

Almanac 2013: las Revistas de las Sociedades Nacionales presentan investigaciones seleccionadas que han determinado recientes avances en la cardiología clínica

Enfermedad coronaria estable

Shahed Islam, Adam Timmis

Este artículo fue publicado en Heart 2013;0:1-6. doi:10.1136/heartjnl-2013-304593, y es reproducido y traducido con autorización

Cardiopatías coronarias en descenso

La información epidemiológica proveniente de Europa, Estados Unidos y del resto del mundo desarrollado muestra un abrupto descenso de la mortalidad por cardiopatía coronaria (CHD, por su sigla en inglés) en los últimos 40 años⁽¹⁾. La preocupación existente en cuanto a la nivelación de las tasas de mortalidad en los adultos más jóvenes⁽²⁾ ha sido en parte aliviada por los datos de Holanda, que muestran que en los hombres menores de 55 años las tasas de declinación se han vuelto a acelerar, aumentando de tan solo 16% en 1993-1999 a 46% en el período 1999-2007⁽³⁾. Se ha observado un patrón similar en las mujeres jóvenes, con tasas de declinación de 5% y 38% durante los mismos períodos de tiempo. Esto es alentador particularmente en el contexto de los datos que llegan de Dinamarca y del Reino Unido, que muestran descensos en la mortalidad, así como una abrupta caída de las tasas de incidencia normalizadas para el infarto agudo de miocardio, lo que indica que la prevención coronaria, agregada al tratamiento en agudo, han contribuido a las tendencias recientes de mortalidad^(4,5). Entre tanto, un estudio de Australia nos recuerda que el infarto de miocardio (IM) no es más que una de las varias manifestaciones de la enfermedad cardiovascular, ya que comunica que el descenso observado en las tasas de incidencia y recurrencia para los casos de CHD internados desde 2000 a 2007 también ha sido constatado para la enfermedad arterial periférica y cerebrovascular⁽⁶⁾.

No obstante ello, no todas las noticias epidemiológicas son buenas, y los datos del Reino Unido revelan que la relación perniciosa entre el nivel socioe-

conómico (NSE) y la CHD no ha mostrado ninguna tendencia a desaparecer en los últimos años, los gradientes entre los grupos más alto y más bajo de los quintiles de NSE para los ingresos hospitalarios se mantienen en esencia inalterados en todo el espectro etario⁽⁷⁾. No queda claro si esto ha contribuido al riesgo tres veces mayor de infarto agudo de miocardio asociado a óbito fetal y al riesgo nueve veces mayor asociado a pérdidas recurrentes de embarazo comunicados en un estudio alemán reciente, porque los investigadores no hicieron ningún ajuste para NSE⁽⁸⁾. Tampoco queda claro si el NSE ha contribuido a la persistencia de las diferencias étnicas de la mortalidad por CHD tanto en el estudio estadounidense como en el británico, si bien hay otros factores que también parecen ser importantes. Por ende, los hombres afroamericanos tienen una mayor exposición a los factores de riesgo de CHD que los caucásicos, y, cuando se hacen los ajustes para este factor, su susceptibilidad a la CHD deja de ser mayor, aunque las tasas de mortalidad sean el doble⁽⁹⁾. Para las mujeres afroamericanas, las tasas de incidencia y mortalidad son superiores que para sus contrapartes caucásicas. Estos hallazgos, que sugieren que la exposición a los factores de riesgo contribuyen a las diferencias étnicas en la incidencia de CHD, se reflejan hasta cierto punto en un informe reciente de la Encuesta Sanitaria en Inglaterra, en la que 13.293 caucásicos y 21.205 surasiáticos dieron su consentimiento para que se les hiciera un seguimiento de su mortalidad⁽¹⁰⁾. La inactividad física fue más frecuente en los surasiáticos en comparación a los caucásicos (47% vs 28%) y explica el exceso mayor a 20% en su mortalidad por CHD. Existe un

NIHR Biomedical Research Unit, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London Chest Hospital, London, UK

Correspondencia: Profesor Adam Timmis, NIHR Biomedical Research Unit, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London Chest Hospital, London E2 9JX, UK;

Recibido el 4 de julio de 2013

Aceptado el 13 de agosto de 2013

creciente consenso en cuanto a que el aumento de la mortalidad por CHD en la población surasiática del Reino Unido se explica casi exclusivamente por un aumento de su susceptibilidad a la enfermedad y no por un aumento en las tasas de fatalidad de los casos⁽¹¹⁾.

