

Temas de actualidad en cardiología 2010

Novedades en cardiología clínica. La actitud del cardiólogo clínico ante los nuevos fármacos cardiovasculares

Xavier Borrás-Pérez^{a,*} y Nekane Murga-Eizagaechearría^b

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

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

Palabras clave:

Adherencia al tratamiento
Cardiología clínica
Cardiopatía isquémica crónica
Dronedarona
Fibrilación auricular
Inercia terapéutica
Ranolazina

Keywords:

Treatment adherence
Clinical cardiology
Chronic ischemic heart disease
Dronedarone
Atrial fibrillation
Therapeutic inertia
Ranolazine

RESUMEN

Se revisan las principales novedades en tratamiento farmacológico y el impacto que pueden tener en la actividad clínica del cardiólogo generalista. Los nuevos tratamientos en el campo de las arritmias, la cardiopatía isquémica crónica y la prevención secundaria están cambiando la forma de actuar del cardiólogo clínico. Se revisa la literatura reciente sobre adherencia al tratamiento y sobre inercia terapéutica. Se describe la actividad que la Sección de Cardiología Clínica y Extrahospitalaria ha realizado en el último año.

Progress in Clinical Cardiology. The Clinical Cardiologist's Response to New Cardiovascular Drugs

ABSTRACT

This article contains a review of major new developments in drug treatment and the impact they could have for the general cardiologist. New treatments for arrhythmias, chronic ischemic heart disease, and secondary prevention are changing the practice of clinical cardiology. In addition, recent publications on treatment adherence and therapeutic inertia are discussed. Finally, the work of the Clinical Cardiology and Outpatient Section of the Spanish Society of Cardiology during the last year is described.

INTRODUCCIÓN

La literatura médica genera continuamente numerosas publicaciones con novedades en todos los ámbitos de la cardiología. La mayoría de estas novedades son muy especializadas y su conocimiento interesa sobre todo a cardiólogos dedicados a un área específica, normalmente en un ámbito hospitalario y en unidades de diagnóstico y tratamiento con intereses acotados. Un pequeño porcentaje de los avances médicos sobrepasa el nivel del superespecialista y se expande entre los cardiólogos más generales. Aunque la pretensión última de toda novedad es generar un cambio, sea en cuanto a conocimientos o actitudes, la avalancha de nuevos conceptos y tratamientos hace difícil que este cambio se llegue a plasmar en la práctica, especialmente si no es muy relevante.

La cardiología clínica, como contrapunto generalista a la rápida evolución de las superespecialidades cardiológicas, mantiene normalmente una visión conservadora, término que no ha de tener connotaciones negativas de anticuada o inamovible, sino que ha de entenderse como una postura vigilante y del todo imprescindible para

poder dar tiempo a probar la bondad de los cambios y permitir la evolución sedimentada de los avances cardiológicos. Esta disyuntiva entre novedad y conocimiento sedimentado es difícil de manejar por los cardiólogos clínicos y recibe la influencia de la industria, las modas, los expertos de cada área o las presiones de los responsables sanitarios.

En los últimos años han aparecido y siguen apareciendo importantes novedades en el tratamiento farmacológico de las enfermedades cardíacas; la introducción de estas novedades en el arsenal terapéutico de los cardiólogos clínicos no siempre se realiza al ritmo que las guías de práctica clínica aconsejarían. La Sección de Cardiología Clínica y Extrahospitalaria quiere aprovechar la oportunidad que *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA* ofrece anualmente en su «Extraordinario de Temas de Actualidad», para revisar algunas de estas novedades terapéuticas. Dado que algunas de ellas se comentan en otros artículos de este número, nos ceñiremos sobre todo a la repercusión que pueden tener en el contexto del cardiólogo clínico más generalista. Adicionalmente, revisaremos la actividad de registros que ha tenido la Sección en el último año, así como los premios y ayudas concedidos.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona, España.
Correo electrónico: xborras@santpau.cat (X. Borrás-Pérez).

Abreviaturas

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.
 cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
 FA: fibrilación auricular.
 NYHA: New York Heart Association.
 SCA: síndrome coronario agudo.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La aparición de las unidades de arritmias en la mayoría de los hospitales terciarios ha reducido el ámbito de actuación del cardiólogo clínico a tres grandes aspectos: ser el eje de la relación entre la asistencia primaria y la unidad de arritmias para los casos que requieren atención terciaria, diagnosticar una posible cardiopatía subyacente en los pacientes con arritmias, lo que cambia totalmente su manejo y pronóstico, y seguir la evolución de los enfermos una vez finalizada la terapia especializada.

En el campo de la fibrilación auricular (FA), la discusión entre revertir el ritmo o controlar la frecuencia cardíaca quedó bastante clara con las conclusiones del AFFIRM¹ (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), con un empate técnico en cuanto a eventos graves entre ambos enfoques terapéuticos, lo que permite que el sentido común pueda guiar las actuaciones en esta área: hay casos muy claros en que se debe intentar la reversión a ritmo sinusal, pero en pacientes con cardiopatía subyacente (sobre todo con dilatación auricular) o en pacientes muy añosos, no parece necesario obsecarse en mantener el ritmo sinusal a cualquier precio.

De todas formas, la responsabilidad de revertir el ritmo recae, allá donde existan, en las unidades de arritmias, sea con cardioversión o mediante ablación de venas pulmonares, mientras que el cardiólogo clínico, en colaboración con el médico de familia, ha de trabajar sobre todo en el control adecuado de la frecuencia ventricular. Desde este punto de vista, resulta interesante revisar la publicación de Reiffel et al² sobre cómo manejan la FA los cardiólogos estadounidenses. Los datos, obtenidos del registro AFFECTS (The Atrial Fibrillation: Focus on Effective Clinical Treatment Strategies) demostraron que la mayor parte de las FA incluidas en el registro se producían en pacientes sin enfermedad estructural cardíaca o, como máximo, con hipertensión arterial (HTA) no complicada. De los 1.461 pacientes incluidos, la estrategia inicial en el 64% fue revertir el ritmo, mientras que el 36% de los enfermos se orientaron directamente para control de la frecuencia ventricular. La tendencia a intentar revertir la FA disminuía con la edad del paciente. Los médicos estadounidenses utilizaron, en primer lugar, fármacos de primera línea, tal y como se definía en las guías de 2001 (76%) o en las guías de 2006 (86%). La mayor parte de los pacientes para los que se eligió una estrategia de reversión del ritmo recibieron además fármacos frenadores de la frecuencia ventricular. La tabla 1 muestra una distribución del uso de los fármacos utilizados. La tasa de efectos adversos fue muy reducida en ambas formas de actuación.

