

Puesta al día: Síndromes coronarios agudos (IX)

Estrategias de prevención secundaria del síndrome coronario agudo



Juan Quiles* y Beatriz Miralles-Vicedo

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, España

Historia del artículo:

On-line el 23 de julio de 2014

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Prevención secundaria
Rehabilitación cardíaca

Keywords:

Acute coronary syndrome
Secondary prevention
Cardiac rehabilitation

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es el principal problema de salud en Europa y el resto del mundo y la primera causa de mortalidad y gasto sanitario. Las estrategias de prevención tienen un papel fundamental en el paciente que ha tenido un síndrome coronario agudo, pues consiguen un declive en la mortalidad de estos pacientes y una reducción en la recurrencia de eventos isquémicos. Sin embargo, estas estrategias de prevención, que se han centrado en la población de alto riesgo con gran éxito, deben utilizarse también para la población general, en la que se está observando un incremento en la prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otras comorbilidades que pueden invertir la tendencia. En este artículo se pretende hacer una puesta al día sobre las principales medidas de prevención cardiovascular, especialmente las novedades aparecidas en el último año, y las particularidades de dichas medidas cuando se orientan al paciente que ha presentado un síndrome coronario agudo.

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

Secondary Prevention Strategies for Acute Coronary Syndrome

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the main health problem in Europe and the rest of the world and is the leading cause of death and health care expenditure. By reducing mortality and ischemic event recurrence, prevention strategies play a fundamental role in patients who have had an acute coronary syndrome. Although these prevention strategies have focused with great success on high-risk individuals, they should also be used in the general population, which is showing an increase in the prevalence of obesity, diabetes mellitus, and other comorbidities that may reverse this trend toward reduced mortality. The present article consists of an up-to-date review of the main cardiovascular prevention measures, particularly the new developments of the last year, as well as the particularities of these measures when they are targeted at patients with a prior acute coronary syndrome.

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

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

Sección patrocinada por AstraZeneca

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular y la aplicación de medidas de prevención tanto primaria como secundaria han conseguido una importante reducción de la mortalidad cardiovascular durante los últimos 40-50 años en los países desarrollados. Sin embargo, a pesar de los avances en las medidas de prevención, la enfermedad cardiovascular sigue siendo

la principal causa de muerte en los países desarrollados y uno de los determinantes principales de incapacidad y gasto sanitario. Respecto al síndrome coronario agudo (SCA), a pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad, sus tasas anuales se han mantenido estables en la última década. El impacto de las medidas de prevención se contrarresta con el alarmante incremento de la obesidad y la diabetes mellitus, el envejecimiento de la población y la aparición de otras comorbilidades, como la insuficiencia renal, que incrementan el riesgo de presentar un SCA, de tal forma que se podría invertir la tendencia a mortalidad decreciente observada durante los últimos años, especialmente en la población más joven¹. Por todo esto, centrarse en la prevención debe ser prioritario y es un campo en continua evolución. En el artículo de revisión que se presenta, se intenta una puesta al día sobre las principales medidas de prevención orientadas a los pacientes que han tenido un SCA, centrada fundamentalmente en las principales novedades que han aparecido en el último año.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de Alicante, Ctra. N-332 s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España.
Correo electrónico: juanquiles@secardiologia.es (J. Quiles).

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
SCA: síndrome coronario agudo

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Novedades en el control de los factores de riesgo

