



PLM[®]
EDICIÓN 1
2011
COLOMBIA

Guía de Prevención
Secundaria
de la Enfermedad
Cardiovascular



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**



Tecniquímicas



GUÍA DE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Realizado por:

JUAN KARLO URREA ZAPATA

Médico y cirujano, Universidad Libre, Cali.
Medicina interna, cardiología, diagnóstico no invasivo,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

Cardiólogo y diagnóstico no invasivo.

DIME Clínica Neurocardiovascular, Cali, Colombia.

Coordinador Comité de Resucitación, Sociedad Colombiana de
Cardiología.

Miembro del Comité de Prevención Comité de Prevención
Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca, Sociedad Colombiana
de Cardiología.

El doctor Urrea es subinvestigador del TIMI Study Group de la
Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

GUÍA DE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Director General PLM Lic. Antonio Carrasco Ruiz	Dpto. de Operaciones Gina Tovar Q. Clara Elena Rodríguez Magda C. Pinzón Felipe Bonilla Andrés F. Cuenca Jeisson Andrés Arévalo G.
Directora Comercial Colombia Constanza Riaño Rodríguez	Desarrollo Web Luisa Jovana Noguera
Gerente Regional Centroamérica Hernando Fonseca S.	Corrección Gilberto Barrios A.
Gerente Unidad de Negocios Aura Victoria Quiñones M.	
Médico Editor Juan Karlo Urrea Zapata, MD	
Coordinador de Operaciones Alfredo Rodríguez Vásquez	

Guía de Prevención Secundaria
de la Enfermedad
Cardiovascular

Primera Edición 2011

Impreso en Colombia

Printed in Colombia

PLM, S. A.

Calle 106 No. 54-81

PBX: 613-1111

Fax: 624-2335

Línea gratuita: 018000 912068

Bogotá, D. C., Colombia

© Derechos reservados.

Queda expresamente prohibida la transcripción, reproducción o transmisión total o parcial de esta obra por métodos electrónicos, mecánicos o fotocopias sin permiso previo y por escrito de PLM, S. A.

© All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or stored in a retrieval systems, electronics, mechanicals, photocopying or otherwise, without prior permission in writing from PLM, S. A.

NOTAS PRELIMINARES

Los avisos insertos en esta publicación fueron ordenados y revisados por los interesados, razón por la cual asumen la responsabilidad que de los mismos se derive por su forma y contenido. Los editores reúnen, clasifican, imprimen y distribuyen la información copiada y los avisos ordenados.

Miembro de la Cámara
Colombiana
de la Industria Editorial.

MÉXICO

PLM, S. A. de C.V.

Av. Barranca del Muerto
Núm. 8

Col. Crédito Constructor
Delegación Benito Juárez
03940 México, D. F.

Tel.: 52 (55) 5480-7800

Fax: 52 (55) 5662-8746

Lic. Antonio Carrasco Ruiz

PLM COLOMBIA

Calle 106 No. 54-81

Bogotá, D. C., Colombia

PBX: (571) 613-1111

Fax: 624-2335

Línea gratuita:

018000 912068

Apartado Aéreo 52998

Constanza Riaño Rodríguez
constanza.riano@plmlatina.com

PLM ECUADOR

Calle Gonzalo Noriega No.

39-18 y Portete

Quito

Tels.: (5932) 27 1403/1418

Fax: (5932) 27 1373

Juan Carlos Betancourt

juan.betancourt@plmlatina.com

PLM PERÚ

(Perú), S. A.

Av. Javier Prado Este 1504

Urb. Corpac, San Isidro

Lima - Perú

Telefax: 224-1567, 223-2711

Claudia Lozada

Claudia.lozada@plmlatina.com

REGIÓN CENTROAMÉRICA Y VENEZUELA

PLM VENEZUELA

Avda. Principal de La Urbina

Edificio Boulevar,

Caracas, Venezuela: Local 2B

Tels.: (58) 212 243-6525,

243-8562, 241-0346

Bogotá, D. C., Colombia:

PBX: (571) 613-1111 - Fax:

624-2335

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@plmlatina.com

REGIÓN CENTROAMÉRICA

PANAMÁ, NICARAGUA Y

COSTA RICA

Contacto en Colombia

PBX: (571) 613-1111

Fax: (571) 624-2335

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@plmlatina.com

GUATEMALA, EL SALVADOR Y HONDURAS

Avenida Reforma 7-62, Zona 9,

Edificio Aristos Reforma, 6to.