Un fármaco que nunca ha de ser de primera elección, pero con un indudable interés terapéutico, es la amiodarona, probablemente el fármaco con mayor eficacia en el mantenimiento del ritmo sinusal, y de especial interés en la cardioversión. Los importantes efectos secundarios graves de la amiodarona han creado un estado de opinión muy favorable a estudios de moléculas similares, sin el alto contenido de yodo que causa la mayor parte de los efectos indeseables de la amiodarona. Después de la publicación de Singh et al en el *New England Journal of Medicine*³, que describía los efectos de la dronedarona en comparación con placebo, tanto en el mantenimiento del ritmo

Tabla 1

Fármacos utilizados en el tratamiento de la fibrilación auricular por los cardiólogos norteamericanos según el registro AFFECT. Datos de la primera visita de entrada en el registro

	Control del ritmo (n = 942)	Control de la frecuencia (n = 519)
Antiarrítmicos	37%	13%
Fármacos de primera línea		
Propafenona	25%	7%
Flecainida	4%	2%
Sotalol	5%	2%
Fármacos de segunda línea		
Amiodarona	3%	2%
Dofetilida	< 1%	< 1%
Otros	< 1%	< 1%
Frenadores del ritmo	65%	72%
Digoxina	21%	25%
Antagonistas del calcio	24%	24%
Bloqueadores beta	42%	46%
Anticoagulantes orales	63%	74%
Antiagregantes	47%	36%

Nota: los porcentajes pueden superar el 100%, dada la posibilidad de administración de más de un fármaco de cada grupo.

sinusal en pacientes con FA o *flutter* como en la reducción de la frecuencia ventricular, han aparecido nuevas aportaciones en la literatura.

El estudio ERATO⁴ (Efficacy and Safety of Dronedaron for the Control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation) es un estudio aleatorizado, a doble ciego, que compara la adición de dronedarona o placebo al tratamiento habitual en pacientes con FA permanente durante 6 meses. Los resultados fueron que la dronedarona redujo la frecuencia basal en 12 lpm, pero lo más interesante es que también redujo la frecuencia en el pico de ejercicio en 24 lpm, sin reducción en la duración o la tolerancia al ejercicio. Durante los 6 meses de seguimiento, el fármaco se toleró bien, sin evidencia de toxicidad o efectos proarrítmicos, a pesar de que se asoció a diferentes fármacos frenadores, como bloqueadores beta, digoxina o antagonistas del calcio.

Hohnloser et al han publicado los resultados del estudio ATHENA^{5,6} (A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter) realizado con dronedarona o placebo en 4.628 pacientes con FA con riesgo adicional de muerte. Se siguió a los pacientes durante 21 meses. En comparación con placebo, la dronedarona disminuyó la necesidad de ingreso hospitalario de forma significativa. No hubo diferencias en la mortalidad total, pero sí en la cardiovascular, secundaria a la reducción de muertes por arritmia en el grupo con dronedarona. Los pacientes que recibieron dronedarona presentaron, en un número mayor de casos, bradicardia, prolongación del intervalo QT, náuseas, diarreas y un aumento significativo de la concentración de creatinina sérica. No se detectaron eventos adversos tiroideos ni pulmonares y la cifra de pacientes que abandonó la medicación fue la misma en ambos grupos.

Recientemente, Singh⁷ ha publicado una revisión sobre los diferentes trabajos publicados hasta la fecha sobre la dronedarona, y concluye que con los datos obtenidos hay evidencia para el uso de la dronedarona como fármaco de segunda o tercera elección en pacientes seleccionados. Esta opinión contrasta con la nueva guía terapéutica sobre FA de la Sociedad Europea de Cardiología, publicada y pre-

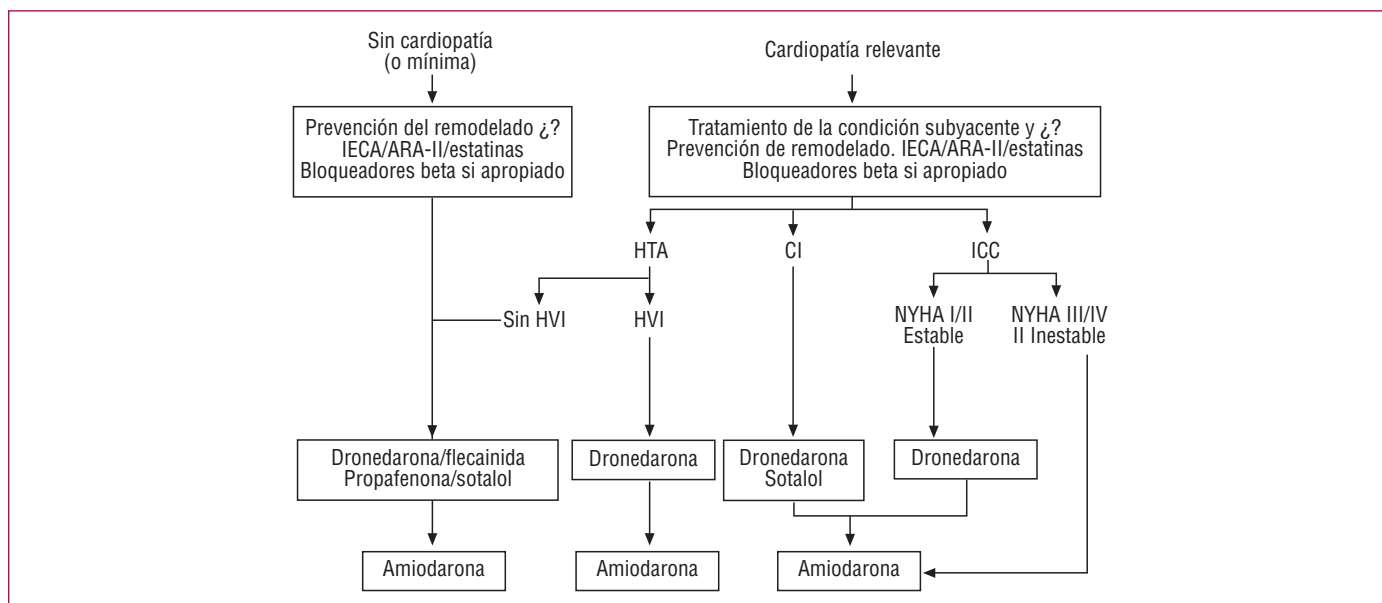


Figura 1. Algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la selección de un fármaco antiarrítmico para el mantenimiento del ritmo sinusal según si hay o no una cardiopatía subyacente. ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ICC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional según la New York Heart Association; ¿?: el tratamiento profiláctico sobre el remodelado auricular aún está en discusión (modificado de Camm et al⁸).

