



Revista Uruguaya de Cardiología

ISSN: 0797-0048

bibliosuc@adinet.com.uy

Sociedad Uruguaya de Cardiología
Uruguay

Shavelle, David M.

Enfermedad arterial coronaria

Revista Uruguaya de Cardiología, vol. 31, núm. 2, mayo-agosto, 2016, pp. 355-367

Sociedad Uruguaya de Cardiología

Montevideo, Uruguay

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479755424022>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Almanac 2015: las Revistas de las Sociedades Nacionales Europeas presentan investigaciones seleccionadas que han determinado recientes avances en la cardiología clínica

Enfermedad arterial coronaria

David M. Shavelle

Este artículo fue publicado en Heart 2016;102:492-499, y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

En los últimos años se han visto importantes avances en la evaluación y tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Entre ellos se incluyen la evaluación de nuevos biomarcadores y métodos imagenológicos para pacientes con riesgo de enfermedad arterial coronaria, el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, un nuevo dispositivo para el tratamiento de la angina refractaria al tratamiento médico, la utilización de agentes hipolipemiantes no estatínicos, una mejor comprensión de los riesgos y beneficios de la terapia antiplaquetaria dual a largo plazo y el uso de nuevos agentes antiplaquetarios. Este artículo resume la investigación vinculada a la enfermedad arterial coronaria publicada en *Heart* en 2014 y 2015, dentro del contexto de otras revistas cardiovasculares importantes.

Epidemiología

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte en las naciones industrializadas^(1,2). Existen diferencias entre sexos; en 2012 la ECV constituyó la principal causa de muerte en mujeres en el Reino Unido, sin embargo, en hombres el cáncer es la principal causa de muerte (figura 1)⁽³⁾. Recientemente, Wilmoth y colaboradores comunicaron que la mortalidad secundaria a ECV había descendido para los adultos mayores de 25 años en Estados Unidos. Sin embargo, se constató una variación en la importancia de esta caída en los diferentes grupos etarios, siendo los menores de 55 años quienes presentaron una disminución relativa menor con respecto a los grupos de edad más avanzada⁽⁴⁾.

Valoración del riesgo cardiovascular

Si bien los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son útiles en la evaluación del riesgo individual de presentar eventos cardiovasculares en el futuro, los estudios contemporáneos se han centrado en nuevos factores de riesgo y métodos imagenológicos,

en un intento por mejorar esta valoración del riesgo. Se piensa que la calcificación valvular aórtica es una manifestación de aterosclerosis sistémica, y que por lo tanto puede identificar individuos asintomáticos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Kalsch y colaboradores, utilizando datos del estudio Heinz Nixdorf Recall⁽⁵⁾, evaluaron 3.944 individuos asintomáticos y cuantificaron la calcificación valvular aórtica utilizando tomografía computada (TC). En un período de seguimiento medio de aproximadamente nueve años y luego de ajustar por los factores de riesgo tradicionales de Framingham, los que tuvieron puntuaciones de calcio en la válvula aórtica >0 presentaron un riesgo significativamente mayor de eventos relacionados a ECV en su evolución. Sin embargo, al incluir la calcificación arterial coronaria y los factores de riesgo tradicionales de Framingham, la presencia de calcificación valvular aórtica ya no predecía independientemente eventos relacionados a ECV.

La distribución del ancho de los eritrocitos es una medida de la variación del tamaño de los glóbulos rojos, y se piensa que podría ser un nuevo marcador para pacientes que presentan diversas

Correspondencia: David M Shavelle, Division of Cardiovascular Medicine, University of Southern California, 1510 San Pablo Street, Suite 322, Los Angeles, CA 90033, USA; shavelle@usc.edu

Recibido el 30 de octubre de 2015, revisado el 23 de noviembre de 2015, aceptado el 24 de noviembre de 2015. Publicado en línea por primera vez el 27 de enero de 2016.

A los efectos de citas: Shavelle DM. Heart 2016;102:492-499.