Diagnóstico de enfermedad coronaria estable

La reciente actualización de la guía de American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)⁽¹²⁾ destaca la importancia de individualizar los estudios de valoración con base en la probabilidad estimada de coronariopatía. En este sentido fue el espejo de una guía anterior del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) sobre el diagnóstico de dolor torácico⁽¹³⁾, pero hubo diferencias importantes en las recomendaciones para exámenes no invasivos, la nueva guía de AHA/ACC aboga por el electrocardiograma (ECG) de esfuerzo como el mejor enfoque para el diagnóstico inicial en la mayoría de los pacientes (previamente, NICE había desaconsejado el uso del ECG de ejercicio porque su rendimiento diagnóstico era relativamente malo) reservando los radio nucleótidos farmacológicos, la resonancia nuclear magnética (RNM) cardíaca o las pruebas ecocardiográficas de esfuerzo para pacientes que no pueden hacer ejercicio. Las recomendaciones para la angiografía coronaria por tomografía computada (TC) cardíaca (CTCA, por su sigla en inglés) fueron cautelosas, y se recomendó realizar angiografía invasiva con fines diagnósticos solo si los resultados de las pruebas no invasivas sugerían una alta probabilidad de una enfermedad de tres vasos severa o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda, y si el paciente estaba dispuesto a someterse a revascularización. Por lo tanto, en términos generales la actualización de la guía AHA/ACC fue menos prescriptiva que la guía anterior de NICE, quizá, en parte, porque ponía menos énfasis en la relación costo-eficacia de sus recomendaciones.

Manejo de la enfermedad coronaria estable

La guía reciente de NICE⁽¹⁴⁾ recomendaba un tratamiento inicial con un nitrato de corta acción y un betabloqueante y/o un bloqueador de los canales de calcio para el control de la angina, además de aspirina y una estatina para prevención secundaria. También se enfatizaba en las medidas vinculadas al estilo de vida. Para los pacientes con síntomas persistentes se recomendó el cateterismo cardíaco con vistas a la revascularización, quedando el tratamiento antianginoso adicional (nitratos de acción

prolongada o uno de los agentes más nuevos) indicado solamente para los pacientes que no son adecuados para la revascularización. Se recomendó además que sería mejor que el modo de revascularización (procedimientos coronarios percutáneos [PCI], por su sigla en inglés) contra la cirugía de injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC o CABG, por su sigla en inglés) fuera determinado por un grupo multidisciplinario, una recomendación que también ha sido destacada por los grupos de guías europeas⁽¹⁵⁾, teniendo en cuenta el potencial beneficio pronóstico del CABG en pacientes con enfermedad compleja de múltiples vasos y del tronco coronario izquierdo, particularmente en aquellos con diabetes⁽¹⁶⁾. Para los pacientes con síntomas controlados adecuadamente con tratamiento médico, la guía recomendaba analizar el potencial de una mejora pronóstica con CABG. A los pacientes preparados para proceder con CABG se les podría ofrecer entonces el cateterismo cardíaco diagnóstico para descartar enfermedad compleja de múltiples vasos y del tronco coronario izquierdo, los cuales han sido reportados en un reciente metaanálisis hasta en un 36% (18,5%-48,8%) de los casos de enfermedad coronaria estable seleccionados para cateterismo cardíaco⁽¹⁷⁾.

Prevención secundaria de la enfermedad coronaria estable

Hay dos informes recientes que destacan la importancia de mejorar la prevención secundaria en pacientes con coronariopatías estables. En el Registro REACH (The multinational REDuction of Atherothrombosis for Continued Health) se analizaron 20.588 pacientes sintomáticos para determinar el “buen control” de los factores de riesgo cardiovascular, definido como tres de cinco factores, a saber: presión arterial sistólica <140 mm Hg, presión arterial diastólica <90 mm Hg, glicemia en ayunas <110 mg/dl, colesterol total <200 mg/dl, y ausencia de tabaquismo⁽¹⁸⁾. Solo 59,4% tenían un buen control de los factores de riesgo al inicio, pero esto se asoció con una menor mortalidad (OR 0,89; IC 95% 0,79 a 0,99) a los 36 meses, comparado con un mal control. En la encuesta del Reino Unido, ASPIRE-2-PREVENT, 676 pacientes con CHD (25,6% mujeres) tuvieron las siguientes tasas de estos factores de riesgo mayores: tabaquismo 14,1%, obesidad 38%, inactividad física 83,3%, presión arterial $\geq 130/80$ mm de Hg, colesterol total ≥ 4 mmol/l y diabetes 17,8%, lo que llevó a los autores a concluir que hay un potencial considerable de reducción de riesgo cardiovascular en estos pacientes y mejorar así su pronóstico⁽¹⁹⁾.