Los estudios observacionales indican que la mayoría de los eventos cardíacos recurrentes ocurren a los supervivientes a un SCA, particularmente en el primer año tras este². Para el tratamiento de la fase aguda del SCA, se han producido grandes avances en el cuidado del paciente, las terapias de reperfusión y el tratamiento médico, lo que ha contribuido a una importante reducción de la mortalidad hospitalaria. Para conseguir para estos pacientes una mayor reducción de la mortalidad y la recurrencia de eventos tras haber presentado un SCA, hay que centrarse en la optimización de las terapias de prevención secundaria y en la adherencia de los pacientes a los tratamientos. En los últimos años, se han actualizado las guías de práctica clínica sobre la atención al infarto de miocardio con y sin elevación del segmento ST^{3,4}, el manejo de la enfermedad coronaria estable⁵ y las estrategias de prevención o manejo específico de los factores de riesgo⁶⁻¹⁰. Todas estas guías insisten en la importancia del tratamiento intensivo de los factores de riesgo. Tanto la prescripción de los fármacos como el inicio de la educación del paciente deben realizarse durante el ingreso hospitalario, ya que el paciente suele prestar más atención a consejos y recomendaciones. Además, se ha comprobado que la optimización de los tratamientos una vez que se da de alta al paciente es menos probable. En una revisión de los tratamientos al alta y al año de 6.748 pacientes que habían tenido un infarto de miocardio incluidos en dos registros estadounidenses en 2003 y 2008¹¹, se observó que, aunque a la mayoría de los pacientes se les recetó al alta el tratamiento recomendado de prevención secundaria (en este caso bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor de la angiotensina II y estatinas), solo para 1 de cada 3 pacientes las dosis pautadas estaban dentro de los objetivos y el aumento de dosis tras el alta ocurrió únicamente en el 25% de los casos. Debido a que el efecto protector de estas medicaciones se ha relacionado con la dosis, la imposibilidad de alcanzar las dosis objetivo durante el ingreso o incrementarlas en el seguimiento del paciente es una limitación a las medidas de prevención y, por lo tanto, se debería intentar maximizar las dosis de los tratamientos antes de dar el alta a los pacientes que han presentado un SCA.

Recomendaciones sobre estilo de vida

En las guías europeas sobre el manejo del paciente con infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST o con enfermedad coronaria estable, las medidas no farmacológicas de prevención secundaria se tratan de manera superficial. Basan las recomendaciones de estilo de vida y prevención en las recomendaciones de guías para el manejo de la dislipemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular^{8,12}.

Dieta. Una dieta saludable reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las recomendaciones en este sentido coinciden entre las diferentes guías. La ingesta energética debe limitarse a la cantidad de energía necesaria para mantener o conseguir un peso corporal adecuado (índice de masa corporal < 25). Se debe reducir la

ingesta de grasas saturadas (< 10% del total de grasas consumidas) y reemplazarlas por ácidos grasos poliinsaturados omega 3, procedentes fundamentalmente de aceite de pescado; consumir 5 porciones de fruta o verdura al día y 3 de pescado a la semana; reducir el consumo de sal a < 6 g/día; limitar el consumo de alcohol e incrementar el consumo de nueces y cereales. De estas recomendaciones se ha demostrado la eficacia en el estudio más grande realizado hasta la fecha, en el cual la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos redujo la incidencia de eventos cardiovasculares graves en pacientes con alto riesgo de eventos pero sin enfermedad cardiovascular previa¹³.

Tabaco. El tabaquismo altera la función endotelial, facilita la adhesión celular y es un factor proinflamatorio, protrombótico y prooxidativo que facilita la aterosclerosis y potencia la inestabilización de las placas de ateroma, al que se atribuye incluso un papel proaritmogénico. Los pacientes con SCA que son fumadores tienen el doble de probabilidad de presentar una recurrencia de eventos isquémicos que los no fumadores, lo que indica que el tabaco tiene un efecto protrombótico importante. Los estudios observacionales demuestran que los pacientes que dejan de fumar reducen su mortalidad en los años siguientes respecto a los que continúan fumando¹⁴, por lo que dejar de fumar es la medida potencialmente más efectiva de todas las estrategias de prevención secundaria y es preciso dedicar un gran esfuerzo a conseguir este objetivo. Se debe ofrecer a los pacientes consejo, terapias de grupo o combinaciones de tratamiento, para lo cual se puede utilizar terapias de sustitución de nicotina, vareniclina o bupropión.