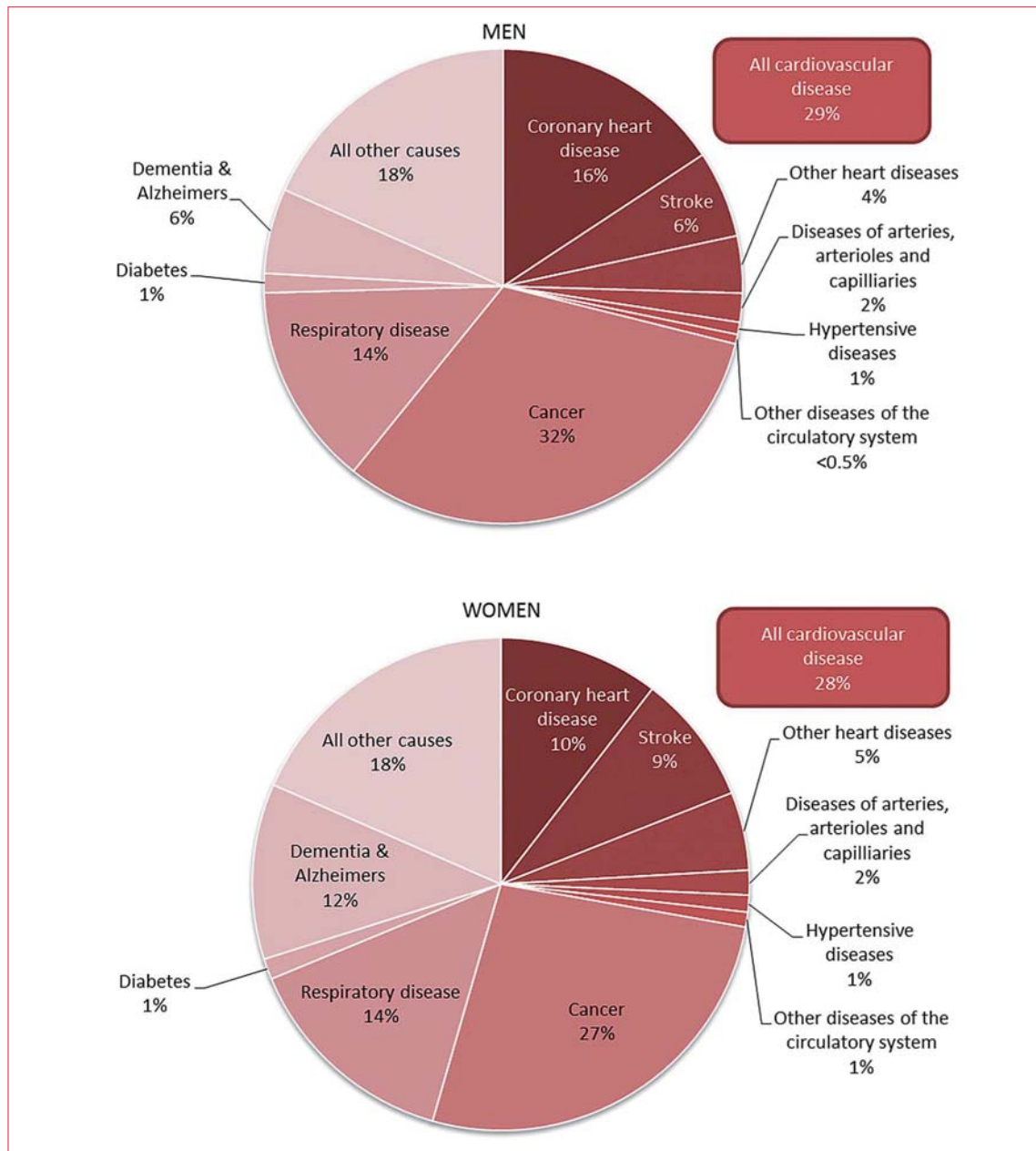


Figura 1. Muertes por causa y sexo, Reino Unido. Esta figura compila datos de cuatro países del Reino Unido. En Irlanda del Norte, los datos de cáncer de pulmón solo incluyen el código C34 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10. Adaptado de Inglaterra y Gales, Oficina de Estadísticas Nacionales (2014): Las muertes registradas por causa, sexo y edad. <http://www.statistics.gov.uk> (acceso enero de 2014); Escocia, Registro Nacional de Escocia (2014): Muerte por sexo, edad y causa. <http://www.gro-scotland.gov.uk> (acceso: enero de 2014); Irlanda del Norte, Agencia de Estadísticas e Investigación (2014) Informe Anual del Registro General. NISRA: Belfast. Figura 1 de Bhatnagar y colaboradores⁽³⁾.

manifestaciones de enfermedad arterial coronaria (EAC) ^(6,7). Borne y colaboradores⁽⁸⁾ evaluaron 28.000 sujetos sin ECV previa y encontraron que un elevado ancho de distribución eritrocitaria se acompañaba de un aumento del riesgo de eventos coronarios agudos futuros.

Dada la premisa de que la aterosclerosis comparte muchas características con otras enfermedades inflamatorias, Hsiao y colaboradores⁽⁹⁾ evalua-

ron pacientes con osteomielitis crónica para determinar si tenían un aumento de riesgo de ECV ulterior. Utilizando una base de datos de seguros nacional con más de 15.000 pacientes con osteomielitis, los autores encontraron que la tasa de incidencia de ECV era 1,65 veces superior en estos, luego de controlar por factores de riesgo cardiovascular. Los posibles mecanismos que vinculan la osteomielitis y la ECV ulterior no están claros aún.

Enfermedad arterial coronaria estable

Terapia antiplaquetaria

Los pacientes con EAC establecida tienen un riesgo permanente de eventos cardiovasculares futuros pese al tratamiento médico. Estudios previos que evaluaron el uso prolongado de tienopiridinas en pacientes con ECV establecida no lograron mostrar beneficios⁽¹⁰⁾. En la práctica clínica habitual un subgrupo de pacientes con EAC establecida son aquellos que tienen implantada una endoprótesis coronaria liberadora de fármaco (ELF). Estos pacientes tienen un riesgo inherente, si bien bajo, de presentar trombosis tardía de la endoprótesis y eventos cardiovasculares futuros. Si se continúa con la terapia antiplaquetaria dual (TAPD) más allá de los 12 meses tradicionales podrían reducirse los eventos cardiovasculares futuros; a la inversa, la TAPD continuada puede acompañarse de un aumento del riesgo de sangrado. El estudio de TAPD (o DAPT, por su sigla en inglés) evaluó más de 9.000 pacientes con una ELF y luego de un año se distribuyeron aleatoriamente a continuar el tratamiento con tienopiridinas o placebo mientras se mantenía el tratamiento con aspirina⁽¹¹⁾. En aquellos pacientes que recibieron tratamiento continuo con tienopiridinas el riesgo de trombosis de la endoprótesis y eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores se redujo comparado con los que recibían placebo. Sin embargo, aumentaron los eventos de sangrado moderado o severo en quienes continuaron con tratamiento con tienopiridinas⁽¹²⁾. El ensayo ARCTIC- Interruption aleatorizó 1.259 pacientes después de un año de similar manera al estudio TAPD a recibir tratamiento continuo con tienopiridinas o placebo y encontró eventos cardiovasculares similares, con aumento de los eventos de sangrado en quienes recibían tratamiento con tienopiridinas. La literatura actual apoya una ponderación de los riesgos y beneficios del tratamiento continuado con tienopiridinas luego de un año y de individualizar las recomendaciones terapéuticas según los factores específicos relacionados con cada paciente⁽¹³⁾.

Pruebas diagnósticas no invasivas

Existen varios métodos de imagen no invasivos para evaluar pacientes con sospecha de dolor torácico anginoso⁽¹⁴⁾. Yilmaz y Sechtem resumieron las ventajas y limitaciones de cada uno de estos métodos imagenológicos no invasivos (tabla 1)^(15,16). En los últimos años ha habido un auge de la resonancia nuclear magnética (RMN) cardiovascular y la exactitud diagnóstica para identi-

car enfermedad arterial coronaria obstructiva utilizando escáneres de resonancia magnética 3.0 T es ahora comparable a la TC con emisión de fótón único⁽¹⁷⁾.

Reserva de flujo fraccional

La reserva de flujo fraccional (RFF) ofrece un medio invasivo para determinar la importancia hemodinámica de las lesiones moderadas de las arterias coronarias⁽¹⁸⁾. Ensayos aleatorizados han demostrado que el uso de RFF (guiado con RFF) comparado con simplemente basarse en los resultados de la angiografía coronaria (guiado por angiografía) reduce la necesidad de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) innecesarias y disminuye los eventos cardiovasculares futuros⁽¹⁹⁾. A pesar de estos beneficios, la adopción de RFF en la práctica clínica de rutina ha sido relativamente baja, probablemente debido a problemas de costos y el tiempo adicional que se necesita para realizar las mediciones de RFF, ya que requiere la colocación de una guía hasta el lecho coronario distal. Para brindar información adicional sobre los beneficios de RFF, Zhang y colaboradores⁽²⁰⁾ realizaron un metaanálisis que incluyó cuatro estudios prospectivos y tres retrospectivos con más de 49.000 pacientes. Una estrategia de ICP guiado con RFF se acompañó de una reducción relativa del 70% de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por su sigla en inglés) comparado con una estrategia de ICP guiado por angiografía. Este metaanálisis brinda más evidencia a favor del uso de rutina de RFF en condiciones de estenosis intermedias de las arterias coronarias en pacientes en los que se está considerando la realización de ICP.