Clopidogrel. La disponibilidad de clopidogrel genérico de bajo costo motivó una revisión de NICE de su relación costo/efectividad, y pasó a recomendar que ahora debería suplantar a la aspirina en ciertos grupos de alto riesgo, fundamentalmente en pacientes con enfermedad de múltiples vasos, vasculopatía periférica e IM⁽²⁰⁾. Sin embargo, el clopidogrel es metabolizado por enzimas del sistema hepático de citocromo P450 (CYP), y su actividad antiplaquetaria puede variar debido a la actividad de estas enzimas, dependiendo de variaciones genéticas comunes y también de una serie de fármacos usados habitualmente. Varios estudios han comunicado alelos que determinan pérdida de función en CYP2C19, que reducen la activación del clopidogrel⁽²¹⁾ produciendo un modesto descenso de la actividad antiplaquetaria⁽²²⁾, lo que ha sido asociado con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en algunos metaanálisis⁽²³⁾. A la inversa, los alelos que determinan una ganancia de función se han asociado con una reducción del riesgo cardiovascular entre los pacientes tratados con clopidogrel⁽²⁴⁾. Sin embargo, un metaanálisis reciente resalta la tendencia que tienen los estudios pequeños a llegar a conclusiones sesgadas en cuanto a incidencia de las variantes genéticas sobre los resultados clínicos, y en los estudios de mayor tamaño del tratamiento con clopidogrel ≥ 200 eventos no encontraron ningún efecto de los alelos que determinen pérdida de la función sobre el riesgo cardiovascular⁽²⁵⁾. A la fecha, por lo tanto, no parece haber ninguna indicación convincente para realizar pruebas genéticas para orientar el tratamiento con clopidogrel, si bien ese es un tema que sigue siendo debatido. Otro tema discutido es el de la interacción de clopidogrel con algunos medicamentos comunes, particularmente con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la amlodipina. Un metaanálisis reciente de los estudios de los IBP en pacientes tratados con clopidogrel puso de manifiesto evidencias claras de una reducción de la actividad de las plaquetas, pero si bien los resultados clínicos aparecieron como adversamente afectados por la interacción, los autores instan a ser cautelosos a la hora de hacer interpretaciones, destacando la heterogeneidad de la que adolecen los estudios retrospectivos. Al limitar el análisis a los estudios prospectivos de los IBP y clopidogrel, ya no fue posible demostrar consecuencias clínicas adversas (OR 1,13 [0,98 a 1,30])⁽²⁶⁾. Asimismo, el impacto clínico de la amlodipina sobre la capacidad de respuesta al clopidogrel sigue siendo incierto. En efecto, hay evidencia de interacción, y en un estudio de 1.258 pacientes que recibían clopidogrel, la administración de amlodipina se acompañó de una mayor reactividad de las pla-

quetas durante el tratamiento solo en aquellos pacientes en los que se veía el genotipo de pérdida de función de P450 (CYP) (249 ± 83 vs 228 ± 84 unidades de reacción de P2Y₁₂), y esto se asoció con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares (4,6% vs 0,6%)⁽²⁷⁾. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado más reciente, la función plaquetaria de 98 pacientes con coronariopatía estable que estaban recibiendo clopidogrel fue similar, independientemente del tratamiento con amlodipina⁽²⁸⁾. Actualmente, por lo tanto, no hay ninguna recomendación en la guía referente a la prescripción concomitante de estos medicamentos en los pacientes que están recibiendo clopidogrel.

Estatinas, niacina e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Los beneficios de las estatinas para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria estable están bien establecidos. Los puntos cardiovasculares duros se reducen proporcionalmente al grado de reducción de LDL-colesterol, probablemente en respuesta a la estabilización y regresión de la placa aterosclerótica. Mediante exámenes seriados de IVUS realizados recientemente en 1.039 pacientes con enfermedad coronaria estable aleatorizados a recibir rosuvastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg diariamente, se confirmó que las placas pueden sufrir regresión⁽²⁹⁾. El volumen aterosclerótico durante el período de seguimiento de dos años disminuyó un promedio de alrededor de 1% en ambos grupos, lo que es más que lo informado previamente con esquemas de menor intensidad de tratamiento con estatinas. Sin embargo, los beneficios clínicos adicionales de la niacina han sido descartados ahora inequívocamente en el ensayo AIM-HIGH, en el que se distribuyeron aleatoriamente 3.414 pacientes con enfermedad cardiovascular estable que estaban tomando estatinas, para recibir niacina (n=1.718) o placebo (n=1.696)⁽³⁰⁾. Si bien la niacina aumentó significativamente el HDL colesterol y bajó los triglicéridos, las diferencias en las variables evaluables primarias (un compuesto de eventos coronarios adversos, accidentes cerebrovasculares y revascularización) fueron despreciables, apareciendo en 16% de los pacientes de cada grupo. El ensayo fue interrumpido después de un seguimiento promedio de tres años al quedar claro que el tratamiento que eleva el HDL con niacina fue clínicamente ineficaz. Todas las esperanzas del tratamiento de elevación del HDL se depositan ahora en los inhibidores de la CETP, y pese a las inquietudes de seguridad que surgieron con el ensayo ILLUMINATE de torcetrapib⁽³¹⁾, en el que el tratamiento se asoció con un aumento de la mortalidad a pesar de haberse obtenido elevaciones importantes

de HDL, otros inhibidores de CETP están ingresando ahora a ensayos fase III. Un ensayo aleatorizado reciente con dalcetrapib en pacientes con síndromes coronarios agudos fue decepcionante, no logrando demostrar una reducción del riesgo de eventos coronarios recurrentes pese a un aumento >30% de los niveles de HDL en el grupo de tratamiento⁽³²⁾. Un ensayo de eficacia y seguridad de anacetrapib en pacientes con enfermedad coronaria estable o con un alto riesgo de contraerla fue favorable, aunque no tuviera potencia como para medir los resultados clínicos⁽³³⁾, y evacetrapib ha ingresado ahora a la escena con un estudio reciente que muestra una elevación eficaz de HDL sin los efectos adversos sobre la presión arterial observados con torcetrapib y, en menor grado, con dalcetrapib⁽³⁴⁾. Sin embargo, todavía no se sabe si alguno de estos inhibidores de CETP mejorarán los resultados clínicos.