Un dato interesante aparecido en 2013 respecto al tabaco y la enfermedad cardiovascular se encuentra en los resultados del estudio PARADOX¹⁵. En dicho estudio se objetiva una eficacia diferencial de la monoterapia con clopidogrel en función de la condición de fumador del paciente con enfermedad aterotrombótica. En ese estudio se comparó la reactividad plaquetaria de pacientes que tomaban clopidogrel o prasugrel divididos en dos categorías, fumadores o no fumadores (nunca fumadores o ex fumadores). Se observó que en los no fumadores que tomaban clopidogrel el metabolito de este era menos activo, por lo que había mayor reactividad plaquetaria. Esto no ocurría en los pacientes que tomaban prasugrel, ya que, independientemente de que fumasen o no, su reactividad plaquetaria era más baja. Tras la publicación de ese estudio, se han analizado otras cohortes, como la del estudio CAPRIE¹⁶, en la que se ha visto el mismo efecto diferencial del clopidogrel en función de la condición de fumador. A pesar de que los fumadores tienen un riesgo de eventos mayor que quienes nunca han fumado o los ex fumadores, el tratamiento con clopidogrel se asoció con una reducción de los eventos isquémicos en los fumadores, pero no se observó este beneficio frente al ácido acetilsalicílico (AAS) en los pacientes no fumadores o ex fumadores. Estos hallazgos indican que clopidogrel puede ofrecer mayor protección contra eventos isquémicos y es superior al AAS en pacientes fumadores con enfermedad cardiovascular en tratamiento antiagregante en monoterapia y, dado que pese a los consejos no todos los pacientes consiguen dejar de fumar, con base en estos resultados se podría definir una prevención secundaria más eficaz para los pacientes que continúan fumando y elegir como monoterapia el AAS para los pacientes no fumadores y el clopidogrel para los fumadores, una vez completado el periodo de doble antiagregación.

Hipertensión arterial

Las principales novedades en el manejo de la hipertensión arterial quedan reflejadas en las actualizaciones de las guías europeas, publicadas en 2013¹⁰, y estadounidenses (*Eighth Joint National Committee*)¹⁷. En ambas guías se simplifican los objetivos

del tratamiento, y los objetivos de presión arterial quedan en < 140/90 mmHg para casi todas las situaciones, con algunas excepciones como la diabetes mellitus y la edad avanzada. Los principales cinco grupos farmacológicos (diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II) pueden utilizarse para inicio o mantenimiento del tratamiento, en monoterapia o en combinación. Estas recomendaciones también se aplican a los pacientes hipertensos que han presentado un SCA, con la salvedad de que los bloqueadores beta se deben utilizar en este contexto. La reciente guía de hipertensión¹⁷ estadounidense va todavía más allá y recomienda como objetivo de control de la presión arterial cifras < 150/90 mmHg para la población general \geq 60 años, manteniendo el objetivo de 140/90 mmHg únicamente para pacientes menores < 60 años.

Hipercolesterolemia

Con la aparición de la nueva guía estadounidense de hipercolesterolemia⁷ y, más recientemente, la nueva guía de prevención cardiovascular de las *Joint British Societies*⁶, se han cambiado los objetivos de tratamiento. La guía americana ha eliminado los valores objetivo del tratamiento. Dicha recomendación se basa en que no hay evidencia que respalde el aumento progresivo de dosis de estatinas para alcanzar un objetivo determinado de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-cHDL) (obtenido al restar el cHDL del colesterol total), ya que los estudios clínicos en los que se basa la evidencia están diseñados con dosis fijas de estatina, de potencia moderada y alta. En la guía británica, se recomienda igualmente iniciar el tratamiento en prevención secundaria con las dosis intensivas de estatinas para todos los pacientes, en ausencia de contraindicaciones e independientemente de los valores de colesterol basales. Sin embargo, en dicha guía se mantienen unas cifras ideales de cLDL y no-cHDL que se debe alcanzar con el tratamiento, y se utiliza preferentemente como objetivo del tratamiento el no-cHDL, ya que la evidencia demuestra que dicho parámetro tiene una mayor asociación con el riesgo y la respuesta al tratamiento que el cLDL, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que el incremento de partículas aterogénicas no se refleja en la concentración de cLDL. Como conclusión, todos los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida deberían tratarse durante el ingreso hospitalario con dosis altas de estatinas independientemente de los valores de no-cHDL. La estatina de elección es la atorvastatina de 80 mg y los objetivos son no-cHDL < 100 mg/dl o cLDL < 70 mg/dl.