sentada en el último congreso europeo de cardiología⁸, donde la dronedarona figura entre los fármacos de primera línea en la estrategia de mantenimiento del ritmo sinusal, junto con la flecainida y la propafenona, y de forma preferente cuando existe cardiopatía subyacente (fig. 1). La reciente comercialización en nuestro país de este fármaco exige que el cardiólogo clínico lo conozca y sepa que sus indicaciones por el momento son la prevención de recurrencias de FA, especialmente en pacientes a los que no se puede administrar antiarrítmicos de clase I C por la existencia de cardiopatía subyacente. También está indicada como fármaco de segunda elección para frenar el ritmo cardíaco y hay una advertencia contra su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III o IV de la NYHA.

También se han publicado novedades sobre el papel de las estatinas y la FA. Fauchier et al⁹ han publicado un metaanálisis que incluía a 3.557 pacientes en ritmo sinusal, procedentes de 6 estudios aleatorizados del uso de estatinas, en los que la aparición de FA era una de las variables registradas. Tres de los estudios investigaban el uso de estatinas en pacientes con FA paroxística o persistente sometidos a cardioversión y otros tres, los efectos en prevención primaria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o con síndrome coronario agudo. De forma general, las estatinas reducían el riesgo de FA en un 61% (*odds ratio* [OR] = 0,39; 0,28-0,85; $p = 0,002$). Parecían ser más efectivas en prevención secundaria que en evitar de forma primaria la aparición de una FA, donde no se conseguía obtener una significación estadística adecuada. De todas formas, los autores recalcan que la evidencia apoya el uso de las estatinas en la prevención de la FA en diferentes circunstancias.

Kulik et al¹⁰ han publicado este año la relación entre el uso de estatinas y la disminución de aparición de FA en una amplia cohorte de pacientes que recibieron el alta después de un infarto de miocardio o de un episodio de revascularización coronaria. El estudio, que incluyó a pacientes desde 1995 hasta 2004, comparó la aparición de FA a los 5 y a los 10 años entre los pacientes que habían recibido estatinas dentro del primer mes del alta hospitalaria ($n = 8.450$) y los que no habían recibido este fármaco ($n = 20.638$), aunque les fuera administrado posteriormente en el curso clínico. La administración de estatinas favoreció la prevención de la aparición de FA con un riesgo relativo (RR) de 0,82 (0,78-0,86), que se mantuvo cuando se controló por edad, concentración de colesterol y otros factores de riesgo corona-

rio; así demostró su valor como factor independiente de prevención de FA. Los autores concluyen que los resultados aportan un nuevo beneficio de las estatinas que justifica su uso en los pacientes con enfermedad coronaria, independientemente de la concentración de colesterol.

No se puede finalizar el apartado de nuevos fármacos en el tratamiento de las arritmias sin hacer mención de la aparición en el mercado de anticoagulantes orales, como los inhibidores directos de la trombina o los antagonistas directos del factor Xa, que pueden sustituir a los anticoagulantes orales del tipo de las antivitaminas K. Estos nuevos fármacos son menos sensibles a las interacciones con otros fármacos y tienen un intervalo terapéutico mucho más amplio que los dicumarínicos, por lo que no necesitan de estrictos controles de laboratorio. En estos momentos, hay numerosos fármacos en fases 2 y 3 y en los próximos años viviremos una eclosión de estos.

El primer candidato firme para sustituir el Sintrom fue el ximegalatrán, que había demostrado una eficacia equivalente a la warfarina en la prevención de fenómenos isquémicos, solo o asociado a antiagregantes¹¹, pero que no consiguió superar las pruebas de seguridad por toxicidad hepática en un porcentaje de pacientes. El artículo que despertó el máximo interés fue la publicación del estudio RE-LY¹² (Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy Trial), que demostraba que el dabigatrán, otro inhibidor directo de la trombina, administrado por vía oral a pacientes con FA, a dosis de 110 mg dos veces al día, tenía la misma eficacia que la warfarina, aunque con menos fenómenos hemorrágicos, y a la dosis de 150 mg dos veces al día, era más eficaz que la warfarina, aunque las complicaciones hemorrágicas aumentaban, pero sin superar de forma estadística a las del grupo de pacientes con warfarina.

Desde la publicación de este artículo, se ha escrito mucho sobre la importancia o el riesgo de esta nueva generación de anticoagulantes, pero en su mayoría son revisiones y editoriales. El dabigatrán está aceptado en el mercado como alternativa terapéutica en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar en cirugía ortopédica, pero está pendiente de aprobación para otras indicaciones.

Muy recientemente se ha publicado un segundo análisis del RE-LY, que estudia los resultados según la calidad del tratamiento¹³. Dado que en este estudio participaban 20.000 pacientes de más de 900 centros, los autores clasificaron los centros según el tiempo en que el

paciente estaba en intervalo terapéutico y se compararon los resultados con los de la warfarina para evitar interacciones entre la calidad del control del laboratorio y los resultados del dabigatrán. Los autores concluyen que los beneficios del dabigatrán, a la dosis de 150 mg en reducir isquemia cerebral o del dabigatrán 110 mg en reducir hemorragia, publicados previamente, eran consistentes independientemente de la calidad de los diferentes centros en el control del INR de los pacientes. Además, se demostraba que para todos los eventos cardiovasculares, problemas hemorrágicos y mortalidad, las ventajas del dabigatrán eran mayores en los sitios con peor control del INR, en comparación con el cuartil de centros con el mejor control.

Otros fármacos que están ya en fase de estudio clínico son los inhibidores del factor X activado, ribaroxabán¹⁴ y apixabán¹⁵. El primero ya está en el mercado, pero sólo para la indicación de profilaxis de trombosis venosa y tromboembolia tras cirugía ortopédica de alto riesgo, y ambos tienen diversos estudios en marcha para ver su eficacia en la prevención de la embolia en pacientes con FA. Se han publicado resultados parciales, pero aún tardaremos un poco en conocer los resultados definitivos.

