mundo estaba de acuerdo en que era necesaria pero también peligrosa, e hicieron falta muchos estudios aleatorizados con muchos pacientes para ponernos de acuerdo en el tipo de antitrombótico, la dosis, el momento de administrarlo y el tratamiento del seguimiento. Aquí pasa algo parecido, y el término telemonitorización incluye demasiadas variables para que los trabajos sean concluyentes. Hay que identificar al menos qué variables hay que monitorizar, los canales que se han de usar (teléfono, telemetría, internet), la frecuencia óptima de seguimiento (fijo, automático, a demanda), a qué pacientes con IC beneficia más, el nivel de formación del personal sanitario en el seguimiento (enfermería, medicina de familia, cardiología), el punto de vista de los pacientes en la facilidad de usar la tecnología, el análisis realista de los costes, la comparación con los modelos eficaces de seguimiento sin monitorización y los modelos locales o regionales de organización (tabla 2). Actualmente se puede afirmar que la telemonitorización ha mejorado el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con IC respecto al tratamiento clásico ambulatorio y guiado por síntomas. Como la mayor parte de los estudios se han realizado en el contexto de unidades especializadas de IC, es difícil diferenciar el efecto beneficioso de la telemonitorización del beneficio indudable que conlleva estar controlado por un equipo específicamente orientado a esta enfermedad.

Tabla 2

Aspectos que hay que tener en cuenta en la telemonitorización

Área de estudio	Componentes	Ejemplos
Comunicación	Canal	Teléfono, internet, telemetría, móvil, <i>bluetooth</i> , mixta
Variables que determinar	Número y tipo	Peso, FC, PA, glucemia, cuestionarios estructurados, interrogatorio del paciente
	Obtención	Automática, manual, sin conocimiento del paciente, etc.
	Transmisión	Continua, esporádica, a demanda
	Frecuencia	1 a la hora, al día, a la semana
Recepción de las variables	Profesional	Especialista, primaria, enfermería, técnicos, etc.
	Detección de alarmas	Automáticas, perfiles, con interacción, etc.
Modelo organizativo	Flujos de trabajo	Unidades de IC, control por AP, ligado al alta, etc.
	Gestión de costes	Facturación por proceso, por acto, por consulta
Pacientes	Enfermedades	Insuficiencia cardiaca, diabéticos
	Situación social	Soporte familiar, aislados, residencias geriátricas
	Situación de la enfermedad	Estable, tras el alta, inestables
Recursos económicos	Costes	Directos e indirectos
	Retorno de la inversión	Total, parcial
Calidad de vida	Variables	AVAC, satisfacción
Análisis de resultados	Variables	Mortalidad, reingreso, costes, calidad de vida

AP: atención primaria; AVAC: años de vida ganados ajustados por calidad; FC: frecuencia cardiaca; IC: insuficiencia cardiaca; PA: presión arterial.

NOVEDADES TERAPÉUTICAS CON IMPLICACIÓN EN LA CARDIOLOGÍA CLÍNICA

En el último año, numerosos estudios con fármacos se han finalizado y publicado; destacamos algunos por su relevancia clínica para el cardiólogo no especializado.

Nuevos anticoagulantes

Tras la publicación de la utilidad del dabigatrán en la fibrilación auricular no valvular, de la que ya hicimos mención hace un año, nos llega la publicación casi simultánea de dos estudios de gran envergadura realizados con nuevos fármacos anticoagulantes como alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la profilaxis de la isquemia cerebral y la tromboembolia periférica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. El estudio ROCKET AF¹³ es un estudio a doble ciego, en el que se aleatorizó a 14.264 pacientes con fibrilación auricular y sin enfermedad valvular cardiaca a recibir warfarina en la forma habitual o rivaroxabán 20 mg al día en una dosis única. El rivaroxabán ejerce su efecto anticoagulante como inhibidor directo del factor Xa. La variable principal durante el seguimiento era que ocurriera un episodio de ictus cerebral isquémico o hemorrágico o un episodio de tromboembolia periférica. Al finalizar el seguimiento (< 2 años), los pacientes con rivaroxabán tenían una tasa de incidencia anual de la variable principal del 1,7%, mientras que en el grupo de warfarina la incidencia era del 2,2%, lo que representa una reducción del 21% ($p < 0,001$) para la no inferioridad del rivaroxabán respecto a la warfarina. No se detectaron diferencias significativas respecto a hemorragias, pero se distribuyeron de forma diferente, con un predominio de hemorragias gastrointestinales en el grupo del rivaroxabán y un aumento de las hemorragias intracraneales en el grupo de la warfarina que llegaba a ser estadísticamente significativo. El riesgo de hemorragia mortal en el grupo con rivaroxabán (0,2%) era también inferior al observado en los pacientes que recibían warfarina (0,5%; $p = 0,003$).