En el tratamiento de la hipercolesterolemia, actualmente se está abriendo un campo nuevo con la aparición de una nueva clase de fármaco que reduce significativamente la concentración de colesterol. Se trata de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proapoptina convertasa subtilisina-kexina tipo 9, una proteasa que se une al receptor hepático de las LDL y facilita su degradación; de esta forma, se inhibe su acción y los receptores hepáticos de LDL permanecen, lo que mejora su captación y su eliminación. Las ventajas que aporta son varias: en su acción no conlleva síntesis de colesterol, por lo que no se producen los efectos secundarios hepáticos y musculares de las estatinas, y se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea. Actualmente, se han iniciado ensayos clínicos con tres moléculas: evolocumab (Amgen)¹⁸, alirocumab (Regeneron Pharmaceuticals) y bococizumab (Pfizer). Recientemente se han comunicado los resultados de tres estudios clínicos con evolocumab, con resultados muy favorables. En el Estudio DESCARTES¹⁹ sobre pacientes recientemente diagnosticados de hipercolesterolemia, se comparó evolocumab 420 mg cada 4 semanas frente a placebo (añadido al tratamiento de base con estatinas). El tratamiento con evolocumab redujo significativamente el colesterol (desde el 49% de los tratados con dosis altas de

estatina y el 62% de los pacientes con dosis bajas). Otros dos estudios con esta molécula sobre pacientes con hiperlipemia mixta (estudio LAPLACE-2 [*LDL-C Assessment with PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy*]) y con intolerancia a estatinas (GAUSS-2)²⁰ consiguieron reducciones similares. En el segundo, sobre intolerantes a estatinas, ezetimiba consiguió una reducción en torno a un 37-39%, mientras que evolocumab alcanzó reducciones de LDL entre el 55 y el 56%. Aunque estos resultados son prometedores, habrá que esperar hasta la finalización del estudio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) en el que se está probando evolocumab frente a placebo añadido al tratamiento con estatinas en 22.500 pacientes con el objetivo de reducir el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, accidente cerebrovascular o revascularización coronaria. Se espera sus resultados para 2018.

Novedades en el tratamiento antiagregante tras el síndrome coronario agudo

Tras un SCA, el tratamiento antiplaquetario con AAS a dosis bajas (75-100 mg) es el fármaco de elección y se recomienda por tiempo indefinido; el clopidogrel (75 mg) es la alternativa para los pacientes con intolerancia real al AAS. Como tratamiento dual junto con el AAS, las últimas guías europeas y americanas hacen una clara apuesta por los nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂, y el clopidogrel queda relegado a los pacientes que no puedan tomar ticagrelor o prasugrel (recomendación IA). Esta recomendación se justifica con la exposición detallada de los resultados del TRITON TIMI-38²¹ y el PLATO²², estudios que muestran la superioridad de prasugrel y ticagrelor, respectivamente, frente al clopidogrel.

Diversos estudios han analizado la duración óptima de la doble terapia antiagregante. En un metanálisis de cuatro ensayos clínicos que incluyó a 8.231 pacientes sometidos a angioplastia con *stent* farmacológico (el 61% tras un SCA), la extensión de la doble terapia antiagregante más allá de los 12 meses incrementó significativamente el riesgo de hemorragia grave sin conseguir reducción de mortalidad, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, comparado con el control (3 a 12 meses de doble antiagregación)²³. Habrá datos más definitivos acerca de la duración óptima de la doble antiagregación tras un SCA con el estudio DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*)²⁴, en el que se ha incluido a 26.000 pacientes tratados con *stents* metálicos o farmacológicos y con doble terapia antiagregante. A los 12 meses, se aleatorizó a los pacientes sin eventos a placebo o continuaron con tienopiridina durante 18 meses adicionales. Se estima que el estudio se cerrará en mayo de 2014.