Nivel, Oficina. 604

Guatemala, Guatemala

Tels. (502) 2385-0683 / 84

Fax: (502) 2385-1700

Wendy Escobar

wendy.escobar@plmlatina.com

com

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@plmlatina.com

com

PLM®

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	9
EVIDENCIA.....	11
PREVENCIÓN SECUNDARIA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO	12
• Antiplaquetarios	12
• Betabloqueadores.....	16
• Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).....	17
• Estatinas	19
PREVENCIÓN SECUNDARIA EN DIABETES MELLITUS.....	26
• Dislipidemia	26
• Hipertensión arterial.....	28
• Hiperglucemia.....	29
• Estado protrombótico	30
PREVENCIÓN SECUNDARIA EN ATAQUE CEREBROVASCULAR.....	32
• Hipertensión arterial.....	32
• Hiperlipidemia.....	33
• Diabetes mellitus.....	34
• Fibrilación auricular	34
• Manejo antitrombótico	35
COMORBILIDADES.....	36

GUÍA DE PREVENCIÓN
SECUNDARIA
**DE LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**



GUÍA DE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

INTRODUCCIÓN

A pesar de la demostración por la evidencia clínica para reducir la morbimortalidad cardiovascular, la farmacoterapia preventiva disponible continúa siendo pobremente utilizada. El cumplimiento subóptimo de las recomendaciones actuales y otras guías de manejo aumentan con la mezcla de factores del médico, el paciente y el sistema mismo. La terapéutica iniciada en los eventos cardiovasculares buscan la estabilización en la fase aguda y la implementación temprana de medidas de prevención secundaria refuerza la aproximación al cuidado continuo, permitiendo una transición exitosa del tratamiento a la prevención, del manejo intrahospitalario al ambulatorio y, cuando sea apropiado, del subespecialista al cuidado médico general. Sobrevivir a un evento cardiovascular marca un momento crítico en la vida del paciente. Como manifestación clínica de un evento aterotrombótico de base, confiere el más alto riesgo para eventos futuros del tipo coronario, cerebrovascular o arterial periférico. Hay un aumento estimado de 4 a 7 veces de tener un infarto de miocardio (IM) fatal y no fatal en pacientes con enfermedad coronaria (EC) establecida⁽¹⁾. En términos absolutos, datos del

Framingham Heart Study sugieren tasas de IM recurrente o enfermedad coronaria fatal y enfermedad cerebrovascular (ECV) de 16 a 25% y 4 a 11%, respectivamente, dentro de los cinco años del primer ataque⁽²⁾. Tres grandes estudios controlados con placebo de estatinas, el Heart Protection Study (HPS), el Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study (LIPID) y el Cholesterol and Recurrent Events study (CARE) demostraron un aumento del 12 al 16% del riesgo a cinco años para un evento coronario mayor, y 4 a 6% de incidencia de ECV entre los pacientes con EC^(3,4,5). Este riesgo aumentado de presentar nuevos eventos con morbilidad mayor nos muestra la importancia de la terapia en prevención iniciada tempranamente y mantenida en el tiempo a través del seguimiento periódico.

EVIDENCIA

Se contemplan las recomendaciones aplicadas por la AHA/ACC/ESC así:

- Recomendación I: debe utilizarse. IIa: puede utilizarse, el beneficio es mayor que el riesgo. IIb: podría considerarse. III: no se recomienda, puede ser dañino.
 - Nivel de evidencia A: varios estudios aleatorizados, metanálisis. B: estudios de cohortes, observacionales con buena población. C: casos, recomendación de expertos.
-

PREVENCIÓN SECUNDARIA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) muestran en sus guías^(1,6,7) las recomendaciones del manejo de los pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA), recogiendo evidencia detallada y en ocasiones recomendaciones de expertos en la evaluación y estabilización inicial, alta hospitalaria y manejo ambulatorio. Fuera de los cambios terapéuticos en el estilo de vida y suspender el hábito de fumar, las guías aconsejan la terapia farmacológica combinada (en algún momento la polipíldora) de antiagregación (ASA, clopidogrel), betabloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueador receptor angiotensina 2 (ARA2) y estatina (Tabla 1).

