

Lo mejor del Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología 2014

Dras. Agustina Bonino¹, Fabiana Narbondo²

El ESC Congress 2014 ha batido récords tanto en relación al número de asistentes (30.000 cardiólogos) como de presentaciones científicas. En las sesiones Hot Line se han presentado resultados de los últimos ensayos clínicos realizados no solo en Europa sino también en Estados Unidos. En total, el congreso ha contado con 27 presentaciones clínicas en estas sesiones, 15 actualizaciones de ensayos clínicos, 19 estudios de registro, cuatro nuevas directrices y 4.597 resúmenes. Así, el ESC Congress 2014 será recordado como uno de los más grandes y emocionantes en la historia de la European Society of Cardiology (ESC) ⁽¹⁾. Lo que sigue es un breve resumen de algunos de los trabajos destacados. Debemos tener en cuenta que sus resultados se revisarán en los próximos meses pudiendo significar futuros cambios en las guías de práctica clínica.

- 1) PARADIGM HF: Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure. Presentado por el Dr. Milton Packer. Nueva York, Estados Unidos.
- 2) X-veRT: Explore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in subjects with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion. Presentado por el Dr. Riccardo Cappato. Milán, Italia.
- 3) Risk of Ischaemic Stroke According to Pattern of Atrial Fibrillation: Analysis of 6563 Aspirin-Treated Patients in ACTIVE-A and AVERROES. Presentado por el Dr. Thomas Vanassche. Lovaina, Bélgica.
- 4) CvLPRIT: Complete versus Lesion only PRimary PCI Trial. Presentado por el Dr. Anthony Gershlick. Leicester, Inglaterra.
- 5) FAME 2: Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. Presentado por el Dr. Bernard De Bruyne. Aalst, Bélgica.
- 6) ODYSSEY LONG TERM: Seguridad a largo plazo, tolerabilidad y eficacia de alirocumab versus placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Presentado por la Dra. Jennifer Robinson. Iowa, Estados Unidos.

Los datos fueron obtenidos en parte de las presentaciones verbales o de revistas científicas en formato electrónico dado que algunos de los ensayos no se han publicado aún en su versión final.

1. Editora Adjunta, Revista Uruguaya de Cardiología.

2. Pasante, Consejo Editorial, Revista Uruguaya de Cardiología

PARADIGM HF: Prospective comparison of ARNI (Angiotensin–Neprilysin Inhibitors) with ACEI (Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors) to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

Este es uno de los trabajos más comentados del congreso, publicado de forma simultánea en *The New England Journal of Medicine*. Ha demostrado la eficacia de un nuevo fármaco para insuficiencia cardíaca (IC) y supone un gran avance en el manejo de esta entidad.

Se trata de un ensayo doble ciego que comparó el inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisin (LCZ696) con enalapril en pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida⁽²⁾.

El LCZ696 fue diseñado para minimizar el riesgo de angioedema severo, combinando el bloqueador del receptor de angiotensina (valsartán) y el inhibidor de neprilisin (sacubitril). La inhibición de la neprilisin aumenta los niveles de péptidos natriuréticos, bradiquinina y adrenomedulina, resultando así en natriuresis y vasodilatación^(2,3).

El estudio consistió en tres fases: el período de cribado (simple ciego), con una primera fase durante la cual todos los pacientes recibieron enalapril, seguida por una segunda fase en la cual todos recibieron LCZ696. Estos períodos se realizaron de modo de asegurar un perfil de efectos secundarios aceptable de los fármacos en sus dosis diana. Por último, se llevó a cabo el tratamiento doble ciego (enalapril versus LCZ696)⁽²⁾.

Los pacientes que no mostraron efectos adversos inaceptables se asignaron de forma aleatoria en una relación 1:1 a recibir LCZ696 (200 mg dos veces al día) o enalapril (10 mg dos veces al día), junto a la terapia recomendada (betabloqueantes 93%, antagonistas de los mineralocorticoides 54%, digital 29%). Se aleatorizaron un total de 8.442 pacientes, siendo los criterios de inclusión: mayores de 18 años, clase funcional II-IV, FEVI \leq 40%, y péptido natriurético tipo B (BNP) de por lo menos 150 pg/ml (o un nivel de N-terminal pro-BNP [NT-proBNP] \geq 600 pg/ml) o, en pacientes hospitalizados por IC en los 12 meses anteriores, un BNP de por lo menos 100 pg/ml (o un proBNP NT \geq 400 pg/ml)⁽²⁾.

El objetivo primario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC, y los objetivos secundarios: el tiempo hasta la muerte por cualquier causa, el cambio desde el inicio hasta ocho meses en la puntuación del cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ) 25 (escala de 0 a 100, puntuaciones más altas indican un menor número de síntomas y limitaciones físicas asociadas a IC), el tiempo a una nueva aparición de

fibrilación auricular (FA), y el tiempo a la primera aparición de insuficiencia renal (IR)^(2,3).

El estudio fue finalizado antes de tiempo, de acuerdo a las normas preespecificadas, tras un seguimiento de 27 meses, ya que se superó el límite marcado con un beneficio abrumador con el LCZ696. En el momento del cierre del estudio, se había dado el objetivo primario en 21,8% de los pacientes en el grupo del LCZ696 y en 26,5% del grupo enalapril (hazard ratio [HR] en el grupo LCZ696, 0,80; intervalo de confianza [CI] 95%: 0,73-0,87; $p < 0,001$). Se registró un 17,0% de muertes bajo tratamiento con LCZ696 y 19,8% con enalapril (HR para muerte por cualquier causa, 0,84; CI 95%: 0,76-0,93; $p < 0,001$); de estos pacientes, 13,3% y 16,5%, respectivamente, fueron muertes por causas cardiovasculares (HR 0,80; CI 95%: 0,71-0,89; $p < 0,001$). De los pacientes que recibieron LCZ696, 12,8% fueron hospitalizados por IC, en comparación con 15,6% de los que recibieron enalapril (HR 0,79; CI 95%: 0,71-0,89, $p < 0,001$)⁽²⁾.