Las guías europeas de SCA^{3-5,25-27} siguen recomendando la doble terapia antiagregante durante 12 meses para el SCA con y sin elevación del segmento ST e independientemente de que se hayan implantado *stents* coronarios. Sin embargo, la reciente guía de las *Joint British Societies*⁶, aunque también recomienda 12 meses de tratamiento tras un SCA, establece una duración mínima de 1 mes para los pacientes tratados con *stent* metálico convencional y 6 meses para los tratados con *stent* farmacológico.

Como novedad, se han probado estrategias de antiagregación plaquetaria mediante fármacos que inhiben el receptor de trombina de la plaqueta, como vorapaxar, del que sin embargo no se ha demostrado beneficio claro, pues no reduce los eventos isquémicos y aumenta las tasas de hemorragia^{28,29}.

Tratamiento con anticoagulantes

En el estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51³⁰, se analizó el tratamiento con dosis bajas de rivaroxabán añadidas a la doble antiagregación

Tabla
Resumen de los principales fármacos en prevención secundaria

Tratamiento	Recomendación
AAS	Duración indefinida, a dosis bajas (75-100 mg/día). En caso de alergia real a AAS, se debe utilizar clopidogrel (75 mg/día)
Tienopiridinas	Se recomienda doble antiagregación con AAS y tienopiridina durante 1 año, preferiblemente prasugrel o ticagrelor antes que clopidogrel. La mínima duración recomendada es 1 mes para pacientes con <i>stent</i> metálico y 6 meses para <i>stents</i> farmacológicos
Estatinas	Tratamiento precoz con dosis altas de estatina (atorvastatina, 80 mg o rosuvastatina, 20 mg), independientemente de las cifras de cLDL (o no-cHDL)
Bloqueadores beta	Beneficio claro demostrado en el primer año tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Indicación de clase I para pacientes con insuficiencia cardíaca
IECA/ARA-II	Efecto pequeño, pero con beneficio demostrado en prevención secundaria. Indicación de clase I para pacientes con insuficiencia cardíaca
Antialdosterónicos	Beneficio demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio
Rivaroxabán	A dosis bajas (2,5 mg/12 h) reduce el riesgo de eventos, aunque incrementa el riesgo de hemorragia grave
Colchicina	Posible valor en prevención secundaria a dosis de 0,5 mg/día, con evidencias en la reducción de eventos coronarios

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

(predominantemente, AAS con clopidogrel) de pacientes que habían tenido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. La dosis de rivaroxabán que optimizaba el beneficio frente al riesgo fue la de 2,5 mg/12 h, con reducción de la mortalidad cardiovascular frente al placebo (el 2,5 frente al 4,2%), aunque con un incremento en las tasas de hemorragia grave, incluida la hemorragia intracraneal (el 0,6 frente al 0,1%).

Otros fármacos en prevención secundaria

- Bloqueadores beta. La evidencia respalda el tratamiento con bloqueadores beta como prevención secundaria tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST de hasta 1 año de duración, pero no hay evidencia disponible para una duración mayor o para otros grupos de pacientes. Para los pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca, estarían indicados junto con IECA/antagonistas del receptor de la angiotensina II y antialdosterónicos.
- IECA/antagonistas del receptor de la angiotensina II. El valor de estos fármacos para los pacientes sin insuficiencia cardíaca como medida de prevención secundaria para reducir los eventos cardiovasculares es controvertido. Un reciente metanálisis³¹ que analiza 26 estudios aleatorizados sobre un total de 108.212 pacientes sin insuficiencia cardíaca encuentra que el tratamiento con IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II reduce el riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero los IECA son los agentes de elección.
- Colchicina. Se ha demostrado la utilidad de este fármaco en pacientes con enfermedad coronaria estable para la prevención de eventos cardiovasculares³². El tratamiento con colchicina

0,5 mg/día junto con antiagregación, estatinas y demás medidas de prevención secundaria consiguió una reducción del evento combinado de SCA, parada cardíaca extrahospitalaria o ictus isquémico (el 5,3 frente al 16%).