Antiplaquetarios

La aspirina y el clopidogrel son los componentes críticos del manejo agudo y a largo plazo de los SCA. Ejercen su efecto por varios mecanismos, llevando a la inhibición de la agregación plaquetaria. Como se evidenció en el metanálisis de Antithrombotic Trialist Collaboration, sobre 15 estudios con 19.288 pacientes, el tratamiento antiplaquetario con aspirina en 1.000 pacientes con SCA a un año previene 38 nuevos eventos vasculares a expensas de 1-2 sangrados intracerebrales (8). El clopidogrel es un tienopiridina que bloquea el receptor de ADP plaquetario (P2Y₁₂),

siendo evaluado en múltiples estudios como monoterapia o en manejo dual con aspirina. El estudio CAPRIE (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) investigó la dosis diaria de clopidogrel 75 mg como alternativa a la aspirina (325 mg) en pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria manifiesta, ECV o enfermedad arterial periférica sintomática y encontró una reducción relativa del riesgo de 8,7% en los eventos vasculares en un promedio de tratamiento de 1,9 años. Dado el costo sustancial de esta terapia (US\$15 por año con aspirina vs. US\$1.200 por año en clopidogrel), la aplicación universal de esta medida no está recomendada y por eso el clopidogrel se considera como la terapia estándar antiplaquetaria a pacientes con intolerancia o alergia al uso de aspirina cuando está indicada⁽⁹⁾. El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), clopidogrel 300 mg de carga y luego 75 mg/día combinado con ASA (75-325mg/día) dentro de las 24 horas del inicio de angina inestable/infarto de miocardio sin supradesnivel del ST (AI/IMSST) redujo el riesgo relativo del combinado de muerte cardiovascular, ECV o IM en 20%, y el riesgo absoluto en 2,1% comparado con ASA sola⁽¹⁰⁾. A 30 días, el grupo de clopidogrel consiguió una reducción relativa del riesgo (RRR) estadísticamente significativa del 21% y una reducción absoluta del riesgo (ARR) de 1,1% en el combinado de muerte cardio-

vascular, ECV o IM, desenlace que persistió a través de los 12 meses del estudio^(10,11). También este beneficio se observó en el subgrupo de pacientes (2.658) que fueron a intervención coronaria percutánea (PCI-CURE)⁽¹²⁾, y en 1.408 pacientes con AI/IMSSST que recibieron clopidogrel y ASA previo a intervención coronaria percutánea electiva en el estudio CREDO (Clopidogrel for the reduction of Events During Observation)⁽¹³⁾. Este beneficio también se extiende al infarto de miocardio con supradesnivel del ST (IMCSST), como lo mostró el estudio CLARITY TIMI-28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy)⁽¹⁴⁾, donde 3.491 pacientes con infarto se aleatorizaron a clopidogrel 300 mg carga y luego 75 mg/día o placebo, más terapia fibrinolítica estándar (incluyendo ASA 160-325 mg/día y luego 75-162 mg/día); el clopidogrel se inició en las primeras 12 horas de los síntomas y se asoció con una reducción del riesgo de 36% y reducción absoluta de 6,7% en la tasa del desenlace combinado de muerte, IM recurrente antes de angiografía o reintervención de la arteria ocluida relacionada con el infarto, comparado con placebo. Al día 30, la terapia con clopidogrel produjo RRR del 20% y ARR de 2,5% en el desenlace combinado de muerte cardiovascular, IM recurrente o isquemia recurrente con revascularización urgente. En el estudio COMMIT/CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study)⁽¹⁵⁾ comparó clopidogrel 75 mg/

día sin dosis de carga en un brazo del estudio como parte del manejo médico de sospecha de IM con elevación del ST, contra placebo en 45.852 pacientes, produciendo una RRR de 9% y ARR de 0,9% en el desenlace compuesto de muerte, reinfarto y ECV a 4 semanas, además de una RRR de 7% y ARR de 0,6% en la mortalidad intrahospitalaria.

