

50 años de avances en cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia: la revolución continúa

Una historia resumida. Impacto de los avances en cardiopatía isquémica

José Ramón González-Juanatey^a, Rosa Agra Bermejo^a y José López-Sendón^{b,*}

^aServicio de Cardiología y Unidad de Críticos Cardiológicos, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad (IDIS), Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica
Mortalidad
Información
Investigación

RESUMEN

Los avances en la medicina cardiovascular de las últimas décadas han conseguido una disminución muy significativa de la mortalidad relacionada con el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, a lo largo de estos años se han encontrado nuevas dificultades y oportunidades de mejora, y hay una investigación clínica de complejidad creciente, un aumento del coste de los fármacos y un cambio en las responsabilidades de la investigación que deben coordinarse con el objetivo de progresar en la lucha contra las enfermedades cardiovasculares.

A Brief History. Impact of the Advances in Ischaemic Heart Disease

ABSTRACT

In the last few decades, advances in cardiovascular medicine have significantly reduced the mortality associated with acute coronary syndrome. However, new difficulties and opportunities for improvement have emerged over the years, with growing clinical investigation, higher drug costs and a change in research responsibilities that should be coordinated with the aim of advancing in the fight against cardiovascular disease.

Keywords:

Ischaemic heart disease
Mortality
Information
Investigation

IMPACTO DE LOS AVANCES EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La época prodigiosa de los avances en medicina cardiovascular sin duda tiene su inicio en las primeras unidades coronarias. La mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) es máxima durante las primeras horas de evolución, y puede alcanzar el 50% antes de que reciban asistencia médica adecuada. La posibilidad de la monitorización electrocardiográfica continua, la identificación de la fibrilación ventricular como la principal causa de muerte en el IAM y la aparición de los primeros desfibriladores fueron los avances que permitieron agrupar a los pacientes con IAM en unidades especiales (unidades coronarias) para el tratamiento inmediato de la fibrilación ventricular. En las primeras unidades coronarias, la mortalidad hospitalaria del IAM se redujo drásticamente de un 30 a un 15-20%. No hay ningún estudio aleatorizado que demuestre este beneficio, pero no cabe ninguna duda de que el diagnóstico precoz de sospecha de infarto y la monitorización electrocardiográfica para la detección de arritmias ha sido, y sigue siendo, el pilar del tratamiento de las primeras horas de evolución del IAM.

Pronto se comprobó que la cualificación y la responsabilidad profesional del personal de enfermería (el que estaba y está continua-

mente en contacto con el paciente) eran más importantes que la propia dotación de la unidad coronaria. Hay 2 estudios que demuestran claramente este aspecto. Cuando se inauguró una de las primeras 3 unidades coronarias, la del Centro Médico de Cornell, en Nueva York, las enfermeras no estaban autorizadas para tomar decisiones propias en casos de emergencia y debían esperar a la llegada de un médico para aplicar choques eléctricos. Al cabo de 1 año, la mortalidad en la unidad coronaria era similar a la registrada en una planta de medicina general (31%). Tan pronto se autorizó a las enfermeras a utilizar el desfibrilador sin esperar a la llegada del médico, la mortalidad se redujo drásticamente¹⁻⁴. En otros hospitales, en un esfuerzo por ofrecer cuidados coronarios «modernos» sin el coste de la organización de una unidad coronaria con personal cualificado, dotaron de sistemas de monitorización electrocardiográfica algunas de las camas de salas clásicas de medicina interna. Este tipo de organización se demostró más perjudicial que beneficioso, ya que el personal no especializado no interpretaba correctamente las arritmias señaladas por las alarmas de los monitores². Actualmente la monitorización electrocardiográfica y el tratamiento precoz de la fibrilación ventricular han sobrepasado el ámbito de las unidades especiales y han permitido que muchos de los pacientes que fallecían antes de llegar al hospital ahora puedan tener una evolución favorable.