Programas de rehabilitación cardíaca

En la guía se recomiendan programas de rehabilitación/prevención para pacientes de riesgo moderado-alto o con múltiples factores de riesgo. El valor de estos programas está suficientemente demostrado, pero la disponibilidad de unidades de rehabilitación cardiovascular es, en general, escasa en España³³. De todas las recomendaciones de prevención secundaria tras un SCA, la rehabilitación cardíaca es la que muestra menos adherencia, pese a haberse demostrado reducciones del 41% en la mortalidad y un 32% en las rehospitalizaciones³⁴. Por otra parte, el beneficio también es económico, ya que con la rehabilitación se ahorran 30.500 euros por paciente en el primer año (sobre todo por reincorporación laboral) y hasta 14.500 euros por año y paciente en los años siguientes.

CONCLUSIONES

Actualmente hay disponibles eficaces tratamientos para los pacientes que presentan SCA, pues han conseguido disminuir drásticamente la mortalidad en fase aguda; sin embargo, frecuentemente se olvida optimizar los tratamientos de prevención secundaria de los que se ha demostrado reducción del riesgo (tabla). Si se quiere conseguir una mayor reducción del riesgo, habrá que insistir en las medidas de prevención y especialmente en el desarrollo de programas de rehabilitación cardíaca, que actualmente son las medidas menos utilizadas pese a haberse demostrado sus importantes beneficios.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8(E):2-9.
2. Briffa TG, Hobbs MS, Tonkin A, Sanfilippo FM, Hickling S, Ridout SC, et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;1:107-13.
3. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;20:2569-619.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;23:2999-3054.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;38:2949-3003.
6. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart. 2014;100 Suppl 2:ii1-67.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein LH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
8. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;13:1635-701.

9. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;28:2159–219.
11. Arnold SV, Spertus JA, Masoudi FA, Daugherty SL, Maddox TM, Li Y, et al. Beyond medication prescription as performance measures: optimal secondary prevention medication dosing after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;19:1791–801.
12. Diaz-Buschmann I, Castro A, Galve E, Calero MJ, Dalmau R, Guzmán G, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC sobre prevención de la enfermedad cardiovascular (versión 2012). Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2012;10:869–73.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;14:1279–90.
14. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;7:939–44.
15. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, Kereiakes DJ, Lasseter KC, White A, et al. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;6:505–12.
16. Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol*. 2014;8:769–77.
17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;5:507–20.
18. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145). A pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;13:1278–88.
19. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–19.
20. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al; GAUSS-2 Investigators. 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.
21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–15.
22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
23. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;24:3078–87.
24. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J*. 2010;6:1035–41.
25. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable, revisores expertos para la guía de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;2:80–6.
26. Fernández-Ortiz A, Pan M, Alfonso F, Arós F, Barrabés JA, Bodí V, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:125–30.
27. Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:5–11.
28. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;1:20–33.
29. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;15:1404–13.
30. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;1:9–19.
31. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;2:131–42.
32. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;4:404–10.
33. Cano de la Cuerda R, Alguacil Diego IM, Alonso Martín JJ, Molero Sánchez A, Miangolarra Page JC. Programas de rehabilitación cardíaca y calidad de vida relacionada con la salud. Situación actual. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:72–9.
34. Martin BJ, Hauer T, Arena R, Austford LD, Galbraith PD, Lewin AM, et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. *Circulation*. 2012;6:677–87.