Fármacos novedosos hipolipemiantes en la translación clínica. Aun combinadas con LDLféresis, las terapias hipolipemiantes convencionales son a menudo insuficientes para tratar, según las metas de las guías, a los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF), un trastorno autosómico dominante del metabolismo lipídico asociado con la enfermedad coronaria acelerada⁽³⁵⁾. Por ende, hay mucho interés en ciertas nuevas terapias que están actualmente en estudio, particularmente la lomitapida, un inhibidor oral de los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 y la proteína de transferencia microsómica. Un estudio fase II de lomitapida en HF homocigotas mostró una reducción de 50% del LDL-colesterol y si bien fueron frecuentes los efectos colaterales gastrointestinales, parece probable que la droga tenga un papel útil en estos pacientes homocigotos⁽³⁶⁾. Los inhibidores de PCSK9 también han producido reducciones de 50%-60% en los valores de LDL-colesterol en los estudios clínicos al agregarse a las estatinas y ezetimiba, pero a diferencia de la lomitapida, son probablemente efectivos fundamentalmente en los pacientes con HF heterocigotas porque actúan interfiriendo con los receptores de LDL que son disfuncionales o están completamente ausentes en los homocigotas^(37,38). La expectativa es que la aplicación de estos nuevos fármacos permita a la mayoría de los pacientes con HF alcanzar las concentraciones meta de LDL colesterol. Un importante componente del manejo de la HF incluye la identificación de otros miembros de la familia afectados, se ha comunicado que el tamizaje en cascada usando las pruebas genéticas es eficaz desde el punto de vista de los costos⁽³⁹⁾. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que hay trastornos poligénicos responsables de una

proporción apreciable de casos de HF⁽⁴⁰⁾, y esto limitaría la efectividad del tamizaje en cascada a los parientes de los casos positivos para mutaciones (monogénicas). En otros pacientes con niveles de colesterol congruentes con un genotipo de HF, las estrategias más convencionales de atención primaria deberían seguir siendo la herramienta de elección de tamizaje⁽⁴¹⁾, por lo menos por el momento.

Revascularización en la coronaropatía estable

Intervención coronaria percutánea. El ensayo COURAGE fue un importante elemento de cambio al mostrar que la colocación de prótesis coronarias en pacientes con angina estable no mejoró los resultados cardiovasculares comparado con la terapia médica óptima (TMO), en tanto que los beneficios sobre la calidad de vida fueron de corta duración^(42,43). Actualmente hay un metaanálisis que compara la terapia médica contemporánea y PCI en ocho ensayos aleatorizados en los que participaron 7.229 pacientes con CHD estable⁽⁴⁴⁾. Aquí también los resultados cardiovasculares entre los grupos fueron similares durante el seguimiento que se extendió en un promedio de 4,3 años sin ningún beneficio clínicamente significativo para PCI, riesgos de muerte (8,9% vs 9,1%) e IM no fatal (8,9% vs 8,1%), siendo casi idénticos a la terapia médica, en tanto que las diferencias en la revascularización no planificada (21,4% vs 30,7%) y angina persistente (29% vs 33%) fueron pequeños e insignificantes. La información apoya las recomendaciones de la guía reciente para el tratamiento de angina estable (ver arriba), y han sido utilizados para cuestionar a los clínicos que siguen planteando la conveniencia de PCI a los pacientes que no recibieron TMO⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, el ensayo FAME-II apoya en cierta medida el enfoque de intervención temprana en una comparación aleatorizada de TMO y PCI usando prótesis liberadoras de fármacos guiadas según la reserva de flujo fraccional (RFF) ⁽⁴⁶⁾. El estudio fue interrumpido 17 meses antes de lo planificado porque la variable evaluable compuesta (mortalidad por todas las causas, IM no fatal, revascularización urgente) apareció en 4,3% del grupo PCI comparado con 12,7% del grupo no sometido a PCI (TMO). El alivio de la angina también fue más efectivo en el grupo de PCI. Los procedimientos PCI guiados por RFF ya se han transformado en una estrategia recomendada en la enfermedad coronaria estable, pero hay autores que opinan que esto es prematuro⁽⁴⁷⁾. De hecho, la diferencia de tratamiento en FAME-II fue impulsada únicamente por una reducción en

una revascularización urgente (49 en el grupo de TMO solo; 7 en el grupo de RFF-PCI (HR=0,13, IC 95% 0,06 a 0,30), mientras que las 33 muertes e IM no fatales se distribuyeron de una manera bastante pareja entre los grupos. Además, la mayoría de los pacientes sometidos a revascularización “urgente” carecían de elementos objetivos de isquemia de alto riesgo o elevaciones umbral de biomarcadores, planteando preocupaciones sobre la selección sesgada de los pacientes para el manejo invasivo durante el seguimiento. Sin embargo, el argumento a favor del manejo intervencionista como estrategia inicial en la angina estable ha sido fortalecido indudablemente por FAME-II, pero las respuestas finales al debate tal vez tengan que esperar hasta que se disponga de los resultados del Estudio Internacional ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches en curso; ClinicalTrials.gov número NCT 01471522), que compara los efectos de revascularización (PCI o CABG) combinado con TMO, con TMO solo sobre la muerte cardiovascular, o IM en los pacientes con CAD estable, y evidencia objetiva de isquemia miocárdica.