Sí parece claro que está entrando en nuestro arsenal terapéutico una nueva generación de fármacos anticoagulantes orales, con una eficacia igual o superior a los dicumarínicos, pero con un margen terapéutico más amplio y sin necesidad de controles periódicos de laboratorio. Un posible inconveniente de estos nuevos productos es su elevado precio. Aunque no está comercializado todavía para la profilaxis de la tromboembolia periférica en pacientes con FA, el precio de mercado actual en la indicación de la profilaxis de la tromboembolia venosa en cirugía ortopédica de alto riesgo supera los costes del tratamiento con acenocumarol; en ellos se incluye una determinación de control de tratamiento con antivitamina K. Es evidente que hacen falta más estudios, incluidos análisis del tipo riesgo-beneficio antes de su amplia aceptación.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

Los cambios espectaculares de los últimos años en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) han creado de forma secundaria una nueva población en el ámbito de la cardiopatía isquémica crónica. Los pacientes con esta entidad controlados por el cardiólogo clínico han sido en su mayoría revascularizados y normalmente sus arterias epicárdicas son permeables, pero el vaso coronario distal tiene importantes lesiones y en un porcentaje no despreciable existe angina resistente a los tratamientos convencionales. Por ello no es de extrañar la aparición de tratamientos médicos que actúan en mecanismos fisiopatológicos diferentes de los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio o los nitritos.

Ya hace un tiempo que entró en el mercado nacional la ibravadina¹⁶. Este inhibidor de la corriente I_f a nivel del nódulo sinusal produce una reducción en la frecuencia cardíaca sin afectar a otros aspectos de la función del corazón, y ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con frecuencia cardíaca basal superior a 70 lpm. Inicialmente comercializada como una alternativa a los bloqueadores beta para reducir la frecuencia cardíaca y, secundariamente, el consumo de oxígeno miocárdico, se ha demostrado que se puede asociar a bloqueadores beta¹⁷ obteniendo mejoría en los parámetros de la prueba de esfuerzo y con buena tolerancia.

También se ha publicado la utilidad de la ibravadina en la taquicardia sinusal inapropiada o en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por taquimiocardiopatía¹⁸. En un amplio estudio de pacientes en tratamiento con ivabradina para angina crónica estable, Borer et al¹⁹ publican los resultados en un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus y demuestran que estos pacientes eran de mayor edad, más frecuentemente mujeres, con angina de pecho más grave y con una capacidad de ejercicio más deteriorada. No se detectaron diferencias en la farmacocinética de la ivabradina respecto a los no diabéticos, y

la mejoría en la prueba de esfuerzo tras ivabradina fue similar a la de los pacientes no diabéticos. Los autores concluyen que la ivabradina es una alternativa válida a los bloqueadores beta en el tratamiento de la angina de pecho en diabéticos.

Un nuevo fármaco que ha aparecido en el mercado español este último año es la ranolazina. Se trata de un inhibidor de las corrientes tardías de los canales del sodio con efectos antiisquémicos. El estudio MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36), desde su descripción inicial en 2006²⁰, ha ido publicando resultados sobre la efectividad de la ranolazina en pacientes con SCA tratados con ranolazina. Se han descrito efectos positivos en la reducción de eventos cardiovasculares²¹, menor incidencia de arritmias en la primera semana tras el SCA²² y menor incidencia de nuevos casos de elevación de la glucohemoglobina²³, efecto no esperado y que está en estudio.

En relación con la cardiopatía isquémica crónica²⁴, estos mismos autores han publicado recientemente los resultados del seguimiento de un subgrupo de 3.565 pacientes seguidos durante 1 año y en tratamiento con terapia convencional con aspirina, estatinas y bloqueadores beta. Los resultados del grupo, que además recibió ranolazina, demuestran una reducción de eventos cardiovasculares debida a la reducción de recurrencia de la isquemia (RR = 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,67-0,91; p = 0,002), reducción en el empeoramiento de la isquemia y aumento en la duración del ejercicio de la prueba de esfuerzo practicada a los 8 meses del episodio isquémico agudo (514 s y 482 s; p = 0,002). No se observaron diferencias en mortalidad cardíaca, mortalidad total ni en infarto de miocardio, aunque las cifras de estos eventos durante el primer año fueron muy reducidas en ambos grupos. No se observaron efectos secundarios destacables en comparación con el grupo placebo. Los autores concluyen que la ranolazina es un fármaco seguro y efectivo en la reducción de angina en pacientes con angina crónica.

Por su originalidad, vale la pena destacar el artículo publicado este año por Noman et al²⁵, en *The Lancet*, sobre el efecto del alopurinol en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. En un estudio aleatorizado y cruzado en 65 pacientes con angina crónica estable, lesiones coronarias en la angiografía y una prueba de esfuerzo positiva, el tratamiento con alopurinol a dosis altas (600 mg diarios) aumentó de forma significativa el tiempo hasta la depresión del ST (43 s), el tiempo de duración de la prueba (58 s) y el tiempo hasta la desaparición del dolor (38 s). Los autores concluyen que el alopurinol parece ser un fármaco útil, seguro, bien tolerado y barato para el tratamiento de la angina de pecho. Aunque ya se había publicado que los inhibidores de la xantina oxidasa tenían un efecto reductor en el consumo miocárdico de oxígeno²⁶, es la primera vez que se realiza un estudio aleatorizado en angina crónica y, dado el bajo precio del alopurinol, habrá que estar atentos a nuevos artículos que confirmen estos hallazgos.

A la luz de estos trabajos, queda claro que hay un esfuerzo importante para intentar añadir nuevos fármacos para el tratamiento de la angina crónica. Como describimos más tarde, en el estudio AVANCE realizado en nuestro país, casi el 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica están sintomáticos a pesar del tratamiento médico administrado.