Angina refractaria al tratamiento médico

El tratamiento de pacientes con angina refractaria al tratamiento médico sigue siendo difícil⁽²¹⁾. Pese al uso de nuevas terapias antianginosas (ranolazina), muchos pacientes se mantienen muy sintomáticos, con gran repercusión sobre su calidad de vida. Verheyey y colaboradores recientemente comunicaron el uso de un nuevo dispositivo de balón expandible colocado dentro del seno coronario para provocar un estrechamiento focal, aumentando así la presión dentro del seno coronario y teóricamente redistribuyendo el flujo sanguíneo al miocardio isquémico^(22,23). En un ensayo clínico pequeño de 104 pacientes con clases III o IV de angina de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS), el uso del dispositivo comparado con un procedimiento de simulacro se acompañó de una marcada mejora de la clase de angina de la CCS.

Tabla 1. Comparación de modalidades de imagenología no invasiva. Tabla 2 de Yilmaz y colaboradores⁽¹⁵⁾

	<i>Ecocardiografía de estrés</i>	<i>SPECT/PET</i>	<i>CMR-Estrés</i>	<i>TC coronaria</i>
Tiempo que demora la prueba	30-45 min	Adquisición de imágenes 5-8 min con cámaras nuevas (1 d protocolo a 6 mSv dosis efectiva total); tiempo total aprox 45 min	40-50 min (incluyendo la imagenología funcional y morfológica)	<1 min
Equipos especiales	No (aparte del sistema de ultrasonido apropiado)	Sí (cámara + trazador específico de SPECT/PET)	Sí (escáner de RM+ agente de contraste)	Sí (escáner de TC apropiado + agente de contraste)
Sensibilidad versus especificidad	80%-85% vs 80%-88% (no corregido por sesgo de derivación)	90%-91%/81%-97% vs 75%-84%/ 74%-91% (sensibilidad 51% y 71% en mujeres y hombres respectivamente en estudio sin sesgo de derivación)	67%-94% vs 61%-85% (sensibilidad 89% y 86% en mujeres y hombres respectivamente en un estudio sin sesgo de derivación)	95%-99% vs 64%-83%
Experiencia del operador	Sumamente importante para buen rendimiento diagnóstico	Importante para realizar la prueba (si bien es factible hacer análisis automatizado)	Importante para valorar las regiones isquémicas y excluir artefactos	Importante para valorar las estenosis y excluir los artefactos
Ventajas mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia disponibilidad • Bajos costos • Alta resolución espacial y temporal • No tiene carga radiante • Factible en caso de nefropatía avanzada • Factible en pacientes con dispositivos • Alta especificidad diagnóstica y alto valor predictivo funcional 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente disponible • Factible en pacientes con disnea • Factible en caso de enfermedad renal avanzada • Factible en pacientes con dispositivos • Alta sensibilidad diagnóstica (particularmente PET) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resolución espacial y temporal • Es posible hacer imágenes en todos los ejes • No tiene limitaciones de ventanas • Sin carga radiante • Imagenología multiparamétrica con adquisición de parámetros estructurales y funcionales • Alta sensibilidad y especificidad diagnóstica 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia disponibilidad • Mayor resolución espacial y temporal • Visualización directa de placas y estenosis • Factible en pacientes con dispositivos • Alta sensibilidad diagnóstica y alto valor predictivo negativo
Desventajas mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Mala ventana acústica en algunos pacientes • Alta variabilidad entre observadores y para un mismo observador • Difícil valoración de los segmentos infartados • Posibles efectos colaterales de dobutamina en DSE 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga de radiación • Alto costo • Baja resolución espacial • Menor especificidad que DSE o CMR de estrés • Posibles efectos colaterales/contraindicaciones a adenosina • Artefactos de atenuación diafragmática en la pared inferior del VI 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto costo • Restringido en caso de nefropatía avanzada • No factible en pacientes con dispositivos • El paciente debe mantener el aliento • Posibles efectos colaterales/Contraindicaciones a adenosina/ dobutamina • Ayuda el ritmo sinusal 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga de radiación • Alto costo • Restringido en caso de nefropatía avanzada • Sólo datos anatómicos, datos funcionales limitados • No ayuda en caso de calcificación coronaria severa • Se necesita ritmo sinusal y baja frecuencia cardíaca

CMR: resonancia magnética cardiovascular; DSE: ecografía de estrés con dobutamina; VI: ventrículo izquierdo; MR: resonancia magnética; PET: tomografía de emisión de positrones; SPECT: TC de emisión de fotón único

Angina vasoespástica

Si bien los bloqueadores de los canales de calcio son la terapia fundamental de los pacientes con agina vasoespástica, hasta 20% de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento o presentar efectos colaterales. El estudio Study to evaluaTe the Effi-

cacy and safety of Pletaal (ciLostazoL) in subjects with vAsospastic angina (STELLA) incluyó 50 pacientes con angina vasoespástica importante que se mantuvieron sintomáticos pese a la terapia con amlodipina, y fueron aleatorizados para recibir cilostazol o placebo durante cuatro semanas⁽²⁴⁾. Los pa-