El cambio medio desde el inicio hasta el mes 8 en la puntuación KCCQ era una reducción de 2,99 puntos en el grupo LCZ696 y una reducción de 4,63 puntos en el grupo de enalapril (diferencia entre grupos, 1,64 puntos, CI 95%: 0,63-2,65, $p = 0,001$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la FA de nueva aparición y el desarrollo de IR. El grupo LCZ696 tuvo más proporción de pacientes con hipotensión y angioedema no serio, pero menor proporción de IR, hiperpotasemia y tos que el grupo enalapril^(2,3).

En conclusión, LCZ696 fue superior a enalapril en la reducción del riesgo de muerte y hospitalización por IC, con una buena tolerancia. El fármaco fue también superior en la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa y de los síntomas y limitaciones físicas por IC. La magnitud de estas ventajas fue altamente significativa y clínicamente importante, ya que el fármaco se comparó con una dosis de enalapril que ha demostrado reducir la mortalidad en comparación con placebo^(2,4,5). En un estudio anterior, omapatrilat, que inhibe la enzima convertidora de angiotensina, neprilisin, y aminopeptidasa P, no demostró ser mejor a enalapril en el tratamiento de IC^(3,6). Sin embargo, en dicho estudio, el fármaco se administró una vez al día (según su indicación en pacientes con hipertensión). Esta experiencia permitió prescribir LCZ696 dos veces al día en el estudio PARADIGM-HF, a pesar de su eficacia en monodosis en pacientes con hiperten-

sión⁽³⁾. La inhibición del bloqueador del receptor de angiotensina/neprilisina combinado podría representar un cambio importante en el tratamiento de pacientes con IC. Los hallazgos de este ensayo “son extremadamente poderosos y convincentes, y están destinados a cambiar el tratamiento de los pacientes con IC crónica en los próximos años”. “La magnitud del beneficio de LCZ696 sobre enalapril en la mortalidad cardiovascular fue al menos tan significativa como el de enalapril sobre placebo durante el tratamiento a largo plazo”, informó el Dr. Packer, uno de los autores del estudio⁽⁷⁾.

X-VerT: Explore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in subjects with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion

Se trata del primer ensayo prospectivo aleatorizado de uno de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FA que serán sometidos a cardioversión electiva⁽⁸⁾. Se publicó online en el *European Heart Journal* de forma simultánea a su presentación en el congreso. Algunos análisis post hoc recientes han demostrado una eficacia y seguridad de rivaroxabán, dabigatrán y apixabán similares a los antagonistas de la vitamina K (AVK) cuando el período de tratamiento precordioversión era prolongado⁽⁹⁻¹²⁾.

X-VerT es un ensayo multinacional (141 centros, 16 países), abierto, que incluyó a 1.504 pacientes con FA no valvular hemodinámicamente estable de más de 48 horas de duración o de inicio incierto, programados para cardioversión. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a recibir rivaroxabán (20 mg una vez al día, o 15 mg en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min) o terapia habitual (AVK) en una relación 2:1. Se utilizaron dos estrategias: cardioversión temprana con tratamiento de anticoagulación precordioversión de uno a cinco días (protocolo recomendado si existe un adecuado nivel de anticoagulación o disponibilidad de ecocardiograma transesofágico inmediato), y un enfoque alternativo, cardioversión retrasada, en la que los pacientes recibían tratamiento durante 21 a 56 días previos. Todos recibieron tratamiento durante seis semanas poscardioversión^(8,13,14). Los criterios de exclusión fueron: accidente cerebrovascular (ACV) discapacitante grave en los tres meses anteriores, y cualquier ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) hasta dos semanas o tres días, respectivamente, previo a la aleatorización; estenosis valvular mitral significativa, prótesis valvulares, trombo intracavitario, sangrado activo o alto riesgo de sangrado, aclaramiento de creatinina < 30 mL/min y uso de fármacos concomitantes (ácido

Más allá de los beneficios demostrados, surgen algunas preguntas: ¿Los pacientes de los ensayos reflejan adecuadamente los de la práctica clínica?, ¿el beneficio podría estar relacionado mayormente a la inhibición del sistema renina-angiotensina y no a LCZ696 per se?, ¿es suficiente un único estudio para cambiar las recomendaciones de las guías? Estas preguntas se irán contestando en los próximos años, y posiblemente sean necesarios más estudios para definir su utilización definitiva en IC.

acetilsalicílico [AAS] > 100 mg/día, doble terapia antiplaquetaria, inhibidores de CYP3A4 y P-gp)^(8,13).

El objetivo primario de eficacia fue la combinación de todos los eventos adjudicados clasificados como ACV o AIT, embolia periférica, infarto de miocardio (IAM) y muerte cardiovascular. Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron mortalidad por todas las causas, un compuesto de ACV, AIT, embolia periférica, IAM y mortalidad por todas las causas, y los componentes individuales del objetivo primario de eficacia^(8,13).

El objetivo primario de seguridad fue la hemorragia mayor, y el secundario todos los eventos hemorrágicos^(8,13).

La edad media fue de 65 años, 27% mujeres, 7,7% presentaron ACV/AIT o embolia sistémica previa, 20% diabéticos, puntuación de CHADS2 media de 1,4. En el grupo cardioversión retrasada, el tiempo medio a la cardioversión fue de 25 días en el grupo rivaroxabán frente a 34 días en el grupo AVK ($p < 0,001$)⁽⁸⁾.

El objetivo primario de eficacia se produjo en 0,51% del grupo de rivaroxabán frente a 1,02% del grupo AVK (CI 95%: 0,15-1,73, $p =$ no significativo [NS]). Se registraron dos ACV en cada grupo, una embolia sistémica en el grupo AVK, un IAM en cada rama de tratamiento y seis muertes cardiovasculares (cuatro para rivaroxabán y dos para AVK). En la estrategia cardioversión temprana, el objetivo primario de eficacia se produjo en el 0,71% (CI 95%: 0,24%-1,76%) de los pacientes tratados con rivaroxabán y en el 1,08% (CI 95%: 0,30%-3,06%) de los tratados con AVK; mientras que en el grupo cardioversión retrasada ocurrieron en 0,24% (CI 95%: 0,01%-1,29%) y 0,93% (CI 95%: 0,17%-3,26%), respectivamente. El objetivo primario de seguridad se

produjo en 0,61% del grupo de rivaroxabán en comparación con 0,80% del grupo AVK (CI 95%: 0,21-2,67, $p = \text{NS}$). El riesgo de presentar el objetivo secundario de seguridad fue similar entre los dos grupos de tratamiento^(8,13).