NUEVOS AVANCES EN FÁRMACOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA. ADHERENCIA E INERCIA EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tras la publicación de los grandes estudios multicéntricos en reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha quedado muy claro que cuanto más bajo, mejor y que las estatinas tienen componentes protectores añadidos a la propia reducción de la cifra de cLDL. Por ello, la atención de las publicaciones sobre lípidos se dirigen en otro sentido, como es la elevación del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), por el efecto cardioprotector

Tabla 2

Cambio en grados de factores de riesgo al año entre los participantes del estudio CHOICE

	Grupo CHOICE	Grupo Control	p
Colesterol total (mmol/l)	4 ± 0,1	4,7 ± 0,1	0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	131,6 ± 1,8	143,9 ± 2,3	0,001
Índice de masa corporal	28,9 ± 0,7	31,2 ± 0,7	0,025
Ejercicio (m/kg/min)	13,7 ± 1,7	7,2 ± 1	0,001
Con 3 o más de los factores de riesgo cardiovascular elevados al año	21%	72%	0,001

Nota: véase el texto para detalles.

descrito desde hace muchos años que tienen estas lipoproteínas y la dificultad real en obtener resultados efectivos en este sentido con los fármacos habituales.

La presencia de cifras bajas de cHDL está frecuentemente asociada a otros factores de riesgo, con lo que aumenta el riesgo total de eventos cardiovasculares, como demuestra el estudio RIHMA²⁷ (Riesgo de Ictus en las Mujeres con Hipertensión Arterial). En este estudio, realizado en más de 11.000 mujeres hipertensas de más de 55 años, los autores detectan que un 25% tiene cHDL reducido y describen una asociación independiente entre cHDL bajo y enfermedad cardiovascular declarada tras ajustar por otros factores de riesgo (OR = 1,42; IC del 95%, 1,26-1,6; p < 0,001) y con la lesión asintomática de órgano diana (OR = 1,31; IC del 95%, 1,15-1,49; p < 0,001).

En cuanto a fármacos, se ha vuelto a prestar atención al ácido nicotínico y los fibratos y sus derivados; es interesante la revisión publicada por Loomba et al²⁸ sobre el tema. En su metaanálisis de la literatura sobre estatinas, fibratos y su combinación, encuentran que las combinaciones pueden conseguir mejorar el perfil lipídico no sólo con reducción de cLDL, sino también con elevación de cHDL, con buena tolerancia y sin incremento de riesgo, siempre y cuando en la combinación no se utilice el gemfibrozilo.

La utilización de fármacos que inducen elevación específica del cHDL es otra de las novedades actuales. Fármacos como el anacetrapib y especialmente el dalcetrapib, inhibidores de la proteína transferidora de los ésteres del colesterol (CETP *inhibitor*, en inglés), han superado las pruebas de seguridad de los ensayos de fase 2 y se están probando en bastantes estudios²⁹. Estas moléculas elevan las cifras del cHDL en un 30% y su utilización con estatinas no parece producir efectos secundarios relevantes a corto plazo. Es necesario esperar los estudios en marcha para asegurar que la corrección con este tipo de fármacos de un factor intermedio, como es el cHDL, se traduce en una reducción significativa de eventos cardiovasculares.

Otro fármaco actualmente en revisión para elevar las cifras de cHDL es la niacina (o ácido nicotínico). Aun siendo un fármaco desarrollado hace años, su uso clínico quedó enmascarado por el rápido desarrollo de las estatinas, pero se conoce bien su eficacia para elevar el cHDL y hay estudios en marcha, especialmente en asociación con una estatina.

Respecto a fármacos en el control de la HTA, quizá el avance más reseñable no ha sido la aparición de nuevos fármacos, sino la publicación de efectos beneficiosos con el uso de combinaciones fijas de fármacos, como los publicados recientemente sobre el estudio ACCOMPLISH³⁰ (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), y la posterior comercialización de estas combinaciones, con incremento de la adherencia por parte de los pacientes.

Aunque no se trata de un tratamiento farmacológico, vale la pena reseñar la publicación de los resultados del estudio CHOICE³¹ (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) donde se comparaba el control de los factores de riesgo al año en 2 grupos de pacientes seleccionados tras un SCA. En uno de los grupos (CHOICE) se realizaba un programa modular, guiado por un algoritmo informático, centrado en los factores de riesgo personalizados de cada paciente me-

dante una entrevista de 1 h, seguido por numerosas llamadas telefónicas durante 3 meses, dirigidas a asegurar que el paciente seguía el plan personalizado de reducción de sus factores de riesgo. El grupo control participaba en un cuidado continuo convencional de control de factores de riesgo, pero sin una prevención secundaria coordinada en el hospital (centralizada) ni especialmente personalizada. Al año de seguimiento, había diferencias notables entre los 2 grupos en la reducción de factores de riesgo (tabla 2) y un conocimiento más profundo de los pacientes sobre su propia enfermedad. Los autores concluyen que un breve programa dirigido al conocimiento no sólo de los factores de riesgo cardiovascular, sino a la intervención centrada en el propio paciente de sus objetivos personalizados, permite una buena aplicación de los criterios de prevención secundaria.

En cuanto a la cardiología de cada día, el punto más importante sobre prevención secundaria es la progresiva adopción de la idea de que el control de los factores de riesgo en los enfermos cardiopatas mejora la supervivencia y reduce las complicaciones cardiovasculares. Aunque esto nos pueda parecer obvio, durante mucho tiempo el cardiólogo clínico general no se ha preocupado demasiado de temas como la HTA o la diabetes mellitus, que dejaba para el control por otros especialistas como los internistas, los nefrólogos o los endocrinólogos. La responsabilidad en el control de las cifras de colesterol en la cardiopatía isquémica, la relación creciente con los médicos de familia y la concienciación de que el control de los factores de riesgo cardiovascular en prevención secundaria es un problema de todos los médicos del paciente significan que los cardiólogos deben formarse también en conocer las guías de práctica clínica y los nuevos avances en el tratamiento de sus enfermos. Y esto no debe de ser fácil, ya que continuamente se publican estudios que demuestran que estamos lejos de los objetivos que marcan las guías³², aunque somos conscientes de que el control de los factores de riesgo conlleva una reducción de los eventos cardiovasculares.