Cirugía de derivación coronaria. Las guías estadounidenses actualizadas⁽⁴⁸⁾ han respaldado la recomendación de NICE de un enfoque de equipo multidisciplinario para adoptar decisiones de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria compleja, alentando la aplicación de SYNTAX y otros sistemas de puntuación para llegar a una decisión apropiada⁽⁴⁹⁾. El potencial que tiene CABG comparado con PCI de mejorar el pronóstico en pacientes con CHD del tronco de la coronaria izquierda y de múltiples vasos está apoyado por estudios de cohorte recientes^(50,51); actualmente se dispone de datos de un seguimiento de cinco años de SYNTAX en el que los eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) fueron 26,9% en el grupo de CABG y 37,3% en el grupo de PCI, en gran medida impulsado por tasas más bajas de IM no fatal y la repetición de la revascularización para CABG, sin una diferencia importante en la mortalidad por todas las causas y el accidente cerebrovascular comparado con PCI⁽⁵²⁾. Los beneficios de CABG fueron particularmente evidentes en pacientes con puntuaciones intermedias y altas de SYNTAX, no habiendo una diferencia significativa en los resultados entre las estrategias de revascularización para pacientes con puntuaciones bajas de SYNTAX. Todas las preguntas sobre la estrategia preferida de revascularización en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria de múltiples vasos han sido respondidas por el ENSAYO FREEDOM, que distribuyó aleatoriamente a 1.900 pacientes bajo TMO, ya sea

a PCI con prótesis liberadoras de fármacos o CABG⁽⁵³⁾. Después de un seguimiento con una mediana de 3,8 años, el resultado primario, un compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal, ocurrió en 26,6% del grupo de PCI y en 18,7% del grupo de CABG. Los autores concluyeron que CABG es superior a PCI en pacientes con diabetes y enfermedad de múltiples vasos. Hay menos certeza sobre la estrategia de revascularización preferida en la enfermedad del tronco coronario izquierdo; los investigadores de SYNTAX comunican resultados similares para PCI y CABG, un hallazgo congruente con otros estudios contemporáneos que identifican la colocación de prótesis como una estrategia razonable en casos correctamente seleccionados, aun cuando la necesidad de repetir la revascularización es casi invariablemente más elevada comparado con CABG^(54,55).

En los últimos tiempos la técnica quirúrgica ha estado bajo la lupa. Las inquietudes sobre los posibles efectos adversos de la extracción de vena safena abierta comparado con la extracción por vía endoscópica se han basado fundamentalmente en un estudio de cohorte no aleatorizado de 1.817 pacientes en quienes se observaron tasas de falla del injerto venoso al año de 47% vs 38%, y las tasas de muerte, infarto de miocardio o revascularización a los tres años de 20,2% vs 17,4% en la extracción de vena safena abierta comparado con la extracción por vía endoscópica⁽⁵⁶⁾. Esto llevó a NICE a recomendar cautela en el uso de la técnica endoscópica⁽⁵⁷⁾, pero esas inquietudes ahora han sido apaciguadas por los resultados de dos grandes estudios de cohorte. En un estudio realizado en Estados Unidos de 235.394 pacientes de Medicare con CABG de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS), las tasas de mortalidad de la base de datos nacional fueron similares independientemente de la técnica de extracción, mientras que las tasas de complicaciones del lugar de la extracción fueron más bajas para la técnica endoscópica⁽⁵⁸⁾. Un estudio hecho en el Reino Unido con 4.702 pacientes con CABG describe hallazgos similares sin diferencias en la mortalidad intrahospitalaria (0,9% vs 1,1%, p=0,71) o mortalidad a medio plazo (HR 1,04; IC 95% 0,65 a 1,66) para la extracción endoscópica comparado con la extracción a vena abierta⁽⁵⁹⁾.

También se han estado estudiando los beneficios relativos de CABG con bomba y sin bomba. Cada uno tiene sus proponentes^(60,61), pero los resultados de los ensayos aleatorizados no lograron mostrar una ventaja clara de CABG sin bomba. Los resultados a tres años del ensayo Best Bypass Surgery no muestran una diferencia significativa en el re-

sultado compuesto primario de MACCE comparado con CABG con bomba, excepto por una tendencia hacia una mayor mortalidad⁽⁶²⁾. Esto puede reflejar, por lo menos, diferencias en las tasas de permeabilidad del injerto a favor de los procedimientos con bomba; el ensayo ROOBY informa tasas de 91,4% vs 85,8% para los injertos arteriales y 80,4% vs 72,7% para los injertos de safena en los pacientes con bomba comparado con los pacientes sin bomba⁽⁶³⁾.

Ha sido particularmente decepcionante la incapacidad de la cirugía sin bomba para reducir el daño cerebral, pero la comparación aleatorizada que coquetea la circulación extracorpórea mínima (MECC, por su sigla en inglés) con la convencional (CECC) en 64 pacientes sometidos a CABG ha sido más promisorio⁽⁶⁴⁾. MECC se acompañó de un mejor transporte cerebral de oxígeno durante la cirugía y el desempeño neurocognitivo a los tres meses fue mejor que con CECC.