A la fecha no hay datos que sugieran la terapia combinada de ASA y clopidogrel, más allá de un año después de un SCA ni tampoco su uso asociado para prevención secundaria en pacientes de alto riesgo⁽¹⁶⁾, como lo demostró el estudio CHARISMA (Clopidogrel and Aspirin versus aspirin alone for the prevention of Atherothrombotic Events).

Prasugrel, una nueva tienopiridina también ha sido aprobada por FDA para su uso en pacientes con SCA que van a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) derivado del estudio TRITON-TIMI 38 (Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes)⁽²⁰⁾, demostrando que prasugrel dosis de carga de 60 mg y luego 10 mg por 12 a 15 meses comparado con clopidogrel (300 mg y luego 75 mg) ambos con aspirina, redujo los eventos cardiovasculares en 20%, aumentando el sangrado especialmente en mayores de 75 años, que pesen menos de 60 kg; en pacientes con accidente isquémico previo o ECV les produjo daño (obligando a una circular

negra en su etiqueta). Ticagrelor aún no tiene una aprobación en prevención secundaria.

Betabloqueadores

Tiene un efecto cardioprotector por diferentes mecanismos y se ha demostrado su beneficio a largo plazo después de un SCA. En una revisión sistemática de 82 estudios aleatorizados, que examinan 54.234 pacientes, demostraron una reducción del riesgo de muerte de 23% a largo plazo (95% IC 15-31%)⁽¹⁷⁾. Es de anotar que el beneficio del tratamiento se observó con timolol, metoprolol succinato y carvedilol, y no con atenolol. El Cooperative Cardiovascular Project⁽¹⁸⁾, un estudio observacional a dos años, revisó las historias clínicas de 201.752 pacientes con IM, mostrando que el manejo con betabloqueador produjo una RRR de 40% y ARR de 9,5% en la mortalidad comparada con placebo. Estos beneficios se observan tanto en los pacientes con función cardíaca preservada, como en los que tienen fracción de eyección (FE) baja.

Aunque los beneficios en el uso crónico de betabloqueadores son incontrovertibles, su uso intravenoso (IV) en infarto agudo de miocardio es discutible; el estudio COMMIT/CCS-2⁽¹⁹⁾, que comparó tres dosis endovenosas de metoprolol (5 mg cada 5 minutos seguido por 200 mg diarios por el resto de la hospitalización) contra placebo, no encontró beneficio significativo en la mortalidad o el desenlace compuesto de

muerte, reinfarto o fibrilación ventricular durante hospitalización, alta y hasta la 4ª semana. Sólo encontró que reducía la mortalidad secundaria a arritmia en 22% (ARR 0,5%), pero incrementó el riesgo de muerte secundaria a choque cardiogénico en 29% (aumento absoluto en 0,5%). Es por esto que se recomienda el inicio de terapia betabloqueante oral después de la estabilización aguda del infarto y antes del alta, en ausencia de contraindicaciones (IA).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) desempeña un papel crítico en la morbimortalidad cardiovascular después de un infarto de miocardio. Inhibe el proceso de remodelación adaptativa posinfarto⁽²¹⁾ y altera el proceso aterotrombótico de base mejorando la función endotelial⁽²²⁾, reduciendo el estado hipercoagulable (PAI-1) y aumentando el activador del plasminógeno tisular. Ya evaluado su uso en falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda e infarto anterior, se ha estudiado en otras poblaciones. El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) utilizó 9.297 pacientes con evidencia de enfermedad vascular o diabetes más cualquier otro factor de riesgo cardiovascular y los aleatorizó a ramipril contra placebo, encontrando una RRR de 22% y ARR de 3,8% en los eventos vasculares mayores en el grupo