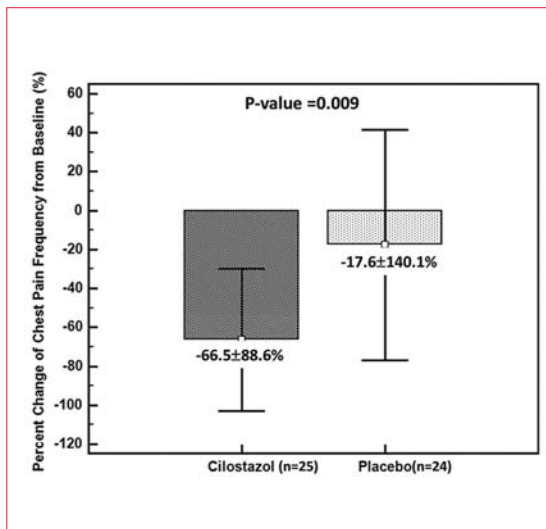
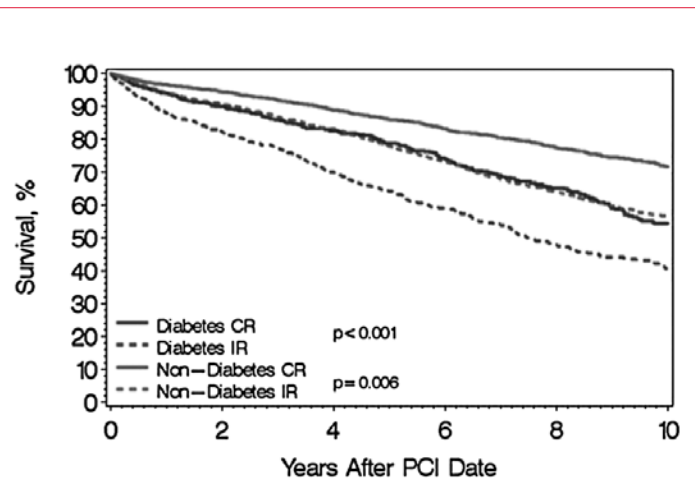


Figura 2. Los diagramas muestran cambios en los porcentajes de frecuencia semanal de dolor torácico. La frecuencia del dolor torácico mejoró significativamente en el grupo con cilostazol comparado con el grupo placebo. El endpoint primario fue definido como: (número de episodios basal de angina en la semana – número de episodios de angina en la última semana) / (número de episodios de angina en la semana basal) x 100. El rango de distribución significa los IC 95%. Media, rango ANCOVA con tratamiento como factor y línea de base como covariante ($p < 0,05$). Figura 2 de Shin y colaboradores⁽²⁴⁾.

cientes que recibían tratamiento con cilostazol tuvieron una reducción significativa de los episodios de angina semanales comparado con los que recibían placebo, 66% contra 18%, $p=0,0009$, respectivamente (figura 2).

Diabetes mellitus y EAC multivaso

La diabetes mellitus es un predictor independiente de peor resultado luego de la revascularización coronaria^(25,26). Además, la extensión de la revascularización (completa versus incompleta) también se piensa que es sumamente importante en pacientes con diabetes mellitus^(27,28). Jimenez-Navarro incluyeron más de 5.000 pacientes con EAC de múltiples vasos sometidos a ICP y evaluaron la asociación de diabetes mellitus y revascularización completa versus incompleta sobre los resultados a largo plazo⁽²⁹⁾. La revascularización completa se acompañó de una importante mejora de la supervivencia a los 10 años (figura 3). Más importante aún, los pacientes con diabetes mellitus y revascularización incompleta tuvieron una supervivencia significativamente inferior comparado con las contrapartes no diabéticas. Estos hallazgos sugieren que el grado de revascularización es particularmente importante en los pacientes con diabetes mellitus y la revascularización completa debería ser una meta del tratamiento.



Diabetes CR	757	584	450	324	223	122
Diabetes IR	668	468	346	247	145	73
No diabetes CR	2.216	1.869	1.510	1.175	856	568
No diabetes IR	1.702	1.382	1.122	809	566	349

Figura 3. Curvas de mortalidad no ajustadas durante el seguimiento para enfermedad estable versus síndrome coronario agudo (SCA). CR: revascularización completa; IR: revascularización incompleta; PCI: intervención coronaria percutánea. Figura 1 de Jimenez-Navarro y colaboradores⁽²⁹⁾.

Síndromes coronarios agudos

Uso de trombectomía

El ensayo a gran escala randomizado TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study) mostró el beneficio de realizar trombectomía de rutina antes de la colocación de endoprótesis coronarias, con un mejor grado de blush miocárdico y menor mortalidad^(30,31). Luego de la publicación del ensayo TAPAS, el Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón/ Sociedad de Angiografía e Intervención Cardíaca (ACC/AHA/SCAI) y la Sociedad Europea de Cardiología recomendaron en sus guías de práctica clínica el uso de rutina de la trombectomía durante la ICP primaria para los infartos de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)^(32,33). Por el contrario, el ensayo Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction (TASTE) en Escandinavia no mostró beneficio de la trombectomía de rutina al año⁽³⁴⁾. Un metaanálisis de 17 ensayos con más de 20.000 pacientes tampoco logró documentar beneficio de la trombectomía de rutina⁽³⁵⁾. En un intento por aclarar estos resultados contradictorios, Jolly y colabo-

Tabla 2. Resumen de los ensayos clínicos que evalúan el uso de trombectomía para infarto de miocardio con elevación del segmento ST

<i>Nombre del estudio / autor año</i>	<i>n</i>	<i>Estudio</i>	<i>Endpoints primarios</i>	<i>Hallazgos</i>
TAPAS 2008	1.071	Aleatorizado	Muerte cardíaca o infarto miocárdico no fatal al año	Reducción de muerte cardíaca e infarto de miocardio no fatal en pacientes aleatorizados a trombectomía
TASTE 2013	7.244	Aleatorizado	Mortalidad por todas las causas a los 30 días	Ausencia de reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes aleatorizados a trombectomía
TOTAL 2015	10.732	Aleatorizado	Muerte por causas cardiovasculares, infarto miocárdico recurrente, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca clase IV de la New York Heart Association dentro de los 180 días	Ausencia de reducción de eventos cardiovasculares en pacientes aleatorizados a trombectomía, eventos de accidente cerebrovascular dentro de los 30 días más elevado en pacientes sometidos a trombectomía
Elgendy y colaboradores	20.960	Metaanálisis	Mortalidad, reinfarcto y trombosis de la endoprótesis	Ausencia de reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes aleatorizados a trombectomía, aumento no significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes sometidos a trombectomía

IMCEST: infarto miocárdico con elevación del segmento ST; TAPAS: Estudio de aspirado de trombo durante intervención coronaria percutánea en infarto agudo de miocardio; TASTE: Aspiración de trombo en infarto de miocardio con elevación del segmento ST en Escandinavia; TOTAL: Ensayo de trombectomía con aspiración de rutina durante ICP versus ICP solo en pacientes con IMCEST.

radore⁽³⁶⁾ registraron a 10.732 pacientes en el ensayo TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with ICP versus ICP Alone in Patients with STEMI) y no encontraron reducción de los eventos cardiovasculares para los pacientes aleatorizados a trombectomía de rutina. Además, la aparición de accidente cerebrovascular –y en particular de accidente cerebrovascular isquémico– fue superior en los pacientes a quienes se les hacía trombectomía⁽³⁷⁾ (tabla 2). Actualmente, la mayor parte de la literatura no avala el uso de rutina de trombectomía durante la ICP primaria por IMCEST y muchos investigadores plantean que se debería reservar para aquellos pacientes que tienen gran carga trombótica⁽³⁸⁾. La actualización de las Guías enfocada sobre ICP primaria para IMCEST de ACC/AHA/SCAI de 2015 bajó el grado de recomendación de tromboaspiración de rutina de clase IIa a clase III (ningún beneficio)⁽³⁹⁾.