Preacondicionamiento isquémico remoto para el tratamiento de la enfermedad coronaria estable

Sus proponentes ven el preacondicionamiento isquémico remoto (RIPC) como un medio útil y económico de mejorar los resultados en toda una serie de trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, deben estar frustrados porque la técnica no ha logrado incorporarse a la práctica clínica debido a informes contradictorios con respecto a su eficacia y una incertidumbre en cuanto a la mecánica, todo lo cual se combina para minar la confianza clínica en cuanto a la utilidad de RIPC. Algunos ensayos aleatorizados recientes han sido favorables, habiéndose comunicado una protección contra la nefropatía inducida por el contraste durante el cateterismo cardíaco⁽⁶⁵⁾ y reducción de la lesión miocárdica durante la cirugía cardíaca valvular⁽⁶⁶⁾. Tal vez el más favorable haya sido un ensayo de aleatorización de RIPC prehospitalaria en 333 pacientes con STEMI sometidos a PCI primaria⁽⁶⁷⁾. El grupo con RIPC mostró una mejora significativa en el índice de rescate miocárdico comparado con el grupo sin RIPC (0,75 vs 0,55), si bien el ensayo no tenía el poder estadístico necesario para los eventos coronarios. Contra esto se debe mencionar un ensayo negativo de RIPC en un grupo de pacientes sometidos a CABG⁽⁶⁸⁾, pero es improbable que esta sea la última palabra. Un metaanálisis de nueve estudios que incluyeron a 704 pacientes ha concluido que RIPC reduce significativamente la liberación de troponina durante el procedimiento CABG⁽⁶⁹⁾. Entre los estudios mecanicistas de interés se incluye un estudio cruzado en pacientes con coronariopatía estable en el que RIPC redu-

jo la activación de las plaquetas durante las pruebas de ejercicio sin proteger contra los cambios isquémicos del ECG⁽⁷⁰⁾. En otro estudio del flujo de sangre del antebrazo usando pletismografía venosa en voluntarios sanos, se observó que RIPC protegía contra la alteración de la función vasomotora dependiente del endotelio inducida por la isquemia⁽⁷¹⁾. No obstante ello, esta protección no se vio afectada por la infusión de un antagonista de los receptores de bradiquinina B2, llevando a los autores a concluir que la bradiquinina no es un mediador de RIPC.

Biomarcadores pronósticos en la CHD estable

Biomarcadores circulantes. Nunca antes ha sido tan alto el interés por los biomarcadores cardiovasculares circulantes y por ende se han elaborado documentos metodológicos para alertar a los investigadores de las normas que es preciso respetar para poder evaluar bien su utilidad pronóstica^(72,73). Sin embargo, una revisión sistemática de 83 estudios de CRP fue crítica en cuanto a su calidad general y concluyó que “dados los múltiples tipos de sesgo de comunicación y publicación, la magnitud de cualquier asociación independiente entre CRP y el pronóstico entre los pacientes con enfermedad coronaria estable es suficientemente incierta como para que no se puedan hacer recomendaciones para la práctica clínica”⁽⁷⁴⁾. Los mismos autores fueron igualmente críticos de los 19 estudios sobre BNP en pacientes con coronariopatía estable, sosteniendo que en general no se disponía de medidas clínicamente útiles de predicción y discriminación, y concluían que no queda clara la fortaleza no sesgada de la asociación de BNP con el pronóstico de la enfermedad coronaria estable⁽⁷⁵⁾. La existencia de ensayos de alta sensibilidad ha renovado el interés por las troponinas como marcadores de riesgo en la enfermedad coronaria estable. Según el Estudio Heart and Soul realizado en Estados Unidos con 984 pacientes, cada duplicación en el nivel de hs-cTnT se asocia con una tasa 37% más alta de eventos cardiovasculares⁽⁷⁶⁾. Mientras tanto, los investigadores de PEACE han comunicado que en 3.623 pacientes con coronariopatía estable, hs-cTnT está asociada independientemente con muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca (HR 1,88 [1,33 a 2,66; p < 0,001]), siendo más débil la asociación con el IM no fatal (1,03 a 2,01; p = 0,031)⁽⁷⁷⁾. La evidencia de CTCA sugiere que una ruptura clínicamente silente de la placa no calcificada con microembolización ulterior es un mecanismo fisiopatológico probable de la elevación de la troponina⁽⁷⁸⁾, pero es demasiado temprano para saber si tendrá un papel en la clínica para la valoración del pronóstico de la enfer-

medad coronaria estable. Lo mismo se aplica a la porción de la región media de la pro adrenomedulina y otros biomarcadores que se están estudiando actualmente⁽⁷⁹⁾.