El segundo estudio publicado de forma simultánea es el ARISTOTLE, en el que se comparaba de forma similar, aleatorizado y a doble ciego, el apixabán (5 mg dos veces al día) y la warfarina, en la profilaxis de la tromboembolia cerebral o periférica. El apixabán es

también un anticoagulante que actúa por inhibición directa del factor Xa. En este estudio se incluyó a 18.201 pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo de embolia. De forma similar al estudio previo, en un seguimiento < 2 años, la variable principal de investigación («ictus» isquémico o hemorrágico o embolia periférica) se detectó en un 1,24% por año en los pacientes que recibían apixabán y en el 1,60% por año en los pacientes en tratamiento con warfarina, cifras muy similares y que servían para establecer no sólo la no inferioridad, sino incluso la superioridad del apixabán sobre la warfarina. También se observó una reducción en las cifras de hemorragia mayor y en las de muerte por cualquier causa. Curiosamente, la reducción se observó sobre todo en la prevención del «ictus» hemorrágico, lo que apunta a una mayor seguridad del apixabán en la conversión del infarto isquémico en hemorrágico, una preocupante complicación de los pacientes anticoagulados que sufren un episodio de embolia cerebral. Además, en un estudio previo ya se había demostrado que el apixabán era más potente que el ácido acetilsalicílico en la prevención de ictus, con tasa de hemorragias e interrupción del tratamiento similares¹⁴.

Es evidente que los nuevos anticoagulantes han demostrado una eficacia al menos como la que tienen los AVK (warfarina y dicumarol), con un índice de complicaciones que resiste la comparación con estos y con facilidad de administración y ausencia de interacciones, lo que representa una ventaja neta. Poder decidir cuál de ellos es mejor dependerá de nuevas evidencias y de los resultados en tolerancia y eficacia tras su entrada en el mercado. Los tres estudios descritos (RE-LY, ROCKET AF y ARISTOTLE) tienen diferencias en diseño y características de los pacientes, tal y como se resume en la tabla 3, pero todos demuestran su capacidad como alternativa a los AVK. El alto coste de estos fármacos comparados con los dicumarínicos y el miedo a que su uso indiscriminado sin la parafernalia que acompaña a los AVK conlleve problemas de hemorragias, están frenando de momento su distribución, pero parece evidente que la presión comercial, junto con la evidencia científica aportada, permitirá su entrada en el mercado de los anticoagulantes. En el momento de escribir este artículo, las indicaciones aceptadas en España son las profilaxis de tromboembolia venosa en la cirugía programada de traumatología, indicación acotada en el tiempo, aunque la Agencia del Medicamento Europea (EMA) ya ha aceptado la indicación de dabigatrán para la profilaxis de

Tabla 3

Comparación de los nuevos anticoagulantes con la warfarina en la prevención de isquemia cerebral o embolia periférica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Nombre del estudio	RE-LY	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Fármaco	Dabigatrán 110 mg/12 h	Dabigatrán 150 mg/12 h	Rivaroxabán 20 mg/24 h	Apixabán 5 mg/12 h
Nivel de acción	Antitrombina II	Antitrombina II	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
Tipo de ensayo	Aleatorizado abierto	Aleatorizado abierto	Doble ciego	Doble ciego
Pacientes, n	18.103	14.264	18.201	
Edad (años), mediana	71	73	70	
CHADS ₂	2,1	2,2	3,48 ± 0,95	2,1 ± 1,1
CHADS ₂ > 1	67%	67%	100%	66%
Seguimiento (días)	730	590	657	
Evento tromboembólico	No inferioridad	Superioridad	No inferioridad	Superioridad
Hemorragia	Superioridad	No inferioridad	No inferioridad	Superioridad
Hemorragia mortal	Superioridad	No inferioridad	Superioridad	Superioridad
Mortalidad	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad	Superioridad

la tromboembolia en la fibrilación auricular no valvular. En este sentido, una buena forma de iniciar la entrada de estos fármacos en el arsenal cardiológico puede ser en los pacientes pendientes de cardioversión, y en los que tienen un periodo de anticoagulación reducido y el periodo necesario para obtener unos niveles adecuados de anticoagulación con AVK es excesivamente largo.