Endoprótesis vasculares biorreabsorbibles

La versión más nueva de las endoprótesis coronarias, las prótesis vasculares biorreabsorbibles (EVB), también han sido evaluadas en pacientes con IMCEST. Diletti y colaboradores⁽⁴⁰⁾ completaron uno de los estudios piloto iniciales con EVB en 49 pacientes con IMCEST y encontraron éxito en los procedimientos, excelente posición de la endo-

prótesis, valorada mediante tomografía de coherencia óptima, y ausencia de episodios de falla en la lesión objetivo a los 30 días. Kocka y colaboradores⁽⁴¹⁾ evaluaron 141 pacientes sometidos a ICP primaria por IMCEST y encontraron éxito en procedimientos y supervivencia libre de eventos similar a pacientes que recibieron endoprótesis metálicas.

ICP de múltiples vasos

Las guías de práctica actuales recomiendan cautela en la realización de ICP de múltiples vasos durante la revascularización de la arteria relacionada con el infarto (ARI) para pacientes con IMCEST^(39,42). Los estudios recientemente completados: PRAMI (Angioplastia completa Preventiva en Infarto Miocárdico Agudo), CULPRIT (ICP primaria completa comparada con ICP solo de la lesión culpable) y el Tercer Estudio Danés de Tratamiento Agudo Óptimo de Pacientes con Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST: Angioplastia Primaria Convencional y Revascularización Completa contra Tratamiento de la Lesión Culpable solo (DANAMI-3-PRIMULTI), encontraron una reducción de los eventos cardiovasculares (fundamentalmente debido a una menor repetición del procedimiento de revascularización) en pacientes sometidos a revascularización completa durante el evento índice⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ (tabla 3). Un metaanálisis de Kowalewski y colabo-

Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos que evalúan la intervención coronaria percutánea de múltiples vasos contra la intervención coronaria percutánea en tiempos para pacientes con infarto miocárdico con elevación de ST y enfermedad coronaria de múltiples vasos.

<i>Nombre del estudio/ Autor, año</i>	<i>n</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Endpoint primario</i>	<i>Hallazgos</i>
PRAMI 2103	465	Aleatorizado	Muerte, infarto miocárdico no fatal o angina refractaria	La intervención coronaria percutánea de múltiples vasos redujo el endpoint primario compuesto
CVLPRIT 2015	296	Aleatorizado	Muerte, infarto miocárdico recurrente, insuficiencia cardíaca y revascularización por isquemia	La intervención coronaria percutánea de múltiples vasos redujo el endpoint primario
DANAMI-3-PRIMULTI 2015	627	Aleatorizado	Muerte, reinfarto no fatal, revascularización por isquemia	La intervención coronaria percutánea de múltiples vasos endpoint primario compuesta; beneficio principal con menos repeticiones de procedimientos de revascularización
Kowalewski y colaboradores 2015	1.303	Metaanálisis	Muerte, infarto miocárdico recurrente y repetición de revascularización	Intervención coronaria percutánea de múltiples vasos asociada con reducción de infarto miocárdico recurrente y repetición de revascularización

CVLPRIT: Complete versus Lesion-only Primary PCI; DANAMI-3-PRIMULTI: Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patient with ST-segment Elevation Myocardial Infarction; PRAMI: Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction.

radores⁽⁴⁶⁾, que incluyó siete ensayos controlados aleatorizados con 1.303 pacientes, también encontró una reducción de los eventos adversos cardiovasculares mayores, IM recurrente y repetición de revascularización en pacientes que recibieron ICP de múltiples vasos comparado con los que recibieron ICP solo de la ARI. Estos estudios clínicos motivaron la actualización sobre ICP primaria para IMCEST de ACC/AHA/SCAI de 2015 a cambiar la ICP de múltiples vasos durante IMCEST de clase III a clase IIb⁽³⁹⁾. El estudio COMPLETE que se encuentra en curso (Complete vs Culprit-only Revascularization to Treat Multi-vessel Disease After Primary ICP for STEMI) con 3.900 pacientes con IMCEST probablemente arroje la respuesta definitiva sobre el tema de la revascularización completa en el momento de la ICP de ARI versus terapia conservadora (en este momento solo se cuenta con la referencia en clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740479.)

Los pacientes con shock cardiogénico constituyen un subgrupo de alto riesgo de pacientes con IMCEST y EAC de múltiples vasos. Park y colaboradores⁽⁴⁷⁾ evaluaron aproximadamente 16.000 pacientes que participaron en un registro prospectivo a nivel nacional en Corea, para estudiar si la ICP de múltiples vasos comparada con ICP solo de la ARI se acompañaban de un beneficio en la mortalidad. Luego de ajustar según variables de confusión la ICP de múltiples vasos se acompañó de una menor

cifra de muertes por todas las causas, tanto durante la internación como en el seguimiento a largo plazo, comparado con la ICP solo de la ARI.