Esto sucedió hace 50 años, y el éxito se basó en 3 principios fundamentales que inmediatamente se aplicaron con éxito a otros procesos: a) identificación de un problema; b) innovación tecnológica que permita resolverlo, y c) formación médica adecuada para aplicar los nuevos conocimientos de manera correcta (figura).

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Pº de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.
Correo electrónico: jlopezsendon@gmail.com (J. López-Sendón).

Abreviaturas

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

HR: hazard ratio

IAM: infarto agudo de miocardio

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Desde entonces, la investigación en lo que pasó a denominarse síndrome coronario agudo, la prevención secundaria y la insuficiencia cardíaca (que se convirtió en la primera causa de muerte del paciente con infarto de miocardio) ha sido extraordinaria, como no lo había sido nunca en medicina. Nuevos conocimientos fisiopatológicos tuvieron como resultado la innovación en tecnología y farmacología, y paulatinamente se fue reduciendo la mortalidad hasta niveles insospechables hace tan solo unas décadas. De hecho, ninguno de estos avances existía cuando nació la mayor parte de la población a la que ahora se diagnostica cardiopatía isquémica: una época prodigiosa.

En la tabla 1⁵⁻⁶² se indican los avances más notables con impacto demostrado en la disminución de la mortalidad y la morbilidad. Cada una de estas estrategias tiene su propia historia y no es objeto de este artículo detallarla. Sin embargo, a lo largo de estos años se han encontrado nuevas dificultades y oportunidades, entre las que destacan las siguientes:

Aumento de la dificultad para demostrar beneficio

La reducción progresiva de la mortalidad añadiendo terapias efectivas deja un margen cada vez más estrecho para que se pueda demostrar una nueva reducción de la mortalidad. Actualmente el beneficio se analiza valorando el conjunto de parámetros clínicos combinados, generalmente mortalidad total o cardiovascular e infarto

o ictus no mortales, a los que en muchas ocasiones se añade la necesidad de revascularización urgente para demostrar algún tipo de diferencia entre 2 estrategias de tratamiento. Por ejemplo, en el estudio 4S²¹, que incluyó a 4.444 pacientes, la mortalidad cardiovascular en el grupo de placebo fue del 9,3%, mientras que en el grupo análogo del estudio FOURIER⁶² fue solo del 1,7%. Aunque ambos estudios marcan un hito en el tratamiento de la aterosclerosis, el beneficio obtenible en una población con mortalidad muy baja no es el mismo que el esperable en una población de alto riesgo. Así, en el estudio 4S se demostró una reducción de la mortalidad (*hazard ratio* [HR] = 0,70; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,58-0,85), mientras que en el FOURIER se obtuvo una reducción de la morbimortalidad (mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio o ictus o angina inestable o necesidad de revascularización urgente, HR = 0,85; IC95%, 0,79-0,92), pero no una reducción directa de la mortalidad.

Investigación clínica de complejidad creciente

La complejidad de la investigación clínica necesaria para recibir la aprobación de agencias reguladoras como la *European Medicines Agency* (EMA) o la estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) ha ido alcanzando progresivamente un grado insólito, sin que haya prueba de que esto asegure claramente mejor calidad de los estudios ni más fiabilidad de los resultados. Por el contrario, es probable que los aspectos importantes de un ensayo clínico (selección correcta de los pacientes, administración correcta de la medicación y un seguimiento que capte todos los eventos clínicos hasta el final del estudio) queden diluidos en los miles de detalles que es necesario documentar.