Mientras las autoridades sanitarias deciden la oportunidad de la difusión de los nuevos anticoagulantes orales, vale la pena comentar la publicación del estudio THINRS (The Home International Normalized Ratio Study)¹⁵, donde se compara el autocontrol del tratamiento anticoagulante con AVK mediante un equipo de autoanálisis con el control habitual en un centro de referencia. Se incluyó a 2.932 pacientes, con un seguimiento de entre 2 y 5 años, asignados aleatoriamente a autocontrol semanal con un equipo de monitorización en su domicilio o a un control mensual en un centro de referencia de tratamiento anticoagulante. Los pacientes recibían AVK tanto como profilaxis por estar en fibrilación auricular como por ser portadores de prótesis mecánicas cardíacas. Tras el periodo de seguimiento, no se detectaron diferencias en el número de complicaciones mayores, eventos embólicos o mortalidad, pero sí una mayor satisfacción personal, más tiempo en el intervalo de INR y menos hemorragias menores en los pacientes con automonitorización del INR. Aunque los autores concluyen que el beneficio sobre eventos graves y mortalidad no es evidente, en realidad están diciendo que la automonitorización en casa es igual de buena que el control en un centro de referencia durante un ensayo controlado, que viene a ser el mejor control de INR posible. En un metaanálisis¹⁶ sobre más de 8.000 pacientes publicado recientemente, se detectaba que el autocontrol del INR con o sin autodosificación de la AVK tenía cifras de mortalidad y de complicaciones embólicas menores que el control habitual, y que las cifras de hemorragias graves eran muy similares. La fuerza de la evidencia detectada era moderada para las hemorragias o la tromboembolia, pero baja para la mortalidad. Se detectaba además una clara ventaja en cuanto a satisfacción del paciente o mejora en la calidad de vida en el grupo con autocontrol.

Tratamiento con antiagregantes

En el Congreso Europeo de Cardiología que tuvo lugar en Barcelona en 2006, una de las noticias más impactantes fue un metaanálisis sobre trombosis de los *stents* coronarios con fármacos liberadores de fármacos inhibidores de la endotelización. La alarma ocupó las cabeceras de los periódicos e incluso se publicaron editoriales que defendían la reestenosis del *stent* clásico sobre el riesgo de trombosis del *stent* farmacológico y las revistas más prestigiosas dedicaron