En suma, rivaroxabán parece ser una alternativa eficaz y segura a los AVK, permitiendo una pronta cardioversión⁽⁸⁾.

Los autores advierten que el estudio tuvo poco poder estadístico, siendo por lo tanto de carácter exploratorio. Se registraron pocos eventos en ambos brazos y no fue diseñado para producir una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, varios hallazgos corroboran la fortaleza de sus resultados. El diseño abierto utilizado podría haber introducido un sesgo, pero se emplearon varios procedimientos validados, incluida la evaluación cegada de los eventos con el fin de reducirlo⁽⁸⁾. Cappato expresó: “Un ensayo con mayor poder habría sido muy costoso, requiriendo diez veces más pacientes”, “pero X-VerT representa un aporte importante al conocimiento actual sobre los nuevos anticoagulantes orales en la cardioversión y ofrece una sólida evidencia, metodológicamente adecuada para los que en la práctica clínica ya están utilizando estos fármacos en este contexto”. “La ventaja práctica de rivaroxabán fue demostrada por el corto tiempo a la

cardioversión en comparación con los pacientes tratados con AVK”, dijo. “Sin embargo, dado que el tiempo a la cardioversión no fue un objetivo preespecificado del estudio, este resultado debe interpretarse con cautela”, añadió^(15,16).

Durante el 3^{er} Simposio Internacional de Arritmias realizado recientemente en Montevideo, el Dr. Gregory Lip (University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences City Hospital, Inglaterra) destacó la importancia de asegurar que el paciente haya recibido correctamente la dosis diaria de rivaroxabán, ya que no contamos con un control de laboratorio que confirme el adecuado nivel de anticoagulación, y sugirió la firma de un consentimiento informado por parte del paciente para proceder a la cardioversión. Durante el estudio, dicho nivel se consideró adecuado cuando el conteo de toma diaria era mayor o igual a 80% durante tres semanas consecutivas.

Otro punto a considerar es el bajo riesgo tromboembólico medio registrado según el score CHADS2, lo que pudo influir en los resultados (baja tasa de eventos embólicos) y que debiera tenerse en cuenta al momento de definir la conducta en cada caso individual, pues en pacientes de alto riesgo embólico una estrategia de cardioversión temprana podría resultar riesgosa.

Risk of Ischaemic Stroke According to Pattern of Atrial Fibrillation: Analysis of 6563 Aspirin-Treated Patients in ACTIVE-A and AVERROES

Algunos ensayos recientes han reportado tasas de ACV más altas en pacientes con FA permanente en comparación con los portadores de FA paroxística⁽¹⁷⁻²¹⁾. Sin embargo, otros estudios no han demostrado diferencias significativas entre los distintos patrones de presentación de dicha arritmia⁽²²⁻²⁶⁾. Los datos disponibles están limitados por cuestiones metodológicas, como el pequeño tamaño de las muestras con un número limitado de eventos^(17,22,29), o el uso diferencial de anticoagulación en la FA paroxística y permanente^(25,27).

El presente ensayo se diseñó con el fin de investigar si el patrón de presentación de FA se asocia con el riesgo de ACV. Incluyó a los pacientes tratados con AAS de los estudios ACTIVE-A y AVERROES⁽³⁰⁾. El primero fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, que comparó clopidogrel con placebo en pacientes portadores de FA y al menos un factor de riesgo clínico para ACV, que estaban en tratamiento con AAS a bajas dosis y presentaban una contraindicación para anticoagulación oral o no estaban dispuestos a recibirla⁽³¹⁾. AVERROES es un en-

sayo doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, que comparó apixabán con AAS en pacientes con FA y al menos un factor de riesgo clínico de ACV y que se consideraban inadecuados para recibir anticoagulación oral⁽³²⁾.

El resultado de interés para el presente análisis era la presencia de eventos embólicos (el compuesto de ACV isquémico o no especificado, o embolia sistémica)⁽³⁰⁾.

Un total de 6.573 pacientes fueron tratados solo con AAS en el conjunto de datos combinados de ACTIVE-A ($n=3.782$) y AVERROES ($n=2.791$). Se registró 24% de FA paroxística, 17% persistente y 59% permanente. El electrocardiograma (ECG) basal mostró ritmo sinusal en 23% de los casos y FA/flutter auricular/otra en 77% de los pacientes. La edad media fue ligeramente superior en los pacientes con FA permanente en comparación con los portadores de FA paroxística. Los sujetos con FA paroxística tenían más probabilidades de ser mujer que los que se presentaban con FA permanente (47,7% versus 39,8%). Un menor número de pacientes con FA paroxística tenía antecedentes de ACV o

AIT (9,6% y 16,2%, respectivamente) o de IC (25,4% y 40,3%, respectivamente). En general, esto se tradujo en una puntuación media de CHA2DS2-VASc de $3,1 \pm 1,4$ para los pacientes con FA paroxística, en comparación con $3,6 \pm 1,5$ para los pacientes con FA permanente. En la FA persistente se registró una puntuación CHA2DS2-VASc media similar a la de los pacientes con FA paroxística⁽³⁰⁾.

La tasa de eventos embólicos fue de 2,1%/año en pacientes con FA paroxística, 3,0%/año en la FA persistente y 4,2% en la FA permanente, resultando en un HR para FA no paroxística versus paroxística de 1,91 (CI 95%: 1,50-2,43; $p = 0,001$). Esta tendencia de aumento en el riesgo de eventos embólicos que progresa desde la FA paroxística hacia la persistente y permanente fue muy consistente en todos los subgrupos de factores de riesgo individuales⁽³⁰⁾.