Información más confusa: guías de práctica clínica

La información referente a las distintas variedades de tratamiento está en constante aumento y, pese al mejor acceso a la información, es cada vez más difícil integrar los resultados de un nuevo estudio en la práctica clínica establecida. El número de ensayos clínicos referentes a enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico se cuenta

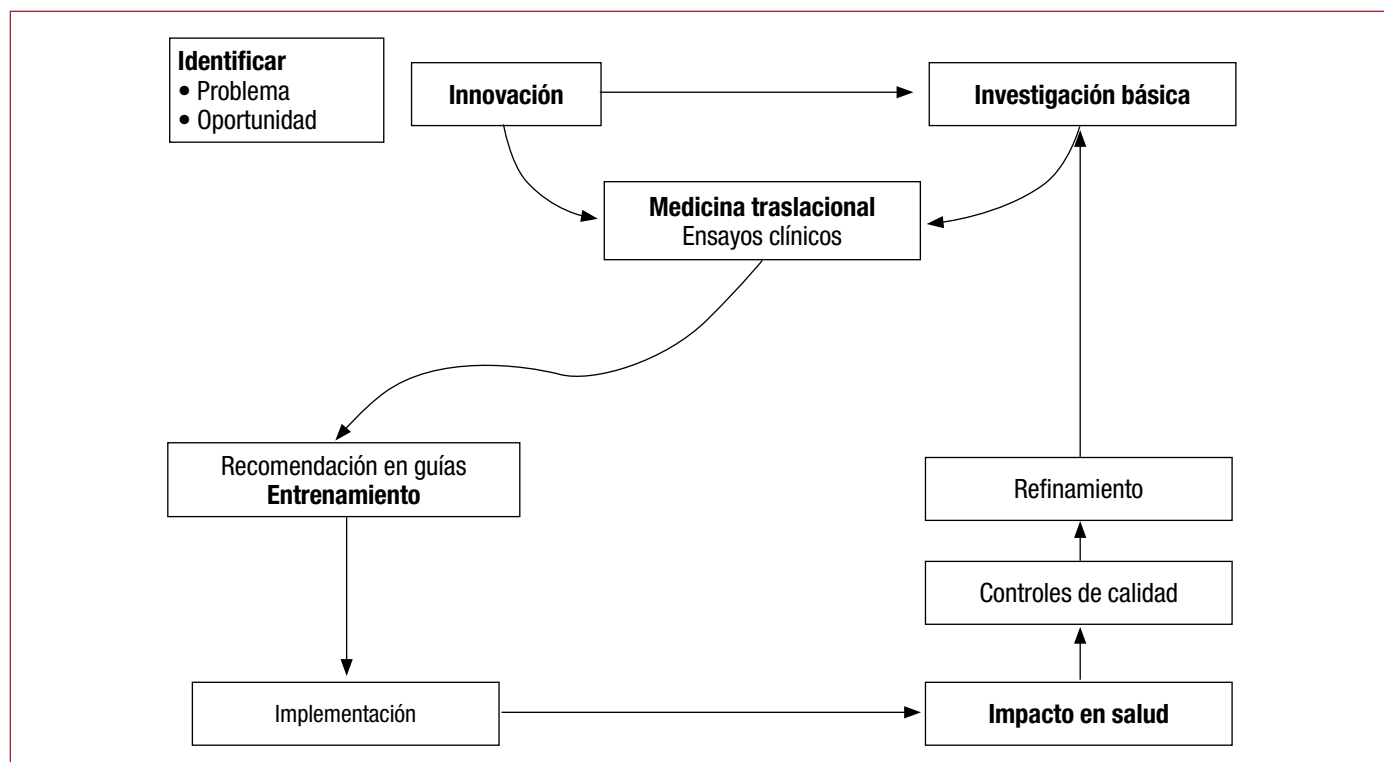


Figura. Claves del éxito en la medicina cardiovascular. Identificación de un problema de salud, investigación traslacional y educación de los profesionales sanitarios.