esfuerzos para dejar las cosas claras¹⁷. Ahora nadie duda de que los *stents* farmacológicos tienen unas indicaciones precisas y que, aunque el riesgo de trombosis tardía existe, ajustarse a estas indicaciones y el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria son las mejores armas contra esta complicación. Para el cardiólogo clínico, el tratamiento con doble antiagregación presenta problemas casi diarios de manejo de los pacientes, dado el riesgo aumentado de hemorragia y la interacción con otros fármacos que podrían alterar el efecto antiplaquetario. La duración de la terapia con doble antiagregación tras la implantación de un *stent* farmacológico no está clara y, después de la «tempestad» del Congreso de Barcelona, la duración inicial de 3 meses se alargó a 6, posteriormente a 1 año y algunos autores abogaban por una terapia, si no indefinida, lo más larga posible. En 2010 se publicó el artículo de Park et al¹⁸ que demostraba que continuar el tratamiento con doble antiagregación después de 1 año no presentaba ventajas en reinfarto, revascularización o muerte respecto a los pacientes que, después de 1 año de terapia doble, seguían con monoterapia con ácido acetilsalicílico. Ese trabajo ha sido criticado porque no se diseñó para demostrar esto, sino que se aprovechó a los pacientes de dos estudios diferentes, y porque el seguimiento fue sólo de 1 año y con una tasa de complicaciones baja, por lo que la falta de diferencia podría ser secundaria a una potencia reducida del estudio. Por eso se esperaba el resultado del estudio PRODIGY, presentado en el congreso europeo de este año en París¹⁹. El estudio PRODIGY (PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading *stent*-induced Intimal hiperplasia study) se diseñó para demostrar que el tratamiento durante 2 años con clopidogrel más ácido acetilsalicílico era superior al tratamiento con los dos fármacos durante 6 meses²⁰. En el estudio se incluyó a más de 2.000 pacientes aleatorizados a uno u otro régimen de tratamiento; al finalizar el estudio, los autores describen que no hay diferencias en mortalidad cardiovascular, reinfarto o eventos cardiovasculares entre los pacientes en doble antiagregación durante 6 meses o durante 2 años, y que estos últimos presentan una tasa de complicaciones hemorrágicas mucho mayor. Como conclusión, los autores afirman: «... el claro incremento en hemorragias, transfusiones y eventos adversos indica que las actuales recomendaciones de alargar la doble antiagregación están sobrevalorando los beneficios sobre los riesgos atribuibles». Aunque hacen falta otros trabajos independientes para confirmar estos resultados, la conclusión para el cardiólogo clínico ha de ser que no está nada claro que alargar la doble antiagregación a más de 1 año tenga un riesgo/beneficio favorable y que, en los pacientes con complicaciones hemorrágicas o necesidad vital de suprimir el clopidogrel, hay evidencia de que se puede realizar con un riesgo menor del descrito a partir de los 6 meses.

Otro de los temas relacionados con el clopidogrel es el tratamiento simultáneo con inhibidores de la bomba de protones (IBP), fármacos tan extendidos que hacen de este tópico una cuestión del día a día. La polémica empezó con la publicación en *JAMA* del trabajo de Ho et al²¹ que describe un análisis retrospectivo de 8.205 pacientes con síndrome coronario agudo a los que se dio clopidogrel tras el alta. De ellos, el 64% tomaba un IBP, mayoritariamente omeprazol, y los demás, no. Entre los pacientes que tomaban el protector gástrico, las complicaciones por nuevos episodios isquémicos y reingresos aumentaban un 25%, aunque no se llegó a demostrar diferencia en la mortalidad total. Los estudios *in vitro* ya habían demostrado que el omeprazol reducía la capacidad del clopidogrel de producir inhibición de la agregación plaquetaria, pero este dato se había obviado en parte por las claras diferencias de comportamiento que tienen los antiagregantes en los estudios *in vitro* respecto a las evidencias en los tratamientos reales. Para complicar el cuadro, se publicaron trabajos en que no se lograba reproducir el efecto inhibidor del omeprazol sobre el clopidogrel, y el grupo de Braunwald²² afirmaba que no había suficiente evidencia para evitar el uso de IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel y con indicación clínica.

Recientemente se ha publicado el resultado del estudio COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial)²³, diseñado para administrar a 4.444 pacientes con una indicación de tratamiento con clopidogrel de 12 meses y en una aleatorización a doble ciego además de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o clopidogrel más omeprazol. La mediana de seguimiento fue de 105 días y el grupo que recibía omeprazol presentó menos eventos gastrointestinales que el grupo que recibía placebo, pero no se observaron diferencias en los eventos cardiovasculares. Los autores concluyen que el uso concomitante de omeprazol con doble antiagregación disminuye el número de problemas gastrointestinales sin que, al parecer, aumente el riesgo de un evento cardiovascular. Inmediatamente adyacente a esta publicación, los editores incluyeron una corrección explicando que el diseño del estudio no podía excluir un efecto inhibidor del omeprazol sobre el clopidogrel y que, hasta que no hubiera nuevas evidencias, la opinión de los editores era seguir con la recomendación de la FDA de evitar el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol. De la misma forma, la EMA desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol, aunque no descarta el resto de IBP por el momento, ya que la interacción *in vitro* en el citocromo CYP2C19 no está demostrada²⁴.