En el análisis univariado el ECG basal, la edad ≥ 75 años, el sexo y el ACV o AIT previos resultaron ser predictores significativos de eventos embólicos. La FA permanente fue el segundo predictor más fuerte de riesgo de ACV en el análisis multivariado, después de una historia de ACV o AIT. No se registraron interacciones significativas entre el patrón de FA y los factores de riesgo individuales del score CHA2DS2-Vasc, o entre el patrón de FA y la puntuación CHA2DS2-VASc⁽³⁰⁾.

En suma, en una gran población de pacientes con FA no anticoagulados, la FA permanente duplicó el riesgo de ACV o embolia sistémica en comparación con la FA paroxística. El patrón de FA fue un fuerte predictor independiente de riesgo de ACV y puede ser útil para evaluar el riesgo/beneficio de la terapia anticoagulante, especialmente en los pacientes de menor riesgo embólico.

Luego de estos resultados surge una pregunta: ¿El efecto observado está relacionado con el pa-

trón de FA o se debe a factores de confusión? Estudios previos han señalado que los pacientes con FA permanente son mayores y tienen un mayor riesgo cardiovascular en comparación con los sujetos con FA paroxística, lo que se confirma en este estudio. Sin embargo, se observó el mismo gradiente de aumento de riesgo de embolia con la cronicidad (paroxística-persistente-permanente) de forma independiente en los grupos de pacientes de bajo, moderado y alto riesgo, de acuerdo con las puntuaciones CHA2DS2-Vasc. Por otra parte, después de la corrección de todos los factores de riesgo individuales de dicho score en el análisis multivariado, el patrón de FA seguía siendo el segundo predictor de riesgo más fuerte de ACV o embolia sistémica, después de la historia de ACV o AIT previo⁽³⁰⁾.

Este estudio presenta puntos fuertes, entre ellos, la inclusión de un número importante de pacientes no anticoagulados, lo que permite la detección rigurosa de un número mayor de eventos embólicos y fortalece el análisis estadístico.

El Dr. Vanassche comentó: “Es muy importante reconocer que, independientemente de su forma y presentación, la FA aumenta el riesgo de ACV. Por lo tanto, en todos los pacientes con FA se debe evaluar el riesgo tromboembólico, y, si este es suficientemente alto, deben ser tratados con anticoagulantes. Nuestros resultados refuerzan las recomendaciones existentes”. Y concluyó: “Por otra parte, estos resultados apoyan la noción intuitiva de que ‘una gran cantidad de FA’ conlleva más riesgo que ‘un poco de FA’. En los casos en que existen dudas acerca de si un paciente se beneficiaría de la terapia anticoagulante, el patrón de presentación de FA podría ser un factor adicional a tener en cuenta”⁽³³⁾.

CvLPRIT: Complete versus Lesion only PRimary PCI Trial

Uno de los principales trabajos presentados sobre cardiopatía isquémica fue el CvLPRIT, el cual vuelve a poner el foco sobre un tema que ya había sido evaluado en el Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction (PRAMI), presentado en el Congreso ESC 2013⁽³⁴⁾. A pesar de que es sabido que la intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) es la mejor estrategia para el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), con evidencia de mejores resultados clínicos en comparación con la terapia fibrinolítica, no existe un consenso sobre el mejor tratamiento en la enfermedad coronaria de múltiples vasos detectada en el momento de la

ICPP⁽³⁵⁾. En este contexto, el objetivo de este estudio fue determinar el tratamiento óptimo de las lesiones angiográficamente significativas en arterias coronarias no relacionadas con el infarto (N-IRA) detectadas durante la ICPP. Los criterios de inclusión abarcaron pacientes con SCACEST de hasta 12 horas de evolución, consentimiento informado, enfermedad multivaso en la coronariografía (estenosis $> 70\%$ en una proyección o $> 50\%$ en dos proyecciones), la N-IRA debía ser un vaso grande (> 2 mm) o una rama (> 2 mm) adecuada para el implante de stent. Fueron excluidos aquellos pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP) no indicada o no factible, edad < 18 años, indicación o con-

trainsdicación clara a ICP multivaso por el hemodinamista a cargo, infarto transmural previo, shock cardiogénico, enfermedad de un vaso, valvulopatía significativa, IR (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 cm²), trombosis intrastent sospechada o confirmada, o si la única N-IRA era una oclusión total crónica⁽³⁶⁾. Se incluyeron 297 pacientes de siete centros del Reino Unido, sometidos a ICPP, en los que se detectó enfermedad multivaso. Se aleatorizaron a realizar tratamiento de la arteria responsable del infarto (IRA) sola (n = 146), o a revascularización completa (n = 150) en el mismo procedimiento (59%), o durante la misma internación (con una mediana de 1,5 días, 27%). El criterio principal de valoración fue el combinado de mortalidad por todas las causas, IAM recurrente, IC o necesidad de nueva revascularización (ICP o cirugía de revascularización miocárdica) a los 12 meses (MACE). Los objetivos secundarios incluyeron variables de seguridad como mortalidad cardiovascular, ACV isquémico confirmado y hemorragia mayor⁽³⁶⁾.

Los resultados fueron presentados por el Dr. Anthony Gershlick (principal investigador), quien enfatizó que el riesgo de MACE a los 12 meses fue de 21,2% para el tratamiento de la lesión culpable versus 10% para la revascularización completa (HR 0,45; CI 95%: 0,24-0,84; p=0,009), destacando que la diferencia entre los dos grupos se manifestó tempranamente a los 30 días (HR 0,4; CI 95%: 0,19-1,04, p=0,055)⁽³⁶⁾.

El análisis de cada variable individual no mostró diferencias significativas. La mortalidad por todas las causas fue de 4,1% para lesión culpable versus 1,3% para revascularización completa (p=0,14), IAM recurrente 2,7% versus 1,3% (p=0,39), IC 6,2% versus 2,7% (p=0,14), y nueva revascularización 8,2% versus 4,7% (p= 0,2), respectivamente. En cuanto a los objetivos secundarios de seguridad, tampoco hubo diferencias significativas. Se registró una mortalidad cardiovascular de 4,8% para el tratamiento de la lesión culpable versus 1,3% para la revascularización completa (p=0,11); y en cuanto a las restantes objetivos secundarios: ACV 1,4% versus 1,3% (p=0,96) y hemorragia mayor 4,8% versus 2,7% (p= 0,34), respectivamente. Los investigadores señalaron que a pesar de un incremento tanto en el tiempo del procedimiento (55 versus 41 minutos; p < 0,0001) como en el volumen de contraste utilizado (250 versus 190 mL; p < 0,0001) para la revascularización completa, no hubo aumento del riesgo de nefropatía inducida por contraste (1,4% en cada grupo; p=0,95)^(37,38).