Reducción del tamaño del infarto

La restauración rápida y efectiva del flujo sanguíneo coronario epicárdico es la meta de la ICP primaria y el principal determinante de los resultados que se obtienen en los pacientes con IMCEST. Pese a los continuos avances en el cuidado de pacientes con IMCEST con el uso de la vía radial, potentes agentes antiplaquetarios y sistemas de atención integrados y eficientes, un importante número de pacientes que sobreviven el evento agudo presentan algún grado de disfunción miocárdica y por lo tanto tienen un mayor riesgo de morir por muerte súbita cardíaca⁽⁴⁸⁾. Por lo tanto, las estrategias selectivas que directamente apunten a limitar el tamaño del infarto han sido un área de activa investigación⁽⁴⁹⁾. Los métodos mecánicos de aumentar la perfusión de la arteria coronaria y reducir la poscarga con balón de contrapulsación intraaórtico no han mostrado beneficios⁽⁵⁰⁾. El uso de oxigenoterapia supersaturada ha demostrado reducir la producción de radicales libres y alterar favorablemente los componentes de la respuesta inflamatoria durante un infarto miocárdico agudo⁽⁵¹⁾. El ensayo AMIHOT-II (Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic The-

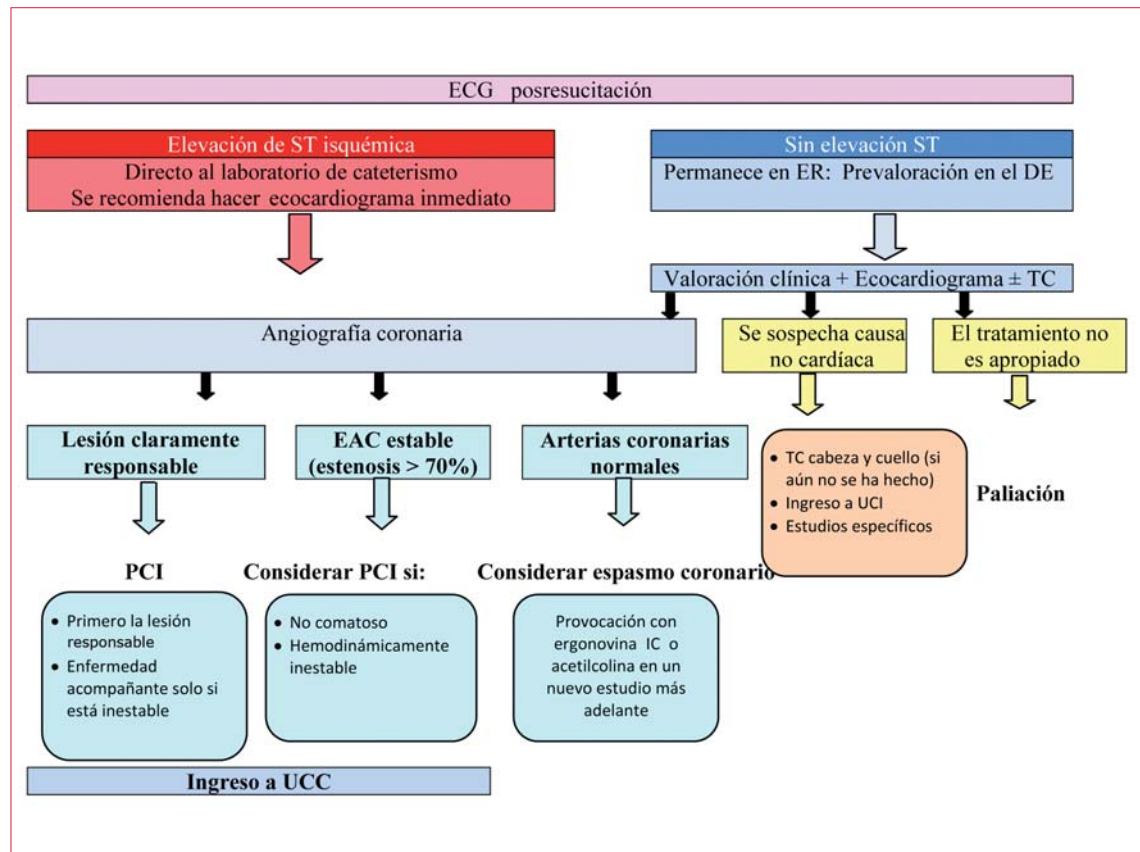


Figura 4. Algoritmo propuesto basado en el electrocardiograma (ECG), posresucitación en pacientes con paro cardíaco extrahospitalario. Figura 2 de Nerla y colaboradores⁽⁷⁸⁾.
UCC: unidad de cuidados coronarios; TC: tomografía computada; DE: departamento de emergencia; SE: sala de emergencia; ITU: unidad de cuidados intensivos.

rapy) recientemente comunicó un beneficio del oxígeno supersaturado para pacientes con un IMCEST anterior, mostrando una reducción estadísticamente significativa del tamaño del infarto⁽⁵²⁾. La inducción de una leve hipotermia con diversos dispositivos en pequeños estudios piloto no logró demostrar un beneficio consistente^(53,54). La hipotermia ha sido utilizada en una serie de situaciones clínicas, incluyendo el paro cardíaco que tiene lugar fuera del hospital y durante la cirugía de revascularización cardiopulmonar; dados los beneficios observados, hay un creciente interés por usar la hipotermia, ya sea antes o durante la ICP primaria para IMCEST⁽⁵⁵⁾. El estudio CHILL- MI de gran escala (Rapid Endovascular Catheter Core Cooling Combined With Cold Saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Acute Myocardial Infarction) no mostró reducción del tamaño del infarto en los pacientes asignados aleatoriamente a enfriamiento endovascular⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, combinando los pacientes de CHILL-MI y un estudio de seguridad inicial denominado RAPID MI-ICE (Rapid Intravascular Cooling in Myocar-

dial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention) se muestra un beneficio para la hipotermia con una reducción relativa del tamaño del infarto de aproximadamente 15%; los pacientes con IMCEST anterior obtuvieron beneficios aún mayores⁽⁵⁷⁾.

Angina inestable/IMSEST

Los pacientes con angina inestable e IMSEST representan una cohorte heterogénea con diferentes riesgos para recurrencia de IM y muerte⁽⁵⁸⁾. Se han desarrollado varios escores de riesgo, entre los que se incluye el Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), TIMI y antecedentes, electrocardiograma, edad, factores de riesgo, troponina (HEART) y biomarcadores para evaluar objetivamente estos riesgos y determinar las mejores prácticas para las pruebas diagnósticas y para el uso de terapia invasiva y médica⁽⁵⁹⁻⁶³⁾. Los pacientes que consultan en el departamento de emergencia con sospecha de dolor torácico cardíaco son frecuentes, representando aproximadamente el 10% de los pacientes evaluados. Sigue siendo difícil poder identificar a los pacientes con bajo y muy bajo riesgo de eventos

cardiovasculares futuros que son candidatos apropiados para un alta precoz, evitando así los ingresos hospitalarios. Carlton y colaboradores⁽⁶⁴⁾ evaluaron el uso de un protocolo diagnóstico acelerado utilizando una única determinación de troponina T de alta sensibilidad, de una muestra de sangre extraída al llegar el paciente al hospital y el score de riesgo de Goldman modificado. En la cohorte de 960 pacientes, el protocolo diagnóstico acelerado identificó aproximadamente 40% a los que se podía dar un alta precoz, y solamente un paciente (0,3%) presentó un IM no fatal en el correr de los 30 días siguientes.