Biomarcadores vasculares. El espesor de la íntima media de la carótida (cIMT) está bien establecido como predictor de los eventos cardiovasculares en la población general y, en menor grado, en pacientes con coronariopatía estable⁽⁸⁰⁾. Su valor predictivo puede verse mejorado si además se considera la extensión de la placa carotídea que permite derivar la “puntuación de la carga total”; investigadores chinos demostraron que mejora la predicción de las variables evaluables del riesgo cardiovascular a cinco años con cIMT solo⁽⁸¹⁾. Ciertamente, el valor de cIMT solo para predicción del riesgo cardiovascular en la población general está bajo cuestionamiento luego de un gran metaanálisis de datos a nivel de participantes en 45.828 individuos en los que cIMT no agregó prácticamente nada a la puntuación de riesgo de Framingham⁽⁸²⁾. Otro metaanálisis de los datos a nivel de los participantes, que incluía a 36.984 individuos seguidos durante un promedio de siete años, ha planteado más interrogantes⁽⁸³⁾. Los investigadores no mostraron ninguna asociación entre la progresión de cIMT y el riesgo de eventos cardiovasculares, cuestionando la validez de usar los cambios en cIMT como variable evaluable sustituta en los ensayos del riesgo cardiovascular.

Calcio y hormona paratiroidea. Hay estudios que sugieren que los individuos que consumen suplementos de calcio pueden tener un aumento del riesgo de infarto de miocardio^(84,85); eso ha estimulado el interés en la calcemia y su relación con los eventos cardiovasculares en los pacientes con CHD. Un estudio reciente ha confirmado que la vitamina D, la hormona paratiroidea y el calcio muestran una asociación con los factores de riesgo cardiovascular en los adolescentes estadounidenses⁽⁸⁶⁾, y a la fecha tenemos datos en 1.017 pacientes con coronariopatía estable, seguidos durante una mediana de 8,1 años, que sugieren que los niveles elevados de calcio (pero no así los de fosfatos) pueden asociarse con la mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas (HR 2,39 a 4,66⁽⁸⁷⁾). No queda claro cuál es el mecanismo de esta asociación, pero la demostración en la misma cohorte de una asociación similar entre una hormona paratiroidea elevada y la mortalidad cardiovascular puede implicar la movilización de calcio del hueso como parte del mecanismo de acción⁽⁸⁸⁾.

Colaboradores: SI y AT contribuyeron por igual a la preparación y redacción de este artículo de revisión.

Conflicto de intereses: ninguno.

Bibliografía

1. **Nabel EG, Braunwald E.** A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366:54-63.
2. **Briffa T, Nedkoff L, Peeters A, et al.** Discordant age and sex-specific trends in the incidence of a first coronary heart disease event in Western Australia from 1996 to 2007. *Heart* 2011;97:400-4.
3. **Vaartjes I, O'Flaherty M, Grobbee DE, et al.** Coronary heart disease mortality trends in the Netherlands 1972-2007. *Heart* 2011;97:569-73.
4. **Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al.** 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e356.
5. **Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al.** Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012;344:d8059.
6. **Nedkoff L, Briffa TG, Knuiman M, et al.** Temporal trends in the incidence and recurrence of hospitalised atherothrombotic disease in an Australian population, 2000-07: data linkage study. *Heart* 2012;98:1449-56.
7. **Pearson-Stuttard J, Bajekal M, Scholes S, et al.** Recent UK Trends in the unequal burden of coronary heart disease. *Heart* 2012;98:1573-82.
8. **Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, et al.** Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2011;97:49-54.
9. **Safford MM, Brown TM, Muntner PM, et al.** Association of race and sex with risk of incident acute coronary heart disease events. *JAMA* 2012;308:1768-74.
10. **Williams ED, Stamatakis E, Chandola T, et al.** Physical activity behaviour and coronary heart disease mortality among South Asian people in the UK: an observational longitudinal study. *Heart* 2011;97:655-9.
11. **Zaman MJ, Bhopal RS.** New answers to three questions on the epidemic of coronary mortality in south Asians: incidence or case fatality? Biology or environment? Will the next generation be affected? *Heart* 2013;99:154-8.
12. **Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography**

- and Interventions; Society of Thoracic Surgeons.** ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164.
13. **Cooper A, Timmis A, Skinner J.** Guideline Development Group. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c1118.
 14. Management of stable angina: summary of NICE guidance. Henderson RA, O'Flynn N; Guideline Development Group. *Heart* 2012;98:500-7.
 15. **Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, et al.** The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Heart* 2011;97:445-6.
 16. **Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al.** Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
 17. **D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, et al.** Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart* 2012;98:914-9.
 18. **Cacoub PP, Zeymer U, Limbourg T, et al.** Effects of adherence to guidelines for the control of major cardiovascular risk factors on outcomes in the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Europe. *Heart* 2011;97:660-7.
 19. **Kotseva K, Jennings CS, Turner EL, et al.** A survey of lifestyle, risk factor management and cardio-protective medication in patients with coronary heart disease and people at high risk of developing cardiovascular disease in the UK. *Heart* 2012;98:865-71.
 20. **Stewart K, Walters M, Dawson J.** Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (NICE technology appraisal guidance 90). *Heart* 2011;97:585-6.
 21. **Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al.** Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354e62.
 22. **Bouman HJ, Harmsze AM, van Werkum JW, et al.** Variability in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19*2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting. *Heart* 2011;97:1239-44.
 23. **Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al.** Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134e43.
 24. **Zabalza M, Subirana I, Sala J, et al.** Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart* 2012;98:100-8.
 25. **Holmes MV, Perel P, Shah T, et al.** CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2704-14.
 26. **Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, et al.** Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013;99:520-7.
 27. **Park KW, Kang J, Park JJ, et al.** Amlodipine, clopidogrel and CYP3A5 genetic variability: effects on platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2012;98:1366-72.
 28. **Li AY, Ng FH, Chan FK, et al.** Effect of amlodipine on platelet inhibition by clopidogrel in patients with ischaemic heart disease: a randomised, controlled trial. *Heart* 2013;99:468-73.
 29. **Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al.** Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
 30. **The AIM-HIGH Investigators.** Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
 31. **Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al.** Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
 32. **Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al.** Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
 33. **Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al.** Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-15.
 34. **Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al.** Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:2099-109.
 35. **Neeffjes LA, Ten Kate GJ, Rossi A, et al.** CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2011;97:1151-7.