En conclusión, la revascularización completa se asoció a un mejor resultado con una reducción de

55% en el riesgo de MACE, cumpliendo el objetivo secundario de seguridad^(37,38).

Luego de la presentación, el Dr. Gershlick resaltó que los resultados de CvLPRIT se correlacionan con los aportados por PRAMI: “El estudio PRAMI reportó un beneficio clínico claro en el tratamiento de ambas lesiones (IRA y N-IRA) en el momento de la ICPP, pero hubo críticas al diseño del estudio, por lo que no tuvo el poder suficiente de cambiar la práctica clínica y se continuó con la estrategia habitual de revascularizar únicamente la IRA”. Y agregó: “Sin embargo, los resultados de CvLPRIT reafirman los de PRAMI, dando poder al argumento de una estrategia de revascularización completa durante la misma internación”⁽³⁹⁾. Tomando en cuenta la separación temprana en las curvas de Kaplan-Meier, el Dr. Gershlick sugiere que una estrategia de revascularización completa en diferido puede no ser tan beneficiosa, y sobre este punto enfatizó: “Cuando se piensa en otorgar el alta a un paciente y que regrese a completar la revascularización en la evolución (ICP diferida), usted debería tener en cuenta estos resultados”, refiriéndose a una diferencia en el riesgo de MACE a los 30 días casi idéntica a la observada al año (HR 0,45; IC 95%: 0,19-1,04, p=0,055). “Dos meses más tarde se podría perder la ventana para obtener el máximo beneficio”. Sugirió que estos nuevos hallazgos refuerzan los argumentos para la revascularización completa en el mismo ingreso hospitalario, y que los futuros comités de escritura y redacción de las guías deberían tener en cuenta estos datos^(37,40).

Luego de la presentación, el Dr. Shamir Mehta (Hamilton Health Sciences, Canadá) elogió al CvLPRIT como un ensayo bien realizado, pero planteó dudas en cuanto a sus resultados. Destacó que no solo contrastan con los de un metaanálisis reciente, sino que también contradice la idea dominante sobre el tratamiento de las lesiones N-IRA durante la ICPP, agregando: “Hay un acuerdo a ambos lados del Atlántico acerca de que este es un procedimiento potencialmente perjudicial”, señalando que dicha práctica tiene una recomendación clase III en las guías de tratamiento de la American College of Cardiology/American Heart Association y es una acción “desaconsejada” por la ESC. El Dr. Mehta consideró dos “cuestiones principales” en detrimento de CvLPRIT. Por un lado, considera que por ser un estudio pequeño tiene un bajo poder estadístico y es vulnerable a la intervención del azar. Por otro lado, más de 1.800 muertes fueron incluidas en el reciente metaanálisis, mientras que en PRAMI y CvLPRIT juntos se registraron solamente 23. “En mi opinión esto no es suficiente para cambiar las directrices y esto no debería serlo para cam-

biar la práctica clínica. Necesitamos más ensayos aleatorizados y, afortunadamente, hay varios en curso”, concluyó, citando el estudio multinacional COMPLETA de más de 4.000 pacientes^(37,41-43).

Siguiendo esta misma línea varios cardiólogos expertos dejaron sus comentarios en contra del cambio de estrategia en la página de Med Page Today. El Dr. Sinil Rao (Duke University Medical Center, Estados Unidos), si bien estuvo de acuerdo en que es el segundo estudio aleatorizado con un brazo en revascularización completa, manifestó: “Necesitamos revisar los detalles de este estudio, particu-

larmente en cómo fueron tratados los pacientes en el brazo control, antes de adoptar esta estrategia universalmente”. Y agregó que “algunas preguntas persisten sin respuesta. ¿Hay diferencia entre tratar la IRA-N durante la ICPP versus el tratamiento durante la misma internación?, y ¿cuál es el rol del uso de la reserva fraccional de flujo (FFR) para guiar la ICP en la IRA-N?”⁽⁴⁴⁾.

Por lo tanto, ante las múltiples críticas, posiblemente sea necesario esperar los resultados de nuevos estudios aleatorizados para realizar un cambio en las guías de práctica clínica en este contexto.

FAME 2: Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease

El conocido ensayo The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) demostró que la ICP asociada a tratamiento médico óptimo (TMO) no fue superior al TMO solo en el manejo inicial de los pacientes con angina estable. Sin embargo, el beneficio de la ICP como estrategia de tratamiento inicial en estos pacientes es aún controversial. El resultado potencial de la revascularización depende de la extensión y el grado de isquemia miocárdica⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾. Realizar una ICP en una lesión que no induce isquemia no presenta beneficios y puede resultar perjudicial⁽⁵⁰⁾. Destacamos que en los ensayos previos no se utilizó FFR o stents liberadores de fármacos (SLF), por lo que los resultados podrían ser distintos en el contexto actual^(45,46).

FAME-2 es un estudio multicéntrico (28 centros de Europa y América del Norte), abierto y aleatorizado que incluyó a 1.220 pacientes con cardiopatía isquémica estable evaluados mediante cineangiografía (CACG) con lesión de uno, dos o tres vasos candidatos para ICP. Los sujetos con al menos una estenosis en una arteria coronaria principal con $FFR \leq 0,80$ ($n=888$) fueron asignados al azar a recibir ICP guiada por FFR asociada a TMO ($n=447$), o TMO solo ($n=441$). Los pacientes con $FFR > 0,80$ en todos los vasos analizados fueron incluidos en un registro. Una muestra aleatoria de 50% de estos fue sometida al mismo seguimiento del ensayo aleatorizado^(51,52).