de ramipril, del seguimiento a cinco años⁽²³⁾. El estudio EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) también mostró que la terapia a largo plazo con perindopril produjo un RRR de 20% y ARR de 2% en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, IM o paro cardíaco, comparado con placebo⁽²⁴⁾. El estudio PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting enzyme Inhibitors) recogió 12.218 pacientes con enfermedad coronaria documentada por al menos un evento previo (IM, angioplastia percutánea o cirugía de bypass, o coronariografía con lesión $\geq 50\%$ de un vaso nativo) y miró si agregar trandolapril 4 mg al manejo médico estándar disminuía los desenlaces de muerte cardiovascular, IM no fatal o la necesidad de revascularización miocárdica; en el seguimiento promedio de 4,8 años, la incidencia del desenlace primario en el grupo de trandolapril fue de 21,9%, comparado con 22,5% en el grupo placebo, con un riesgo al azar (Hazard ratio) de 0,96 a favor de trandolapril (95% IC 0,88 – 1,06; $p=0,43$. No significativo)⁽²⁵⁾. Un metanálisis del HOPE, EUROPA y PEACE (24) encuentra que los IECA reducen significativamente la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, IM no fatal, ECV, falla cardíaca y cirugía de bypass coronario en pacientes con enfermedad vascular estable; por eso, por cada 1.000 pacientes tratados con IECA, en

promedio de 4,5 años, 21 pacientes serán prevenidos de tener un evento vascular serio⁽²⁶⁾.

Los IECA tienen una recomendación clase I en pacientes con IMCSST y en todos los que tienen enfermedad vascular concomitante. También para los sobrevivientes de AI/IMSST con falla cardíaca o disfunción ventricular izquierda (FE < 40%), hipertensión arterial o diabetes mellitus. Los ARA-2 se utilizarán en los pacientes que presenten intolerancia a los IECA. Se deben prescribir bloqueadores del receptor de aldosterona (eplerenone y espironolactona) a pacientes que no tengan disfunción renal (depuración calculada de creatinina > 30 mL/min) o hipercalcemia (potasio sérico < 5mEq/L), que ya están recibiendo dosis terapéuticas de IECA o ARA-2, tengan FE < 40%, falla cardíaca sintomática (clase funcional II-III) o diabetes mellitus (IA).

Estatinas

Disminuyen la progresión de la placa de aterosclerosis, promoviendo su estabilidad, bloquean los procesos inflamatorios con propiedades antiplaquetarias y anticoagulantes, y disminuyen la disfunción endotelial⁽²⁷⁾. En las guías del Adult Treatment Panel III (ATP III)⁽²⁸⁾ se recomendó el colesterol LDL meta < 100 mg/dL para pacientes con enfermedad arterial coronaria o equivalentes de riesgo (diabetes mellitus, enfermedad aórtica, enfermedad arterial oclusiva, ECV o enfermedad carotídea sintomática). Para el año 2004,

resultados de otros estudios establecieron una categoría especial (pacientes de muy alto riesgo) que se beneficiaban de metas más estrictas (cLDL < 70mg/dL) que incluía a los pacientes con síndrome coronario agudo⁽²⁹⁾. Los datos que soportan el inicio temprano de las estatinas, después de un evento coronario agudo, vienen del estudio PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction)⁽³⁰⁾, donde se comparó pravastatina 40 mg/día con atorvastatina 80 mg/día dentro de los 10 días de un evento coronario, encontrando una RRR de 16% y ARR de 3,9% en la incidencia de mortalidad por todas las causas, IM, ECV, angina inestable o revascularización (seguimiento a dos años); es de anotar que los niveles basales de LDL fueron de 106 mg/dL y se redujeron con pravastatina a 95 mg/dL y atorvastatina a 62 mg/dL. Estos resultados también fueron consistentes con los del estudio MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)⁽³¹⁾, que tuvo 3.086 pacientes con AI/IMSSST, donde se inició atorvastatina 80 mg/día entre las 24 y 96 horas después de la admisión, encontrando una RRR de 16% y ARR 2,6% en la incidencia de muerte, IM no fatal, resucitación o isquemia recurrente, comparado con placebo. Uno de los estudios más importantes, el HPS (Heart Protection Study)⁽³⁾, observó el efecto del uso de simvastatina 40 mg/día en 20.536 pacientes con enfermedad vascular; en el subgrupo