Para el cardiólogo clínico, ante estas publicaciones y correcciones, la actitud más prudente es mantener la doble antiagregación sólo durante los plazos indicados, indicar el tratamiento con IBP sólo si es clínicamente aconsejable y, en caso de dudas, recurrir a otros IBP diferentes del omeprazol o a otras familias de protectores gástricos diferentes de los IBP.

Novedades en el control del riesgo cardiovascular

Aunque podría parecer que todo está dicho en este sentido, varias han sido las publicaciones que aportan novedades relevantes para el cardiólogo clínico y que podríamos concentrar en dos grandes áreas: cómo avanzar más allá de un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ya muy reducido y el tratamiento intensivo de los pacientes diabéticos.

Sobre el primer tópico, las estatinas han permitido reducir, de manera intensa y con pocos efectos secundarios, la cifra de cLDL y, sobre todo en prevención secundaria, es factible obtener cifras de cLDL alrededor de 70 mg/dl, que son lo considerado óptimo en estos momentos. Pero a pesar de ello, estos pacientes siguen presentando eventos cardiovasculares porque queda un riesgo residual que no es abordable sólo reduciendo el cLDL. La presencia de triglicéridos elevados y valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) marca un perfil de riesgo que no es posible modificar con estatinas, y hay que usar otras estrategias. Una de ellas, ya antigua, es volver a utilizar fibra-

tos, tal y como preconiza un reciente editorial²⁵, aunque se ha hecho mucho más énfasis en los fármacos que elevan el cHDL. Este año se ha publicado el resultado del estudio DEFINE²⁶ (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib), que demuestra la capacidad del anacetrapib, un inhibidor de las proteínas de transporte de ésteres de colesterol, para elevar de forma importante las cifras de cHDL, evidentemente sin los efectos secundarios que se pusieron de manifiesto con el ensayo con torcetrapib, que impidió que esta molécula saliera al mercado. Aunque elevar el cHDL puede parecer prometedor, las HDL son toda una familia de moléculas y la cifra absoluta de cHDL no es sinónimo de la capacidad de transporte de colesterol desde los tejidos al hígado. Este aclaramiento del colesterol de los tejidos, denominado técnicamente eflujo, se puede medir en laboratorio como la capacidad de retirar el colesterol desde los macrófagos y está en relación inversa con el grosor de la íntima carotídea, incluso después de corregir por cifras de cHDL y apolipoproteína B, tal y como han publicado Khera et al²⁷ recientemente. Esto implica que no debemos fijarnos sólo en la cifra de elevación de cHDL, sino que hay un componente funcional que puede hacer difícil una correlación directa con la disminución de eventos cardiovasculares.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que agrava el riesgo cardiovascular de los enfermos que la padecen, por lo que se ha hecho un gran énfasis en tratar a estos pacientes de forma más intensa para reducir su riesgo, incluso con criterios de prevención secundaria, dada la alta probabilidad de que haya arteriosclerosis subclínica en muchos de ellos. El grupo *The Emerging Risk Factor Collaboration*, un grupo académico sin esponsorización de la industria, ha publicado muy recientemente la mayor revisión sobre la causa de la muerte en los enfermos diabéticos²⁸. La revisión, que abarca 123.205 muertes en más de 820.000 personas procedentes de 97 estudios prospectivos, describe un exceso de mortalidad en pacientes diabéticos no sólo por causa cardiovascular (la más importante), sino también por cáncer, enfermedades infecciosas, autolesiones o enfermedades degenerativas, muchas de ellas independientes de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Los autores concluyen que en la DM se debe tener siempre presente el aspecto multiorgánico de la afección. Durante 2010 y 2011 se han publicado diferentes trabajos del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Este estudio reclutó a más de 10.000 pacientes con DM2 y con un riesgo cardiovascular elevado, bien por presencia de enfermedad cardiovascular, por pruebas de la existencia de lesión de órgano diana o por la coexistencia de al menos otros dos factores de riesgo cardiovascular. En todos ellos se planteó valorar el efecto del tratamiento intensivo de la DM y además, en un diseño 2 x 2, se aleatorizó a 5.500 pacientes a simvastatina + fenofibrato o a simvastatina + placebo, y a los restantes 4.700 pacientes a un control intensivo de la presión arterial (sistólicas por debajo de 120 mmHg) o a un control estándar (sistólicas por debajo de 140 mmHg). El intento de reducir intensamente la glucemia para obtener una glucohemoglobina por debajo del 6% finalizó prematuramente al cabo de 3,7 años de seguimiento por un exceso de mortalidad total en la rama de tratamiento intenso de la glucemia²⁹. El seguimiento fue de 1,3 años más, pero con un objetivo de control glucémico menos ambicioso. Al final del estudio, en los pacientes con tratamiento intensivo de la glucemia se detectó el citado exceso de mortalidad total y una ligera reducción en infartos no mortales y no se observaron diferencias en la variable primaria de eventos cardiovasculares. Los autores concluyen que no se puede aconsejar para pacientes de alto riesgo una estrategia tan agresiva en el control de la DM. En un sentido similar, el resultado de la reducción intensa de la presión arterial tampoco redujo la aparición de nuevos eventos cardiovasculares; en cambio, en un grupo de pacientes con terapia intensiva para reducir la presión arterial, se detectaron muchos más efectos adversos atribuibles al tratamiento antihipertensivo, como síncope, hipotensión grave, hipotasemia o alteración de la función renal³⁰. Igualmente, los autores desaconsejan una terapia intensiva para obtener el objetivo de 120 mmHg de presión arterial en estos enfermos.