El tratamiento médico incluyó: AAS, un beta-bloqueante (solo o en combinación con antagonistas del calcio, nitratos de acción prolongada, o ambos), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina, y atorvastatina sola o en combinación con ezetimibe. Todos los pacientes del grupo ICP guiada por FFR, fueron tratados con SLF de segunda generación.

Estos pacientes recibieron clopidogrel durante al menos 12 meses⁽⁵²⁾.

El objetivo primario fue un compuesto de muerte por todas las causas, IAM no fatal, o revascularización urgente. Los objetivos secundarios incluyeron los componentes individuales del objetivo principal, muerte cardíaca, revascularización no urgente, y angina⁽⁵²⁾.

El estudio fue suspendido precozmente debido a la obtención de una diferencia muy significativa entre ambos grupos en el punto final primario, después de la asignación al azar del 54% de los pacientes en la muestra de estudio prevista inicialmente. La media de seguimiento \pm desvío estándar fue de 213 ± 128 días entre los pacientes asignados a ICP y TMO, 214 ± 127 para el grupo TMO solo, y 206 ± 119 días entre los pacientes incluidos en el registro⁽⁵²⁾.

A los dos años de seguimiento el criterio de valoración primario fue significativamente menor en el grupo ICP en comparación con el grupo TMO solo (8,1% frente a 19,5%, HR 0,39, CI 95%: 0,26-0,57, $p < 0,001$). Las tasas de muerte por todas las causas (1,3% frente a 1,8%, $p = 0,58$) y de IAM no fatal (5,8% versus 6,8%, $p = 0,56$) fueron similares en ambos brazos de tratamiento. La tasa de revascularización urgente fue significativamente menor en el grupo de ICP (8,1% versus 40,6%, $p < 0,001$). En el grupo de pacientes del registro por lo menos un caso en el punto final primario ocurrió en 15 pacientes (9,0%), con poca diferencia entre los pacientes del grupo de ICP y registro (HR 0,90, CI 95%: 0,49-1,64, $p = 0,72$), pero una gran diferencia entre los grupos tratamiento médico y registro (HR 2,34, CI 95%: 1,35-4,05; $p = 0,002$)^(51,53).

En cuanto a los eventos cardiovasculares graves (definidos como muerte por causas cardíacas, IAM, trombosis intrastent, cualquier revascularización,

o cualquier otro evento adverso cardiovascular serio), fueron reportados en 110 pacientes en el grupo ICP en comparación con 204 en el grupo TMO solo (24,6% frente a 46,3%; HR 0,45, CI 95%: 0,36-0,57, $p < 0,001$)⁽⁵¹⁾.

Los resultados de este ensayo indican que en pacientes con evidencia angiográfica de enfermedad arterial coronaria, la ICP guiada por FFR asociada a TMO es superior a TMO solo en el manejo de pacientes con angina estable. Esta diferencia se debe a una reducción significativa de la necesidad de revascularización urgente.

Estos resultados son importantes y es probable que repercutan de manera significativa en el manejo de estos pacientes. Una de las razones de la discrepancia entre COURAGE y FAME-2 es que este último incluye solamente las lesiones que determinan isquemia, a diferencia del primero que abarca todas las lesiones angiográficamente significativas. Ensayos anteriores, como FAME y DEFER, han demostrado los riesgos de depender solamente de la severidad angiográfica para evaluar su significación hemodinámica⁽⁵³⁾.

Algunas limitaciones de FAME-2 merecen mención. La media de seguimiento fue de tan solo siete meses aproximadamente, un tiempo demasiado corto para estudiar las diferencias significativas en los puntos finales duros como la muerte o IAM no fatal, y para evaluar el impacto de la reestenosis en el grupo ICP. Por lo tanto, seguirá siendo un punto

de discusión el hecho de que la Junta de Control de Seguridad de Datos haya terminado precozmente este estudio basado en las diferencias de revascularización urgente entre los dos brazos, ya que las tasas de muerte e IAM fueron similares⁽⁵³⁾.

El Dr. François Schiele (Hospital Universitario de Besançon, Francia), quien moderó la conferencia de prensa, dijo que en su centro se observó un aumento de 20% en la utilización de FFR después de los datos preliminares de FAME-2 presentados en EuroPCR en 2012. “Antes de FAME-2, esta técnica se utilizaba para evitar ICP innecesarias, pero ahora los médicos están utilizando FFR para comprobar si hay isquemia detrás de lesiones intermedias, ya que estos datos sugieren que a estos pacientes estables les irá mejor con ICP”. “El primer objetivo del desarrollo de esta técnica fue disminuir el número de revascularizaciones”, dijo Schiele, “pero con FAME-2 tenemos lo opuesto. Sabemos que en los pacientes con isquemia detectada por FFR debemos revascularizar⁽⁵⁴⁾”.

Un tema que no se puede ignorar es el costo que implica realizar FFR a todos aquellos pacientes con angina estable que llegan a la sala de hemodinamia. Esta técnica identifica lesiones funcionalmente significativas en contexto de angina o isquemia silente. Por lo tanto, en lugar de utilizar este recurso costoso, una estrategia posiblemente mejor sería realizar test de isquemia rutinarios previo a la CACG o ICP electivas.

ODYSSEY LONG TERM: Seguridad a largo plazo, tolerabilidad y eficacia de alirocumab versus placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular

La PCSK9 (pro proteína convertasa subtilisina/ke-xina tipo 9) degrada el receptor al que se fija el colesterol LDL (C-LDL) para su lisis. Los nuevos fármacos inhibidores de esta proteína, como alirocumab, son anticuerpos monoclonales que regeneran dicho receptor. Es una forma novedosa de disminuir el colesterol, ya que a diferencia de las clásicas drogas que inhiben la síntesis o la absorción del C-LDL, estos favorecen la degradación del mismo. Representan una nueva clase de fármacos con potencial para reducción de lípidos y del riesgo cardiovascular, que se administran por vía subcutánea utilizando un inyector precargado similar al de insulina^(55,56).