36. **Cuchel M, Meagher EA, du Toit, et al.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6.
37. **Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al.** Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36.
38. **Raal F, Scott R, Somaratne R, et al.** Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17.
39. **Nherera L, Marks D, Minhas R, et al.** Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011;97:1175-81.
40. **Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al.** Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381:1293-301.
41. **Gray J, Jaiyeola A, Whiting M, et al.** Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre. *Heart* 2008;94:754-8.
42. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
43. **Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al.** Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677-87.
44. **Stergiopoulos K, Brown DL.** Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-19.
45. **Borden WB, Redberg RF, Mushlin AI, et al.** Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305:1882-9.
46. **De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al.** FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
47. **Boden WE.** COURAGE 5 years on: the message grows stronger. *Heart* 2012;98:1757-60.
48. **Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al.** American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123-210.
49. **Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW.** Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1902-13.
50. **Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, et al.** Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:727-34.
51. **Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al.** Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-76.
52. **Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al.** Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
53. **Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al.** FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
54. **Chieffo A, Meliga E, Latib A, et al.** Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:718-27.
55. **Chang K, Koh YS, Jeong SH, et al.** Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary bifurcation disease in the drug-eluting stent era. *Heart* 2012; 98:799-805.
56. **Lopes RD, Halley GE, Allen KB, et al.** Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:235-44.
57. **Barnard JB, Keenan DJ.** National Institute for Health and Clinical Excellence. Endoscopic saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafts: NICE guidance. *Heart* 2011;97:327-9.

58. **Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, et al.** Association between endoscopic vs open vein-graft harvesting and mortality, wound complications, and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery. *JAMA* 2012;308:475-84.
59. **Grant SW, Grayson AD, Zacharias J, et al.** What is the impact of endoscopic vein harvesting on clinical outcomes following coronary artery bypass graft surgery? *Heart* 2012;98:60-4.
60. **Pepper JR.** NICE guidance for off-pump CABG: keep the pump primed. *Heart* 2011;97:1728-30.
61. **Falk V, Taggart DP.** NICE guidance for off-pump CABG: turn off the pump. *Heart* 2011;97:1731-3.
62. **Møller CH, Perko MJ, Lund JT, et al.** Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery trial. *Heart* 2011;97:907-13.
63. **Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, et al.** Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012;125:2827-35.
64. **Anastasiadis K, Argiriadou H, Kosmidis MH, et al.** Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study. *Heart* 2011;97:1082-8.
65. **Er F, Nia AM, Dopp H, et al.** Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 2012;126:296-303.
66. **Xie JJ, Liao XL, Chen WG, et al.** Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing heart valve surgery: randomised controlled trial. *Heart* 2012;98:384-8.
67. **Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al.** Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727-34.
68. **Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, et al.** Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation* 2010;122(11 Suppl):S53-9.
69. **D'Ascenzo F, Cavallero E, Moretti C, et al.** Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart* 2012;98:1267-71.
70. **Battipaglia I, Scalone G, Milo M, et al.** Upper arm intermittent ischaemia reduces exercise-related increase of platelet reactivity in patients with obstructive coronary artery disease. *Heart* 2011;97:1298-303.
71. **Pedersen CM, Schmidt MR, Barnes G, et al.** Bradykinin does not mediate remote ischaemic preconditioning or ischaemia-reperfusion injury in vivo in man. *Heart* 2011;97:1857-61.
72. **Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al.** Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart* 2012;98:683-90.
73. **Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, et al.** Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 2012;98:691-8.
74. **Hemingway H, Philipson P, Chen R, et al.** Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7: e1000286.
75. **Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, et al.** Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;98:615-22.
76. **Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, et al.** High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the heart and soul study. *JAMA Intern Med* 2013;173:763-9.
77. **Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al.** Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240-9.
78. **Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al.** Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011;97:823-31.
79. **Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al.** Influence of age on the prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in the general population. *Heart* 2012;98:1348-53.
80. **Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al.** Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22:62-72.
81. **Xie W, Liang L, Zhao L, et al.** Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326-31.
82. **Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al.** Common carotid intima-media thickness measure-

- ments in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796-803.
83. **Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al.** Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-62.
84. **Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al.** Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341: c3691.
85. **Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al.** Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920-5.
86. **Williams DM, Fraser A, Lawlor DA.** Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart* 2011;97:315-20.
87. **Grandi NC, Brenner H, Hahmann H, et al.** Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart* 2012;98: 926-33.
88. **Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, et al.** Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Heart* 2011;97:1215-21.