Finalmente, la adición de fibratos a la simvastatina, en comparación con el grupo tratado sólo con simvastatina, no redujo la frecuencia de eventos cardiovasculares, por lo que desaconsejan el uso sistemático de la combinación de fármacos³¹. Los resultados del estudio ACCORD en sus diferentes facetas refuerzan la idea de que en pacientes de alto riesgo, y especialmente con cardiopatía isquémica, unos objetivos de presión arterial muy bajos o glucemias excesivamente bajas se asocian con un riesgo elevado de mortalidad, dada la existencia de una curva en J entre el nivel alcanzado en la reducción y la existencia de eventos cardiovasculares.

Tratamiento intervencionista de la enfermedad valvular

La estenosis aórtica degenerativa del anciano es la lesión valvular más frecuente, con un pronóstico malo cuando aparecen síntomas. La opción quirúrgica es una buena alternativa, pero el alto riesgo quirúrgico secundario a la frecuente comorbilidad que tienen los enfermos de más de 80 años hace que sólo la mitad de los pacientes se sometan a cirugía de recambio valvular. Las prótesis valvulares aórticas implantadas por vía percutánea o transapical son una alternativa creciente para esta enfermedad. En 2010 se publicó la rama del estudio PARTNER que afectaba a los enfermos que habían sido rechazados para cirugía y sin contraindicación para intervencionismo, a los que se aleatorizó a tratamiento médico o a tratamiento con prótesis valvular aórtica transcáteter (PVAT)³². Los resultados demostraban claramente que la mejora del pronóstico era muy importante, con una reducción de la mortalidad del 50% y mejoría de la clase funcional. Aunque los pacientes a los que se implantaba una PVAT tenían una mortalidad no despreciable, un riesgo del 5% de isquemia cerebral y casi un 20% de complicaciones vasculares, la mejoría en relación con el grupo en tratamiento médico era espectacular y permitía afirmar a los autores que la implantación de PVAT era el tratamiento de elección de la estenosis aórtica sintomática en pacientes rechazados de cirugía cardíaca. Recientemente se ha publicado la otra rama del estudio PARTNER³³, que comparaba de forma aleatorizada la cirugía convencional con la implantación de PVAT en pacientes con alto riesgo quirúrgico pero que no habían sido rechazados de cirugía. Se estudió a 699 pacientes; la mortalidad al mes y al año fue similar en los dos grupos. En el grupo de pacientes quirúrgicos hubo más incidencia de hemorragias, necesidad de transfusiones y problemas de ritmo (principalmente fibrilación auricular), y en el grupo PVAT hubo más isquemia cerebral y problemas vasculares. La clase funcional a 30 días fue mejor en el grupo no quirúrgico, pero se igualaron posteriormente, sin detectarse diferencias al año. Los autores concluyen que el tratamiento con la implantación de PVAT no es inferior a la cirugía convencional en el tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica severa y riesgo quirúrgico elevado. También se ha publicado este año la experiencia de la implantación de PVAT en Europa³⁴ y una comparación entre PVAT implantado por vía transfemoral o por vía transapical³⁵; se demuestra que las PVAT tienen unos resultados reproducibles y son una alternativa destacable a la cirugía cardíaca convencional para pacientes con estenosis aórtica severa y sintomática. Ante esta avalancha de publicaciones, ¿cuál debe ser la conducta más adecuada del cardiólogo clínico? La respuesta no es fácil, y sin duda en los próximos años deberá ajustarse más, pero en estos momentos el papel del cardiólogo clínico ha de ser la identificación de la enfermedad y de la presencia de síntomas y comorbilidad. El siguiente paso ha de ser el cálculo del riesgo personalizado, mediante el EuroSCORE o el score de la STS (*Surgeons Thoracic Society*) y recordar que un riesgo elevado no siempre excluye la cirugía. En este punto vale la pena citar el trabajo de Chitsaz et al³⁶, que demuestra que al 40% de los pacientes con indicación quirúrgica no se los remite a cirugía o PVAT, y de estos, sólo un 18% tenía una mortalidad por STS > 10%. Por lo tanto, primero hay que ser más agresivos en el planteamiento de la evolución, por qué aún hay un alto porcentaje de pacientes que tendrían que ir a cirugía aórtica convencional y no van. El porcentaje de pacientes que han de ser derivados a