Tratamiento hipolipemiante

Los estudios previos que evaluaban el ezetimibe, una droga no estatínica, encontraron reducciones drásticas de los niveles de colesterol lipoproteico de baja densidad (LDL-C), pero no lograron mostrar ningún beneficio en los marcadores sustitutos de aterosclerosis, incluyendo el espesor de la íntima media de la arteria carótida⁽⁶⁵⁾. Por el contrario, el ensayo internacional IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), cuyos resultados fueron comunicados recientemente, incluyó más de 18.000 pacientes con un síndrome coronario agudo. Los autores encontraron una importante reducción en los puntos finales primarios cardiovasculares combinados de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal, angina inestable que requirió hospitalización, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular no fatal en aquellos que recibieron terapia combinada de simvastatina y ezetimibe⁽⁶⁶⁾. Este ensayo es altamente relevante, ya que fue el primero que mostró un mayor beneficio clínico gracias al agregado de un agente no estatínico a la terapia estándar. Utilizando ultrasonografía intravascular (IVUS) se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos que la terapia intensiva con estatinas provoca estabilización o regresión de la placa coronaria^(67,68). El estudio PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound) encontró hallazgos similares con la combinación de atorvastatina y ezetimibe; es decir, la terapia combinada dio lugar a niveles menores de LDL colesterol y mayor regresión de la placa coronaria comparado con monoterapia con atorvastatina⁽⁶⁹⁾. En comparación con los estudios arriba mencionados en los que se utilizó IVUS y diferentes estatinas para evaluar la regresión de la placa, la terapia combinada de atorvastatina y ezetimibe logró la mayor regresión de las placas observada a

la fecha (reducción de 2,3% del volumen de la placa aterosclerótica)

Tratamiento antiplaquetario

Pese a la amplia experiencia con la tienopiridina de segunda generación clopidogrel, las limitaciones en cuanto a biodisponibilidad, inicio de acción y eficacia llevaron a desarrollar agentes de nueva generación, prasugrel y ticagrelor^(70,71). Los estudios sugieren que el uso de estos agentes en la práctica contemporánea es aproximadamente de 30%, si bien hay variaciones regionales y nacionales⁽¹¹⁾. En el TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimising Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) prasugrel se acompañó de un exceso de eventos de sangrado en pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular, mayores de 75 años y aquellos con peso corporal <60 kg⁽⁷²⁾. Los datos sobre los eventos de sangrado con prasugrel comparados con clopidogrel fuera de los ensayos aleatorizados son limitados. Klingenberg y colaboradores⁽⁷³⁾ evaluaron 2.286 pacientes con síndromes coronarios agudos; aplicaron un score de tendencia y compararon los eventos de sangrado entre los que recibieron clopidogrel y prasugrel. Para los pacientes con mayor riesgo de sangrado, se estudió la dosis reducida de mantenimiento de 5 mg de prasugrel. Al año, los eventos de sangrado fueron similares entre los dos agentes; los autores observaron que el estudio no estaba diseñado para comparar eficacia. El ticagrelor fue el primer agente antiplaquetario que demostró una reducción en la mortalidad al año en pacientes con síndrome coronario agudo en el ensayo PLATO (PLATelet inhibition and patients Outcome)⁽⁷⁴⁾. En una evaluación detallada de muerte por todas las causas y por causas vasculares en el ensayo PLATO, Varenhorst y colaboradores⁽⁷⁵⁾ encontraron que el beneficio en mortalidad de ticagrelor estaba mediado por una reducción de los eventos de muerte súbita. El mecanismo para esto sigue sin quedar claro, pero se piensa que está vinculado con los posibles efectos pleiotrópicos del ticagrelor.

Paro cardíaco extrahospitalario

Las guías de práctica recientes recomiendan considerar la angiografía coronaria temprana en pacientes con paro cardíaco fuera del hospital^(33,76). La decisión de proceder con la angiografía temprana es relativamente sencilla en pacientes con un ritmo inicial “chocable”, los que son reanimados al poco tiempo de iniciado el paro cardíaco y aquellos con

elevación del segmento ST en el ECG posterior a la resucitación (figura 4). Las opciones de tratamiento resultan difíciles en quienes no tienen una elevación clara del segmento ST en el ECG luego de la resucitación, aquellos que tienen un ritmo inicial no pasible de tratamiento eléctrico (“no chocable”) y los que tienen diferentes predictores de malos resultados neurológicos, incluyendo edad avanzada (>85 años), resucitación cardiopulmonar en curso, ausencia de resucitación cardiopulmonar por testigo y nefropatía terminal⁽⁷⁷⁾.

Intereses a declarar: DMS declara estar en el plantel de conferencistas de St Jude Medical y Medtronic, y que recibe apoyo de investigación del St Jude Medical, Abbott Vascular, Abiomed, ZOLL Medical Corporation y de los Institutos Nacionales de Salud.

Bibliografía

1. Mortality GBD and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
2. **Salomaa V, Havulinna AS, Koukkunen H, et al.** Aging of the population may not lead to an increase in the numbers of acute coronary events: a community surveillance study and modelled forecast of the future. *Heart* 2013;99:954-9.
3. **Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, et al.** The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart* 2015;101:1182-9.
4. **Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al.** Coronary heart disease mortality declines in the united states from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation* 2015;132:997-1002.
5. **Kalsch H, Lehmann N, Mahabadi AA, et al; Investigator Group of the Heinz Nixdorf Recall Study.** Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: does aortic valve calcification improve risk prediction? The Heinz Nixdorf Recall Study. *Heart* 2014;100:930-7.
6. **Isik T, Kurt M, Ayhan E, et al.** The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. *Atherosclerosis* 2012;224:143-9.
7. **Warwick R, Mediratta N, Shaw M, et al.** Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1165-9.
8. **Borne Y, Smith JG, Melander O, et al.** Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart* 2014;100:1119-24.
9. **Hsiao LC, Muo CH, Chen YC, et al.** Increased risk of coronary heart disease in patients with chronic osteomyelitis: a population-based study in a cohort of 23 million. *Heart* 2014;100:1450-4.
10. **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators.** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
11. **Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.** Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
12. **Collet JP, Silvain I, Barthelemy O, et al; ARCTIC investigators.** Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;384:1577-85.
13. **Montalescot G, Brieger D, Dalby AL, et al.** Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:832-47.
14. **Rossi A, Dharampal A, de Feyter PJ.** Coronary CT angiography for patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 2014;100:976-84.
15. **Yilmaz A, Sechtem U.** Ischaemia testing in patients with stable angina: which test for whom? *Heart* 2014;100:1886-96.
16. **Bhattacharyya S, Kamperidis V, Chahal N, et al.** Clinical and prognostic value of stress echocardiography appropriateness criteria for evaluation of coronary artery disease in a tertiary referral centre. *Heart* 2014;100:370-4.
17. **Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al.** Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453-60.
18. **Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al.** Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
19. **De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al.** Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208-17.
20. **Zhang D, Lv S, Song X, et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:455-62.
21. **Henry TD, Satran D, Jolicœur EM.** Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:78-95.