Tabla 1
Avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Un viaje extraordinario

Innovación	Año (década)	Impacto	Referencia
<i>Síndromes coronarios agudos</i>			5,6
Unidad coronaria. Monitor ECG y desfibrilador. Personal de enfermería con nueva responsabilidad	1960-1970	Reducción de la mortalidad	1-4
Anticoagulación	1960-1970	Reducción de la morbimortalidad	7,8
Bloqueadores beta	1970	Reducción de la mortalidad	9,10
Trombolisis	1980	Reducción de la mortalidad	11,12
AAS	1980	Reducción de la mortalidad	11,13,14
IECA	1980	—	15-17
Angioplastia primaria	1990	Reducción de la mortalidad	18-20
Estatinas	1990	Reducción de la mortalidad	21-23
AAS + clopidogrel	1990	Reducción de la mortalidad	24-27
Mejor anticoagulación	2000	Reducción de la mortalidad	28-30
Nuevos antiagregantes. Ticagrelor, prasugrel	2000	Reducción de la mortalidad	31-35
Código infarto, trabajo en equipo	2000	Reducción de la mortalidad	36
Hipotermia	2010	¿Reducción de la mortalidad?	37
<i>Insuficiencia cardíaca</i>			38
IECA		Reducción de la mortalidad	10,39,40
Bloqueadores beta		Reducción de la mortalidad	17,41
Bloqueadores de la aldosterona		Reducción de la mortalidad	42,43
Trabajo en equipo. Enfermeras		Reducción de la morbimortalidad	38
Trasplante		Reducción de la mortalidad	38
Ivabradina		Reducción de la morbimortalidad	44
Desfibriladores		Reducción de la mortalidad	45
Resincronización		Reducción de la mortalidad	46
<i>Heart mate</i> (corazón artificial)		Reducción de la mortalidad	47
Sacubitrilo-valsartán	2010	Reducción de la mortalidad	48
Terapia génica		¿Reducción de la mortalidad?	—
Código insuficiencia cardíaca aguda		¿Reducción de la mortalidad?	—
<i>Prevención secundaria</i>			49,50
Bloqueadores beta		Reducción de la mortalidad	10,51
AAS		Reducción de la mortalidad	11,13,14
IECA		Reducción de la mortalidad	17
Control de la presión arterial		Reducción de la mortalidad	52,53
Estatinas		Reducción de la mortalidad	21-23
Revascularización (subgrupos)		Reducción de la mortalidad	54
<i>Stents</i> recubiertos		Reducción de la mortalidad	55
Rehabilitación. Educación		Reducción de la morbimortalidad	50
Intervención de la autoridad sanitaria		Reducción de la morbimortalidad	56
Ezetimiba		Reducción de la morbimortalidad	57
Nuevos antitrombóticos: vorapaxar, rivaroxabán		Reducción de la morbimortalidad	58
Ticagrelor		Reducción de la morbimortalidad	59
Empaglifocina (inhibidor de la SGLP1)	2010	Reducción de la morbimortalidad	60
Liraglutida (agonista de la GLP1)	2010	Reducción de la morbimortalidad	61
Evolocumab (inhibidor de la PCSK9)	2010	Reducción de la morbimortalidad	62

AAS: ácido acetilsalicílico; ECG: electrocardiograma; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; sGLP1: análogo de GLP-1.

por miles, y la investigación clínica continua es incluso cada vez más abundante⁶³. Las guías de práctica clínica son de inestimable ayuda en este sentido, incluso cuando la interpretación de los mismos datos y las recomendaciones no coincidan entre guías diferentes.

Aumento del coste

Con excepciones notables, como la del ácido acetilsalicílico en la fase aguda del IAM, el coste de las nuevas estrategias terapéuticas va

en aumento y supera la capacidad económica de los sistemas de salud para proporcionar la misma estrategia de tratamiento universal. Se ha hecho necesario el análisis de la relación coste-beneficio y la selección de los mejores candidatos a un tratamiento. Las implicaciones legales y sociales de este aspecto son múltiples y siempre polémicas.