PVAT, aunque creciente, se desconoce actualmente y depende no sólo de datos clínicos, sino también de futuras evaluaciones a largo plazo, de la gestión de costes en un momento de recesión económica y de futuros ensayos de coste-beneficio que permitan un uso racional de las técnicas.

La reparación percutánea de la válvula mitral también ha tenido sus novedades este año con la publicación del EVEREST II³⁷ (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair Study). En este trabajo se exponen los resultados de un estudio aleatorizado sobre 279 pacientes con insuficiencia mitral severa en los que se practicó cirugía de reparación o sustitución valvular mitral o reparación percutánea con un clip mitral que unía el extremo libre de ambas valvas, en una técnica que ya había demostrado su capacidad para reducir el grado de regurgitación mitral de una forma segura³⁸. La reparación percutánea presentó una tasa de complicaciones menor que la cirugía, pero al año sólo poco más del 50% de los pacientes estaban libres de reintervención o de insuficiencia mitral importante. La mortalidad al año fue la misma con las dos técnicas. Aunque los resultados son prometedores, aún no parece que la reparación percutánea sea un sustituto de la cirugía mitral, teniendo en cuenta que es una técnica cara, para pacientes seleccionados y con una curva de aprendizaje importante. Aunque en los estudios EVEREST y EVEREST II los pacientes tenían una FEVI conservada como corresponde a pacientes para cirugía electiva sobre la válvula mitral, una población que sí podría ser candidata a una técnica que puede disminuir el grado de insuficiencia mitral con pocas complicaciones son los pacientes con IC grave, con insuficiencia mitral importante y con contraindicación formal para cirugía sobre la válvula mitral por tener una FEVI excesivamente baja. A este aspecto apunta el trabajo de Franzen et al³⁹, que demuestra la posibilidad de reducir la regurgitación mitral con esta técnica en pacientes con un riesgo quirúrgico muy elevado (EuroSCORE del 29%).

ACTIVIDAD DE LA SECCIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Como en años anteriores, la Sección celebró su reunión nacional, que este año fue en Málaga y con un modelo de reunión basado absolutamente en la interactividad de los participantes, mediante casos clínicos interactivos, concursos, reuniones con expertos y otras formas participativas desarrolladas por la imaginación de los organizadores. Además, la Sección ha publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA los resultados del estudio INERCIA, sobre la inercia médica en el tratamiento de las dislipemias, y tiene pendientes de publicación los resultados del estudio AVANCE sobre la angina de pecho. Se destaca la importante colaboración de la Sección con la Fundación Española del Corazón en el programa de divulgación a la población general de la actuación ante la parada cardiorrespiratoria.