22. **Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al.** Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-27.
23. **Stoller M, Traupe T, Khattab M, et al.** Effects of coronary sinus occlusion on myocardial ischaemia in humans: role of coronary collateral function. *Heart* 2013;99:548-55.
24. **Shin ES, Lee IH, Yoo SY, et al.** A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart* 2014;100:1531-6.
25. **Bates ER.** Multivessel coronary artery disease revascularisation strategies in patients with diabetes mellitus. *Heart* 2013;99:1633-5.
26. **Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, et al.** Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2015;101:1061-6.
27. **Villacorta E, Sanchez PL.** Complete revascularisation in patients with diabetes. *Heart* 2015;101:1176-7.
28. **Farooq V, Head Si, Kappetein AP, et al.** Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart* 2014;100:276-87.
29. **Jimenez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Barsness G, et al.** Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart* 2015;101:1233-9.
30. **Svilaas T, van der Horst IC, Zijlstra F.** Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS)-study design. *Am Heart* 2006; 151: 597.e1-7.
31. **Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al.** Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
32. **Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al.** 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 1 *Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-41.
33. **Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) Steg PG, James SK, et al.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart* 2012;33:2569-619.
34. **Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al.** Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369: 1587-97.
35. **Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, et al.** Is aspiration thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002258.
36. **Jolly SS, Cairns JA, Dzavik V.** Primary PCI with or without Thrombectomy. *N Engl Med* 2015; 373:682-3.
37. **Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al.** Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart* 2015;36:2364-72.
38. **Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A.** Thrombectomy during PCI for acute myocardial infarction: are the randomized controlled trial data relevant to the patients who really need this technique? *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:863-9.
39. **Levine GN, O'Gara PT, Bates ER, et al.** 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2015. (In press).
40. **Diletti R, Karanasos A, Muramatsu T, et al.** Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *Eur Heart J* 2014;35:777-86.
41. **Kodca V, Mal M, Toukk P, et al.** Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart* 2014;35:787-94.
42. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al.** American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:e44-122.

43. **Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al.** Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-23.
44. **Gershlick AH, Khan IN, Kelly DJ, et al.** Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.
45. **Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al.** Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.
46. **Kowalewski M, Schulze V, Berti S, et al.** Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015;101:1309-17.
47. **Park JS, Cha KS, Lee DS, et al, Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators.** Culprit or multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart* 2015;101:1225-32.
48. **Fan X, Hua W, Xu Y, et al.** Incidence and predictors of sudden cardiac death in patients with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial infarction in an era of revascularisation. *Heart* 2014;100:1242-9.
49. **McAlindon E, Bucciarelli-Ducci C, Suleiman MS, et al.** Infarct size reduction in acute myocardial infarction. *Heart* 2015;101:155-60.
50. **Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al.** Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306:1329-37.
51. **Spears JR, Preevski P, Jiang A, et al.** Intracoronary aqueous oxygen perfusion, performed 24 h after the onset of postinfarction reperfusion, experimentally reduces infarct size and improves left ventricular function. *Intl Cardiol* 2006;113:371-5.
52. **Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al, AMIHOT-II Trial Investigators.** Effect of super-saturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:366-75.
53. **Nichol G, Strickland W, Shavelle D, et al.** Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001965.
54. **Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al.** Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1928-34.
55. **Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, et al.** Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury* 2011;42:843-54.
56. **Erlinge D, Gotberg M, Lang I, et al.** Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1857-65.
57. **Erlinge D, Gotberg M, Noc M, et al.** Therapeutic hypothermia for the treatment of acute myocardial infarction-combined analysis of the RAPID MI-ICE and the CHILL-MI trials. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2015;5:77-84.
58. **Timmis A.** Investigation of patients presenting with chest pain. *Heart* 2015;101:1252.
59. **Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al.** Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol* 2010;9:164-9.
60. **Six AJ, Cullen L, Backus BE, et al.** The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol* 2013;12:121-6.
61. **Stallone F, Twerenbold R, Wildi K, et al.** Prevalence, characteristics and outcome of non-cardiac chest pain and elevated copeptin levels. *Heart* 2014;100:1708-14.
62. **Haybar H, Assareh A, Ghotbi Y, et al.** Incremental diagnostic value of circulating pentraxin in patients with intermediate risk of coronary artery disease. *Heart* 2013;99:640-8.
63. **Collinson PO.** Evaluating new diagnostic and prognostic biomarkers in cardiovascular disease. *Heart* 2013;99:757-8.
64. **Carlton EW, Cullen L, Than M, et al.** A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart* 2015;101:1041-6.
65. **Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.** Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
66. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.** Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
67. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.** Effect of intensive compared with moderate lipid-

- wering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
- 68 **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
- 69 **Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.** Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
- 70 **Gaglia MA Jr.** Ticagrelor and the prevention of cardiovascular mortality: more than just platelet inhibition? *Heart* 2014;100:1739-40.
- 71 **Pilgrim T, Windecker S.** Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart* 2014;100:1750-6.
- 72 **Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, TRITON-TIMI 38 investigators.** Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
- 73 **Klingenberg R, Heg D, Räber L, et al.** Safety profile of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Switzerland. *Heart* 2015;101:854-63.
- 74 **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- 75 **Varenhorst C, Alstrom U, Braun OO, et al.** Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart* 2014;100:1762-9.
- 76 **Noc M, Fajadet I, Lassen JF, et al; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); Stent for Life (SFL) Group.** Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *Euro Intervention* 2014;10:31-7.
- 77 **Rab T, Kern KB, Tamis-Holland JE, et al; Interventional Council, American College of Cardiology.** Cardiac arrest: a treatment algorithm for emergent invasive cardiac procedures in the resuscitated comatose patient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:62-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.009>
- 78 **Nerla R, Webb I, MacCarthy P.** Out-of-hospital cardiac arrest: contemporary management and future perspectives. *Heart* 2015;101:1505-1516.