Tratamientos obsoletos

Algunos tratamientos nuevos se han comparado con la estrategia terapéutica establecida y han cambiado la actitud terapéutica. Este sería el caso de la angioplastia primaria y la trombolisis¹⁸⁻²⁰, o el del ticagrelor y el prasugrel comparados con el clopidogrel³¹⁻³⁵. En otras ocasiones, los nuevos tratamientos simplemente se han añadido a los convencionales, lo que pone en duda la validez de continuar usando terapias que probablemente han quedado obsoletas. Hoy, cuando todos los pacientes reciben consejos de estilo de vida, se revasculariza a la mayoría de los pacientes con síndromes coronarios agudos, se ha generalizado el uso de estatinas, etc., se cuestiona la utilidad en prevención secundaria de los bloqueadores beta y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)⁶⁴ para los pacientes con disfunción ventricular sistólica, así como el uso de ácido acetilsalicílico combinado con otro antiagregante⁶⁵, e incluso la revascularización miocárdica de pacientes con angina estable^{66,67}.

Nuevos responsables

En su inicio, la responsabilidad de la investigación, la comunicación y la aplicación de los resultados recaía principalmente y casi en exclusiva en la comunidad científica. Poco a poco el protagonismo fue cambiando (tabla 2). La industria médica (farmacéutica y de dispositivos médicos) que cubre la mayor parte de la inversión en investigación y desarrollo, tiene actualmente un peso relevante en las decisiones sobre dichas áreas. Por otro lado, se han creado agencias reguladoras (en el caso de Europa, la EMA) encargadas de aprobar nuevas estrategias de tratamiento a partir de los resultados de los estudios pertinentes; ponen las normas para que la investigación clínica pueda trasladarse a la práctica. Los proveedores de salud (los responsables de la financiación de la atención médica, pública o privada) pueden limitar, y de hecho limitan, la incorporación de novedades terapéuticas en medicina por criterios económicos, entre otras razones. En cualquier caso, la comunicación entre la comunidad científica, la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras es fundamental para permitir el avance en investigación y desarrollo; en esta comunicación, las sociedades científicas deben desempeñar un papel coordinador entre las distintas partes.

Las autoridades sanitarias y los propios pacientes desempeñan otra faceta diferente y más positiva en el cambio del proceso investigación-aplicación a la práctica clínica. Las autoridades sanitarias pueden tener un impacto muy importante en el proceso, principalmente a través de la legislación. Un ejemplo repetido en todos los países donde se ha dado la circunstancia es el impacto de las leyes antita-

baco en la prevalencia de nuevos casos de infarto de miocardio ingresados en los hospitales⁶⁶. Por su parte, los pacientes constituyen el eslabón final en el proceso, especialmente en los tratamientos crónicos y, en última instancia, opinando sobre lo que es relevante o no en su salud para dirigir mejor los objetivos de la investigación en la lucha contra las enfermedades cardiovasculares.

CONCLUSIONES

Aunque los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica han conseguido que mejore el pronóstico de esta enfermedad en las últimas décadas, no se debe escatimar esfuerzos a la hora de conseguir el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares.

FINANCIACIÓN

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

CONFLICTO DE INTERESES

J. López-Sendón: consultoría clínica de AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Boehringer-Ingelheim, Sanofi y Amgen; honorarios por conferencias y cursos de AstraZeneca, Daiichi Sankyo y Boehringer-Ingelheim; becas de investigación de Sanofi, Pfizer, AstraZeneca, MERK, Glaxo y Boehringer-Ingelheim. J.R. González-Juanatey: consultoría clínica de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, Amgen y Novartis; honorarios por conferencias y cursos: AstraZeneca, MSD, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, Menarini y Novartis; becas de investigación de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis y Sanofi.

BIBLIOGRAFÍA

- Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-464.
- Meltzer LE, Pinneo R, Ferrigan M, Kitchell JR. Intensive coronary care—An assessment of the system and the acute phase of myocardial infarction. Philadelphia: Charles Publishers; 1966.
- Oliver MF. The place of the coronary care unit. *J Roy Coll Physicians*. 1968;3:4-17.
- Meltzer LE, Dunning AJ, editores. Textbook of coronary care. Amsterdam: Excerpta Medica; 1972. p. 634-640.
- The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
- SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'infarto) group. Randomized controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1989;2:182-186.
- Cairns J, Hirsch J, Lewis HD, Resnekov L, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*. 1992;102 Suppl:458S-481S.
- ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;2:57-66.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al.; for the expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on betablockers of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology consensus statement. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-1362.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-360.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1,000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-322.
- Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina — results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1369-1375.