Un ejemplo lo tenemos en la publicación de Lee et al³³ sobre el valor pronóstico de la prescripción correcta tras un infarto de miocardio. Con los datos del registro coreano de infarto de miocardio, los autores encuentran que el tratamiento que se da tras el alta es subóptimo y sólo el 50% de los pacientes recibe tratamiento con bloqueadores beta, antiagregantes, IECA/ARA-II y estatinas. Además, demuestran que los pacientes con un tratamiento óptimo tienen menos incidencia de eventos cardiovasculares, incluso en un periodo de seguimiento de tan sólo 6 meses. Estos resultados son comparables con los publicados en nuestro medio en el estudio TRECE³⁴ (Tratamiento de la Enfermedad Coronaria en España), donde el tratamiento óptimo sólo se dio en el 26% de 2.897 pacientes con enfermedad coronaria claramente establecida. Esta cifra es menor que en el estudio coreano, pero hay que tener en cuenta que no había una relación directa con un episodio de SCA y en muchos pacientes el intervalo entre los episodios de infarto y revascularización y la visita de control del estudio era de varios años. Además, se detectó un grado de control de los factores de riesgo cardiovascular bajo, especialmente en los pacientes que explicaban síntomas de angina (fig. 2).

Heisler et al³⁵ han publicado recientemente en *Circulation* un interesante trabajo sobre este tema en el campo del tratamiento de la

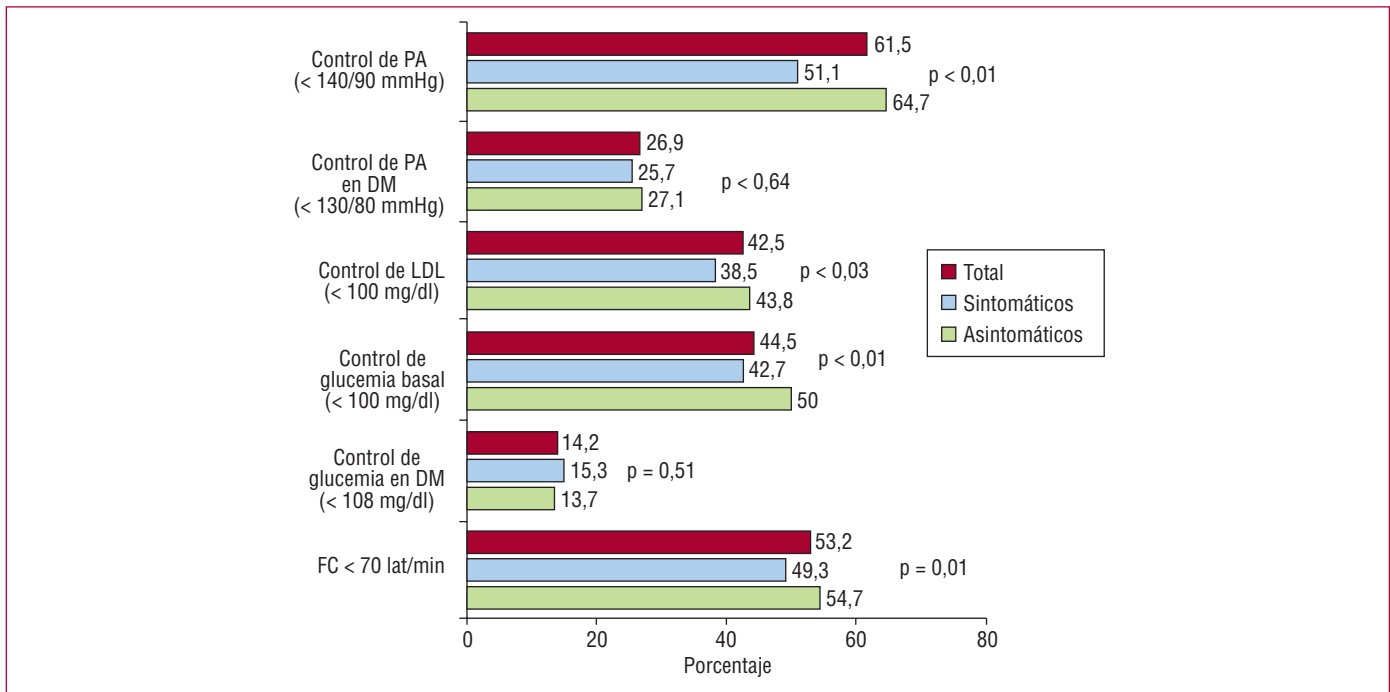


Figura 2. Grado de control de los factores de riesgo vascular en los pacientes del estudio TRECE (tomado de Bertomeu et al³⁴). DM: diabetes mellitus; FC: frecuencia cardiaca; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial. Los valores de p demuestran diferencias entre sintomáticos y asintomáticos.

HTA. Los autores utilizan en su estudio los registros de historia clínica electrónica de 38.327 pacientes diagnosticados de HTA y con alguna medición por encima de 140/90 mmHg; detectaron 68.610 eventos durante 1 año. Además, estudian el grado de cumplimiento de la medicación basándose en el número de comprimidos de fármacos suministrados en relación con los días en que tendrían que estar medicándose, aprovechando que se trata de una base de datos de la Veterans Administration y que los fármacos se dispensan de forma centralizada. Definen como porcentaje de incumplimiento el número de días para los que no tienen pastillas en relación con el número de días que habrían de estar en tratamiento. Consideran que por debajo del 20% de días sin consumo de fármaco, el grado de adherencia al tratamiento es aceptable, entre el 20 y el 60% la adherencia al tratamiento es moderada, y por encima del 60%, que la adherencia al tratamiento es mala. Finalmente, examinan los cambios en la medicación en los 14 días siguientes a la detección de una cifra elevada de presión arterial (PA), definiendo como inercia terapéutica no realizar ninguna actuación para mejorar el control de la PA en dicho periodo. El número de fármacos antihipertensivos en el momento del evento de aumento de PA es 2,4 por paciente. La tasa promedio de incumplimiento en los 12 meses previos a un evento de aumento de PA es del 21%, pero en un 42% de los eventos existía un porcentaje de incumplimiento superior al 20% (definido como problema de adherencia) y lo que llama más la atención, en un 41% de los eventos de elevación de PA con buena adherencia (incumplimiento menor del 20%), el profesional no intensificó el tratamiento (inercia terapéutica). De esta forma, en el 83% de los eventos de elevación de la PA se detectó un fenómeno de baja adherencia por parte del paciente o un fenómeno de inercia terapéutica por parte del médico. Los autores indican que en el primer supuesto, aunque haya intensificación terapéutica, esta fácilmente fracasará porque el paciente es poco adherente. En realidad, de los 68.610 eventos de elevación de la PA, sólo se realizó intensificación de la terapia en un 30% de los casos y, de estos, en un 29% se trataba de pacientes con buena adherencia, en un 32% el incumplimiento era del 20-60%, y en el 30% de los pacientes el incumplimiento era superior al 60%.