Cuatro estudios han comprobado que el nuevo agente hipolipemiente alirocumab reduce drásticamente el C-LDL entre los pacientes de alto riesgo que no han alcanzado las metas de LDL usando la máxima dosis de estatinas y/o ezetimibe. ODYSSEY LONG TERM es uno de dichos estudios, y fue presentado junto a ODYSSEY COMBO

II, ODYSSEY FH I y ODYSSEY FH II en las sesiones Hot Line⁽⁵⁶⁾.

ODYSSEY LONG TERM evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de alirocumab en 2.341 pacientes con alto riesgo cardiovascular durante 18 meses (17,7% de los pacientes eran portadores de una hipercolesterolemia familiar). Es un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que incluyó a pacientes con cualquiera de los siguientes criterios: 1) hipercolesterolemia familiar heterocigota (determinado por genotipo o criterios clínicos), o 2) enfermedad coronaria o equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica. Todos los pacientes tenían LDL ≥ 70 mg/dL y estaban recibiendo una dosis estable de estatinas, la máxima tolerada con o sin otro tratamiento hipolipemiente, durante las cuatro semanas anteriores a la selección. Los sujetos seleccionados fueron asignados al azar en una proporción 2:1 a recibir alirocumab 150 mg ($n = 1.553$) o placebo ($n = 788$) vía subcutánea, cada dos semanas, du-

rante un período de 78 semanas^(55,57). La edad media de la población fue de 64 años, 37% mujeres, 35% diabéticos, media de índice de masa corporal 30 kg/m² y media de C-LDL 123 mg/dl. El análisis se realizó mediante el principio de intención de tratar e incluyó la variable principal de eficacia (% de cambio de C-LDL desde el inicio hasta la semana 24), la eficacia a la semana 52, y los resultados de seguridad a las semanas 52-78^(55,57).

Desde el inicio hasta vigesimacuarta semana, el cambio en el C-LDL fue de -61% para alirocumab frente a 0,8% para placebo ($p < 0,0001$). Esta reducción se mantuvo a las 52 semanas; C-LDL 53 mg/dl con alirocumab versus 123 mg/dl con placebo. El 81% de los pacientes tratados con alirocumab alcanzó niveles predefinidos de C-LDL de acuerdo a su nivel de riesgo de enfermedad cardiovascular. Desde el inicio hasta la vigesimacuarta semana, el cambio en la no lipoproteína de alta densidad (no-HDL) fue de -52% para alirocumab en comparación con 0% para placebo ($p < 0,0001$)^(55,57).

Los eventos adversos emergentes que determinaron la interrupción del tratamiento se produjeron en 6,2% de los pacientes del grupo alirocumab versus 5,5% del grupo placebo. Los eventos cardiovasculares (muerte cardíaca, IAM, ACV isquémico y angina inestable que requiera hospitalización) ocurrieron en 1,4% del grupo alirocumab versus 3,0% del grupo placebo⁽⁵⁷⁾.

En suma, entre los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o alto riesgo cardiovascular, alirocumab determinó una gran reducción del C-LDL en comparación con placebo, la cual se mantuvo hasta la semana 52. Alirocumab fue bien tolerado y se asoció con una tasa de eventos cardiovasculares baja. En estudios futuros se examinará el impacto clínico de este agente⁽⁵⁷⁾. Tendremos que esperar hasta el año 2019, cuando culmine el estudio más importante, ODYSSEY OUTCOME, con 18.000 pacientes en síndrome coronario agudo tratados con atorvastatina 80/40 mg o rosuvastatina 20/40 mg aleatorizados a recibir alirocumab s/c o placebo, el cual nos dará la respuesta definitiva sobre este fármaco⁽⁵⁸⁾.

La Dra. Robinson estima que aproximadamente el 15% de los sujetos con niveles elevados de C-LDL, o bien no pueden tolerar el tratamiento con estatinas o tienen hipercolesterolemia familiar heterocigota, siendo la población objetivo para este nuevo fármaco. "Alirocumab es el primer fármaco distinto a las estatinas que parece reducir los eventos cardiovasculares de forma adicional a estas y esto es muy alentador, ya que los ensayos anteriores de varios hipolipemiantes y otros fármacos no lo han logrado", señaló⁽⁵⁶⁾.

Bibliografía

1. **European Society of Cardiology.** Comunicados de prensa de la Sociedad Europea de Cardiología. El ESC Congress 2014 cierra sus puertas tras cinco días de sesiones científicas y más de 4500 estudios presentados. Obtenido de: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/multilingual/spanish/Pages/esc-congress-2014-cierra-puertas.aspx> (consultado 29/10/14)
2. **McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalaprilin in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004.
3. **American College of Cardiology.** Trial summary PARADIGM HF, 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Clinical-Trials/P/PARADIGM-HF.aspx> (consultado 29/10/14)
4. **Indápaán-Heikkilä U, Remes J, Hirvonen T, Pyörälä K, Korhonen U, Takkunen J, et al.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
5. **Nicklas JM, Pitt B, Timmis G, Breneman G, Jafri S, et al.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
6. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
7. **European Society of Cardiology.** PARADIGM HF—Investigational LCZ696: a new horizon in heart failure, 2014. Obtenido de: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-one-paradigm.aspx> (consultado 29/10/14)
8. **Cappato R, Ezekowitz M, Klein A, Camm AJ, Chang-Sheng Ma, Le Heuzey J-Y, et al.** Rivaroxaban versus vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. 2014. Obtenido de: *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu367. (consultado 29/10/14)
9. **Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123(2):131-6.
10. **Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al.** Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(19): 1998-2006.