Tabla 2
Responsables de la investigación y el desarrollo en medicina cardiovascular

Comunidad científica	Conocimiento/salud de la población
Industria	Inversión para obtener beneficio
Agencias reguladoras	Control de la seguridad
Proveedores de salud	Coste efectivo
Autoridad sanitaria	Equidad, legislación
Paciente	Cumplimiento de las recomendaciones. Prioridades de salud
Población	Prioridades de salud

14. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308: 81-106.
15. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115-1122.
16. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669-685.
17. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1454-1470.
18. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328:673-679.
19. García E, Elízaga J, Pérez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:605-611.
20. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 1997;278:2093-2098.
21. Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.
23. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113:1753-1764.
24. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
25. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-533.
26. Sabatine M, Cannon C, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294: 1224-1232.
27. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621.
28. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-1476.
29. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519-1530.
30. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux. The FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339-1349.
31. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
32. Wilcox R, Iqbal K, Costigan TM, Lopez-Sendon J, Ramos I, Widimsky P. An analysis of TRITON-TIMI 38, based on the 12 month recommended length of therapy in the European label for prasugrel. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2193-2205.
33. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
34. Cannon C, Harrington RA, James S, et al.; for the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283-293.
35. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Trial. *BMJ*. 2011;342:d3527. <https://www.doi.org/10.1136/bmj.d3527>.
36. Gómez-Hospital JA, Dallaglio PD, Sánchez-Salado JC, et al. Impacto en tiempos de actuación y perfil de los pacientes tratados con angioplastia primaria en el área metropolitana sur de Barcelona al implantar el programa Código Infarto. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:911-918.
37. Lopez-de-Sa E, Rey JR, Armada E, et al. Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest. Pilot trial comparing 2 levels of target temperature. *Circulation*. 2012;126:2826-2833.
38. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
39. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435.
40. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-677.
41. McMurray J, Dargie H, Ford I, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the CAPRICORN trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:525-530.
42. Pitt B, Remme W, Zannad F; for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;348:1309-1321.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized aldactone study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
44. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885.
45. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883.
46. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-1338.
47. Miller L, Pagani F, Russell S, et al.; for the HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:885-896.
48. McMurray J, Packer M, Desai A, et al.; for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
49. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
50. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
51. Pendersen TR; for the Norwegian Multicentre Study Group. Six years follow-up of the Norwegian Multicentre Study on Timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055-1058.
52. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Berlinger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*. 1996;93:697-703.
53. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.
54. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
55. Piccolo R, Pilgrim T, Heg D, et al. Comparative effectiveness and safety of new-generation versus early-generation drug-eluting stents according to complexity of coronary artery disease: a patient-level pooled analysis of 6,081 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1657-1666.
56. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/Informe_Impacto_Salud_Ley_Tabaco.pdf. Consultado 30 Jun 2017.
57. Cannon C, Blazing MA, Giugliano R, et al.; for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
58. Costopoulos C, Niespialowska-Steuden M, Kukreja N, Gorog D. Novel oral anticoagulants in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;167:2449-2455.
59. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, et al.; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;373:1274-1275.
60. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
61. Marso SP, Daniels GH, Brown Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
62. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al.; for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
63. ClinicalTrials.gov. A service of the US National Institute of Health [citado 30 Jun 2017]. www.clinicaltrials.gov.
64. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-953.
65. Ticagrelor With Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention (TWILIGHT). Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02270242?term=Aspirin+compared+to+ticagrelor&rank=1. Consultado 30 Jun 2017.
66. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia. A collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA*. 2014;311:232-240.
67. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) Trial. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522. Consultado 30 May 2017.