Los premios a los mejores trabajos originales sobre cardiología clínica publicados en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA en 2010 recayeron en el estudio de Flores et al⁴⁰, sobre la mortalidad y la recuperación funcional tras la cirugía de sustitución valvular en los enfermos con estenosis aórtica severa y con disfunción ventricular, y en el estudio de Anguita et al⁴¹, sobre el efecto de un programa de formación en atención primaria para la optimización del tratamiento con bloqueadores beta en ancianos con IC.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Falces C, Andrea R, Heras M, Vehí C, Sorribes M, Sanchis L, et al. Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:564-71.
2. Hershberger RE, Nauman DJ, Byrkit J, Gillespie G, Lackides G, Toy W, et al. Prospective evaluation of an outpatient heart failure disease management program designed for primary care the Oregon model. *J Card Fail.* 2005;11:293-8.

3. Liddy C, Keely E, Malcom J, Maranger J, Shahidi J. Linking the cardiologist to the primary care doctor through eConsultation [citado 14 Sep 2011]. Disponible en: <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?evtid=48&fp=P590>
4. ECOPIH [citado 14 Sep 2011]. Disponible en: http://www.ecopihcastellano.webuda.com/index_archivos/Page2783.htm
5. Cordisco ME, Benjaminovitz A, Hamond K, Manzini D. Use of telemonitoring to decrease the rate of hospitalization in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;84:860-2.
6. Casas JP, Kwong J, Ebrahim S. Telemonitoring for chronic heart failure: not ready for prime time. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):ED000008.
7. Lizana FG. Telemonitoring for chronic heart failure: not ready for prime time. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):ED000009.
8. Louis AA, Turner T, Grettton M, Baksh A, Cleland JG. A systematic review of telemonitoring for the management of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:583-90.
9. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1654-64.
10. Cleland JG, Lewinter C, Goode KM. Telemonitoring for heart failure: the only feasible option for good universal care? *Eur J Heart Fail.* 2009;11:227-8.
11. Domingo M, Lupón J, González B, Crespo E, López R, Ramos A, et al. Telemonitorización no invasiva en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca: efecto en el número de hospitalizaciones, días de ingreso y calidad de vida. Estudio CARME (Catalan Remote Management Evaluation). *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:277-85.
12. Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2301-9.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
15. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al; THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med.* 2010;363:1608-20.
16. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med.* 2011;154:472-82.
17. Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-eluting coronary stents—promise and uncertainty. *N Engl J Med.* 2007;356:1059-60.
18. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010;362:1374-82.
19. Resultados estudio PRODIGY [citado 14 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Documents/30-8-HotLine/PRODIGY-presenter-Valgimigli-slides.pdf>
20. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing antimalarial hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention. Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J.* 2010;160:804-11.
21. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301:937-44.
22. 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;374:989-97.
23. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, et al; COSENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17.
24. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. Public statement. 2010 March. Report n°EMA/174948/2010 [citado 15 Sep 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf
25. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias—time for a reassessment. *N Engl J Med.* 2011;365:481-4.
26. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al; Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010;363:2406-15.
27. Khera AV, Cuchel M, De la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:127-35.
28. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-41.
29. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364:818-28.
30. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85.
31. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
32. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
33. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.
34. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011;124:425-33.
35. Johansson M, Nozohoor S, Kimblad PO, Harnek J, Olivecrona GK, Sjögren J. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a comparison of survival and safety. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:57-63.
36. Chitsaz S, Jaussaud N, Chau E, Yan KS, Azadani AN, Ratcliffe MB, et al. Operative risks and survival in veterans with severe aortic stenosis: surgery versus medical therapy. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:866-72.
37. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395-406.
38. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al; EVEREST Investigators. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:686-94.
39. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2010;31:1373-81.
40. Flores-Marín A, Gómez-Doblas JJ, Caballero-Borrego J, Cabrera-Bueno F, Rodríguez-Bailón I, Melero JM, et al. Predictores de mortalidad y recuperación funcional a largo plazo en el reemplazo valvular por estenosis aórtica severa con disfunción ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:36-45.
41. Anguita Sánchez M, Jiménez-Navarro M, Crespo M, Alonso-Pulpón L, De Teresa E, Castro-Beiras A, et al; investigadores del estudio OBELICA. Efecto de un programa de formación en atención primaria sobre la optimización del tratamiento con bloqueadores beta en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:677-85.