11. **Flaker G, Lopes RD, Al Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al.** Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(11):1082-7.
12. **Yadlapati A, Groh C, Passman R.** Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2014;113(8):1362-3.
13. **Cappato R.** The X-VERT trial: a comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted Vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion [diapositivas]. Barcelona: ESC; 2014
14. **Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al.** Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J* 2014;167(5):646-52.
15. X-VERT: Rivaroxaban (Xarelto) a Warfarin Alternative in AF Cardioversion, Without the INR, 2014. Obtenido de: http://www.medscape.com/viewarticle/830760nlid=64264_2565&src=wnl_edit_medp_card&uac=223648ST&spon=2 (consultado 11/10/14)
16. X-VERT - Pre-treatment with Rivaroxaban may expedite cardioversion European Society of Cardiology, 2014 Sep 02. ESC Press Office NEWS. Obtenido de: <http://www.practiceupdate.com/news/59111> (consultado 11/10/14)
17. **Petersen P, Godtfredsen J.** Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986;17(4):622-6.
18. **Treseder AS, Sastry BS, Thomas TP, Yates MA, Pathy MS.** Atrial fibrillation and stroke in elderly hospitalized patients. *Age Ageing* 1986;15(2):89-92.
19. **Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F.** Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999;137(4 Pt 1):686-91.
20. **Lip GY, Frison L, Grind M; SPORTIF Investigators.** Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Intern Med* 2008;264(1):50-61.
21. **Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, et al.** Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34(31):2464-71.
22. **Roy D, Marchand E, Gagne P, Chabot M, Cartier R.** Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1986;112(5):1039-43.
23. **Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL.** Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):183-7.
24. **Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeiffer MA, Yusuf S, et al.** Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2156-61.
25. **Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Cappucci A, Tieleman RG, et al.** Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation?. *Eur Heart J* 2008;29(7):915-22.
26. **Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M, et al.** Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):854-5.
27. **Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al.** Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013;167(6):2682-7.
28. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
29. **Disertori M, Franzosi MG, Barlera S, Cosmi F, Quintarelli S, Favero C, et al.** Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fibrillation: data from the GISSI-AF trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:28. doi: 10.1186/1471-2261-13-28.
30. **Vanassche T, Lauw M, Eikelboom J.** Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2014. Obtenido de doi:10.1093/eurheartj/ehu307 (consultado 3/11/14)
31. **Connolly S, Yusuf S, Budaj A, Camm J, Chrolavicius S, Commerford PJ, et al.** Rationale and design of ACTIVE: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Am Heart J* 2006;151(6):1187-93.

32. **Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al.** Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010;159(3):348-53.
33. **European Society of Cardiology.** Permanent AF doubles risk of stroke compared to paroxysmal AF, 2014. Obtenido de: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/ischemic-stroke-embolism-aspirin-active-averroes.aspx> (consultado 4/11/14)
34. **Wald D, Morris J, Wald N, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al.** Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369(12):1115-23.
35. **CvLPRIT: Revascularización completa versus lesión culpable en el STEMI.** *Rec ESp Cardiol* 2014. Obtenido de: <http://blog.revespcardiol.org/?p=1817&lang=es> (consultado 4/11/14)
36. **Gershlick A.** Managing multi-vessel disease detected at P-PCI for STEMI: the Complete versus Lesion-only Primary PCI Trial (CvLPRIT); 2014. Obtenido de: <http://www.escardio.org/about/press/esc-congress-2014/press-conferences/Documents/gershlick.pdf> (consultado 4/11/14)
37. **Tctmd.** The source for interventional cardiovascular news and education. CvLPRIT: Complete Revascularization Halves MACE Risk in STEMI Patients; 2014. Obtenido de: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=125092> (consultado 4/11/14)
38. **García-MollMarimón X.** Lo mejor sobre cardiopatía isquémica [video]. Barcelona; 2014. Obtenido de: <https://www.youtube.com/watch?v=ysddx6o6064> (consultado 4/11/14)
39. **ESC.** CvLPRIT-Complete Revascularisation Improves Outcome in Heart Attack Patients; 2014. Obtenido de: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-four-cvlprit.aspx> (consultado 4/11/14)
40. **American College of Cardiology.** CvLPRIT: Treat the Infarct-Related Artery Only or All Lesions? 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/news-media/publications/cardiology-magazine/2014/09/cvlprit> (consultado 4/11/14)
41. **Bainey KR, Metha SR, Lay T, Welsh RC.** Complete vs culprit-only revascularization for patients with multi-vessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2014;167(1):1-14.e2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.018>
42. **O'Gara P, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. Executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127(4):529-55.
43. **Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur H J* 2012 33(20):2569-619.
44. **Peck P.** ACC conference report. ESC: Will CvLPRIT Change Practice? 2014. Obtenido de: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ESC/47486> (consultado 4/11/14)
45. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
46. **The BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, McGregor JM, et al.** A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-15
47. **Ziada K, Moliterno DJ.** Revascularisation for patients with stable coronary artery disease. *BMJ* 2014;348:g4099. doi: 10.1136/bmj.g4099
48. **Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al.** Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32(8):1012-24.
49. **Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al.** Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117(10):1283-91.
50. **Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3): 213-24.
51. **De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al.** Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1208-17
52. **De Bruyne B, Fearon W, Pijls N, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, et al.** Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991-1001.
53. **American College of Cardiology.** Trial Summary FAME 2. Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2; 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/science-and-qua->

- lity/clinical.trial/f/fame-ii.aspx?w_nav=CSource-News&w_pub=CSourceNews140905 (consultado 5/11/14)
54. **Peck P.** FAME-2 and FAMOUS: FFR Impressive in Stable CAD and ACS. Obtenido de: http://www.medscape.com/viewarticle/830750?nlid=64264_2565&src=wnl_edit_medp_card&uac=223648ST&spon=2 (consultado 1/11/14)
55. **Avanzas P.** ODYSSEY LONG TERM: Seguridad a largo plazo, tolerabilidad y eficacia de alirocumab versus placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular [blog en Internet] . Madrid: Rev Esp Cardiol. [2014 Sep]-[citado 2014 Nov 1]. Obtenido de: <http://blog.revespcardiol.org/?p=1797&lang=es>
56. **Medpage Today.** ESC: Evidence Mounts for Injection to Lower LDL-C; 2014. Obtenido de: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ESC/47438> (consultado 5/11/14)
57. **American College of Cardiology.** Trial Summary ODYSSEY LONG TERM; 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Clinical-Trials/O/ODYSSEY-LONG-TERM.aspx> (consultado 5/11/14)
58. **Sociedad Española de Cardiología.** Lo mejor del Congreso ESC 2014 de Barcelona; 2014. Obtenido de: <http://www.secardiologia.es/directos/esc2014.html> (consultado 5/11/14)