Los autores realizan un estudio multivariable para intentar detectar determinantes de mejor intensificación de la medicación que,

aunque son positivos para presiones arteriales más elevadas, no generan grandes cambios en las cifras básicas del estudio, y concluyen que la tasa de inercia terapéutica es alta, pero que se debe profundizar en el conocimiento de la adherencia a la medicación de un paciente concreto antes de pasar a la intensificación. De forma significativa, el artículo se titula: «Cuando más no significa mejor», y entre sus conclusiones se desprende que no mejorar la adherencia antes de la intensificación del tratamiento conlleva polimedicación, tratamientos inefectivos e incremento del coste. Los autores aconsejan utilizar los sistemas informáticos centralizados de control de la dispensación para detectar a los pacientes no adherentes y alertar a sus médicos de este problema.

Un segundo punto es entrenar a los proveedores sanitarios en problemas de adherencia al tratamiento, destacando el papel de la educación del paciente, y anteponer la solución de los problemas de adherencia antes de intensificar la terapia. Finalmente, hay que programar un seguimiento tras la educación conductual o la actuación farmacológica para ver si el problema está resuelto. Algunos de estos aspectos ya los discutieron ampliamente Guthrie et al³⁶ en el *British Medical Journal*, y señalaron que junto con el registro de las variables de seguimiento, por ejemplo las cifras de presión arterial de un paciente, se incluyeran también variables que informen al médico del grado de cumplimiento del paciente (adherencia) o de la falta de ajuste del tratamiento prescrito al protocolo aplicable (inercia terapéutica).

En el sistema sanitario español, donde la prescripción farmacéutica está centralizada e informatizada en un grado muy elevado, debería ser posible detectar la falta de dispensación de fármacos en relación con enfermedades crónicas, lo que ayudaría a detectar problemas de adherencia terapéutica que pudieran derivarse a grupos específicos de educación, especialmente en el tratamiento de las enfermedades crónicas.

En este ámbito, un artículo de indudable interés es el publicado muy recientemente en REC por Lázaro et al³⁷, bajo los auspicios de la Sección de Cardiología Clínica y Extrahospitalaria, sobre la inercia terapéutica en el control de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica, en el que queda muy claro el valor de colesterol que marcan las guías clínicas. Participaron 149 cardiólogos que reclutaron a

Tabla 3

Existencia de inercia terapéutica y su grado, en función de las concentraciones de cLDL y de los diferentes factores de riesgo

cLDL	Ni fumador ni diabético	Fumador o diabético sin otro FR	Dos factores: fumador, HTA o diabetes
70-99 mg/dl	No aplicable	IT, n = 73 (4,5%)	IT alta, n = 379 (23,2%)
≥ 100 mg/dl	IT, n = 609 (37,2%)	IT alta, n = 103 (6,3%)	IT muy alta, n = 472 (28,9%)

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; IT: inercia terapéutica graduada según la importancia de corregir las concentraciones de cLDL dados los factores de riesgo del paciente.

Tabla 4

Registro AVANCE. Análisis de la limitación de la calidad de vida en relación con la angina de pecho (Cuestionario de Seattle) o calidad de vida global (SF-12)

Dimensión analizada	Puntuación media	IC del 95% de la media
Cuestionario Seattle (SAQ) (0 = máxima limitación; 100 = sin limitaciones)		
Limitación física	55 ± 21	54-56
Estabilidad de la angina	67 ± 31	65-68
Frecuencia de la angina	83 ± 21	82-84
Satisfacción con el tratamiento	75 ± 16	74-76
Percepción de la enfermedad	59 ± 23	58-60
Cuestionario de Calidad de Vida SF-12 (población normal = 50 puntos)		
Componente físico	39 ± 11	38-41
Componente mental	49 ± 10	48-51

más de 1.400 pacientes, que sumaron un total de 5.226 visitas, donde analizan la inercia terapéutica. En las conclusiones, los autores destacan que en un 43% de las visitas se detectaba algún grado de inercia terapéutica. Incluso en presencia de otros factores de riesgo coronario, incluida la diabetes, la inercia terapéutica se seguía produciendo, por lo que hay un alto porcentaje de casos donde la inercia terapéutica tenía unas consecuencias más graves, como se puede observar en la tabla 3.

La inercia terapéutica estaba favorecida por un mayor tiempo desde el diagnóstico, cifras de colesterol total por debajo de 200 mg y pacientes de mayor edad. Las mujeres estaban especialmente infratratadas a pesar de un mayor riesgo total. En relación con los profesionales, la formación en congresos mejoraba la práctica clínica. Muy probablemente, estos resultados sobre el infratratamiento de los enfermos con dislipemia son extrapolables a otros factores de riesgo como la hipertensión, la diabetes o el tabaquismo y deben suponer un importante replanteamiento de la capacidad de los cardiólogos clínicos en la prevención secundaria.

ACTIVIDAD DE LA SECCIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA Y EXTRAHOSPITALARIA

Durante el año 2009 se realizó el estudio sobre inercia terapéutica, publicado en 2010 en REC, previamente comentado. A finales de 2009 se inició el estudio AVANCE (Estudio epidemiológico para evaluar el manejo de los pacientes con Angina Crónica Estable) que consistía en un estudio observacional, multicéntrico, de corte transversal, en pacientes diagnosticados de angina estable en España y la influencia de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes. Para reducir sesgos de selección, se decidió contar con un número muy elevado de investigadores repartidos por toda la geografía española, con un máximo de 2 investigadores por centro y un máximo de 5 pacientes por investigador, que se debían recoger en un periodo limitado. El estudio se cerró en enero de 2010. Participaron 415 cardiólogos que recogieron datos de más de 2.000 pacientes, superando el tamaño muestral del diseño inicial (1.800 pacientes).

Entre las conclusiones vale la pena destacar que en el 49% de los pacientes se describía un mínimo de 1 episodio de angina a la sema-

na en las 6 semanas previas a la visita, el 66% de los pacientes estaban revascularizados y de estos, más de la mitad estaban sintomáticos. El 77% de los pacientes recibían bloqueadores beta y el 97%, antiagregantes plaquetarios. Respecto a la estimación subjetiva de la gravedad de la enfermedad, los médicos la describían como menos grave de lo que los pacientes creían y la sensación de que la enfermedad limitaba sus vidas era más elevada entre los pacientes que entre los médicos. Finalmente, los cuestionarios de calidad de vida demostraban que los pacientes eran conscientes de que la angina les producía una limitación, mantenían una calidad de vida similar a la población general en las esferas de salud mental, pero estaba claramente disminuida en los ámbitos de salud física (tabla 4).

La sección concede cada año dos premios a las mejores publicaciones en REC en el campo de la cardiología clínica, que este año fueron para dos trabajos relacionados con enfermedad valvular y cirugía. El primero de ellos es el artículo de Caballero et al³⁸ sobre la importancia del sexo en pacientes sometidos a una cirugía de sustitución valvular por estenosis aórtica severa. En una revisión retrospectiva de más de 500 pacientes intervenidos de sustitución valvular aórtica, encontraron que, tal y como estaba descrito en la literatura, las mujeres tenían un porcentaje mayor de infarto preoperatorio, más episodios de bajo gasto en el postoperatorio y mayor mortalidad (el 13 frente al 7,4% en los varones; $p = 0,019$), pero cuando se corrigieron estas cifras por la comorbilidad acompañante, como la edad, la hipertensión, la hipertrofia desmesurada y una baja superficie corporal, la diferencia de mortalidad entre sexos desapareció. Los autores concluyen que aunque la mortalidad operatoria de las mujeres es elevada, cuando se ajusta por potenciales factores de confusión, el sexo femenino no se comporta como un factor independiente de mortalidad.

El segundo trabajo premiado fue el de Revilla et al³⁹ sobre la evolución de la endocarditis protésica en los casos en que se precisa cirugía urgente. Este trabajo es uno más de una serie de excelentes artículos que han publicado los cardiólogos del Hospital Universitario de Valladolid y el Hospital Clínico Universitario de Madrid (además del Hospital de la Princesa de Madrid), con base en un magnífico registro de endocarditis bacteriana, tanto en cuanto al diagnóstico como la evolución a medio y largo plazo. En esta ocasión, los autores

describen la evolución de los pacientes con endocarditis infecciosa que deben ser intervenidos durante el ingreso de forma urgente, en su mayor parte por insuficiencia cardiaca refractaria (2/3) o infección persistente (1/3). Los marcadores de peor pronóstico fueron fiebre al ingreso, infección persistente, hemocultivos persistentemente positivos y vegetaciones en el ecocardiograma. La mortalidad fue alta, pero ni el tipo de germen ni el antecedente de insuficiencia cardiaca fueron factores asociados a un peor pronóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
- Reiffel JA, Kowey PR, Myerburg R, Naccarelli GV, Packer DL, Pratt CM, et al, for the AFFECTS Scientific Advisory Committee and Investigators. Practice patterns among United States cardiologists for managing adults with atrial fibrillation (from the AFFECTS Registry). *Am J Cardiol.* 2010;105:1122-9.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al, for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357:987-99.
- Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al, for the ERATO Study Investigators. Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J.* 2008;156:527.e1-9.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al, for the ATHENA Investigators. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:668-78.
- Hohnloser SH. Nuevas perspectivas farmacológicas en pacientes con fibrilación auricular: el ensayo ATHENA. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:479-81.
- Singh D, Cingolani E, Diamond GA, Kaul S. Dronedronarone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1569-76.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al, on behalf of Task Force Members. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Aug 29 [Epub ahead of print].
- Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:828-35.
- Kulik A, Singh JP, Levin R, Avorn J, Choudhry NK. Association between statin use and the incidence of atrial fibrillation following hospitalization for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010;105:1655-60.
- Tangelder MJ, Frison L, Weaver D, Wilcox RG, Bylock A, Emanuelsson H, et al. Effect of ximelagatran on ischemic events and death in patients with atrial fibrillation after acute myocardial infarction in the efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent myocardial damage (ESTEEM) trial. *Am Heart J.* 2008;155:382-7.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al; on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010 Aug 27 [Epub ahead of print].
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159:340-7.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al, for the ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159:331-9.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:807-16.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30:540-8.
- Zwicker C, Becker M, Lepper W, Koch KC, Westenfeld R. Cardiogenic shock due to tachycardiomyopathy after heart transplantation: successful treatment with ivabradine. *Cardiology.* 2010;116:174-7.
- Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105:29-35.
- Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; for the MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial. *Am Heart J.* 2006;151:1186.e1-9.
- Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007;297:1775-83.
- Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli N, Hedgepeth CM, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;116:1647-52.
- Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, et al; MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;119:2032-9.
- Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1510-6.
- Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010;375:2161-7.
- George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
- Coca A, Cea-Calvo L, Lozano JV, Inarajab V, Fernandez-Perez C, Navarro J, et al. en representación del grupo de los investigadores del estudio RIMHA. Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en mujeres hipertensas de España. *Estudio RIMHA. Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1022-31.
- Loomba RS, Arora R. Fibrates: Where are we now? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3:91-6.
- Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J.* 2010;31:149-64.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): aprespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1173-81.
- Redfern J, Briffa T, Ellis E, Freedman SB. Choice of secondary prevention improves risk factors after acute coronary syndrome: 1-year follow-up of the CHOICE (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) randomised controlled trial. *Heart.* 2009;95:468-75.
- Kotseva K. El tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria no cumple las normas de las guías europeas: resultados de las encuestas EUROASPIRE. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1095-8.
- Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, Kim YJ, et al; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Suboptimal use of evidence-based medical therapy in patients with acute myocardial infarction from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry: prescription rate, predictors, and prognostic value. *Am Heart J.* 2010;159:1012-9.
- Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:807-11.
- Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittlidal J, Pladevall M, Kerr EA. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation.* 2008;117:2884-92.
- Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ.* 2007;335:542-4.
- Lazaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA, en nombre de los investigadores del estudio INERCIA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. *Estudio INERCIA. Rev Esp Cardiol.* 2010 [en prensa].
- Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Valencia-Serrano FM, Cabrera-Bueno F, Rodríguez-Bailón I, Sánchez-Espín G, et al. Influencia del sexo en el pronóstico peroperatorio de pacientes sometidos a sustitución valvular por estenosis aórtica severa. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:31-8.
- Revilla A, López J, Sevilla T, Villacorta E, Sarrià C, Manzano MC, et al. Pronóstico hospitalario de la endocarditis protésica tras cirugía urgente. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1388-94.