de pacientes con enfermedad arterial coronaria (13.386), la simvastatina significativamente redujo el cLDL (placebo: 123 mg/dL, simvastatina: 88 mg/dL) y disminuyó el riesgo de eventos vasculares mayores en 24% (ARR de 5,7%); este beneficio se observó aun sin importar los niveles de cLDL de base (menores de 115 mg/dL). El estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) con 4.444 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, en seguimiento a cinco años, mostró una reducción en la tasa global de muerte (42%), eventos coronarios mayores (34%) y eventos cerebrovasculares (37%) extendiendo su beneficio a mujeres y ancianos (32). En el estudio CARE (Cholesterol And Recurrent Events), en 4.000 pacientes posinfarto de miocardio que recibieron tratamiento con pravastatina durante cinco años, mostró una reducción de los eventos cardiovasculares mayores en 24%, la necesidad de revascularización coronaria en 23% y la incidencia de ECV en 31%, sin cambio en la mortalidad (5,33). El beneficio en mortalidad se estableció con el estudio LIPID (Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), donde más de 9.000 pacientes con enfermedad cardiovascular recibieron pravastatina por más de seis años, con una reducción significativa en las tasas de muerte total (22%), muerte coronaria (24%), infarto de miocardio (29%), revascularización coronaria (20%) y ECV (19%) (4,34). El estudio TNT (Treating to New Targets) evaluó

la eficacia de bajar el cLDL por debajo de 100 mg/dL en 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable y niveles de cLDL < 130 mg/dL⁽³⁵⁾; comparó la administración de atorvastatina 10 mg/día vs. 80 mg/día con una reducción significativa del cLDL (101 mg/dL vs. 77 mg/dL respectivamente) y alcanzó una RRR de 22% y ARR de 2,2% en eventos cardiovasculares mayores definidos como muerte cardiovascular, IM no fatal, resucitación o ECV. Nueva evidencia encuentra también beneficio en el uso de estatinas previo a realización de intervencionismo percutáneo, el estudio ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty in Acute Coronary Syndrome)⁽³⁶⁾, el tratamiento con atorvastatina 80 mg, 8 a 12 horas previas al procedimiento y 40 mg inmediatamente después del procedimiento, mostró una RRR de 88% y ARR de 12% en eventos cardiovasculares mayores (muerte, IM o revascularización no planeada) a 30 días. El beneficio a largo plazo del pretratamiento con estatinas, antes de procedimientos coronarios percutáneos, reveló una ARR de 17,8% en muerte, IM y revascularización no planeada en pacientes con SCA sin elevación del ST que recibieron atorvastatina 80 mg previo al procedimiento⁽³⁷⁾.

Tabla 1.
ACC/AHA Recomendaciones para prevención secundaria después SCA

Terapia	AI/II/III/IV/MSST(7)*	IMCSST (1)*	ACC/AHA 2006 (6)
Aspirina	Aspirina 162 – 325 mg diarios por un mes (si implantación de STENT metálico), 3 meses (STENT con sirolimus) o 6 meses (paclitaxel). Después indefinidamente 75 a 162 mg/día.	Aspirina 162 – 325 mg diarios por un mes (si implantación de STENT metálico), 3 meses (STENT con sirolimus) o 6 meses (paclitaxel). Después indefinidamente 75 a 162 mg/día	Aspirina 75 a 162 mg/día (I/A)
Clopidogrel	Clopidogrel 75 mg/día indefinido si alergia a aspirina. Con implantación de STENT metálico: 75 mg/día por al menos un mes e idealmente hasta un año (si no hay riesgo de sangrado). Con implantación de STENT recubierto: 75 mg/día por al menos un año (si no hay riesgo alto de sangrado)	Clopidogrel 75 mg/día indefinido si alergia a aspirina Con implantación de STENT metálico: 75 mg/día por al menos un mes e idealmente hasta un año (si no hay riesgo de sangrado) Con implantación de STENT recubierto: 75 mg/día por al menos un año (si no hay riesgo alto de sangrado)	Clopidogrel 75 mg/día indefinido si alergia a aspirina (I/A) Terapia combinada con Clopidogrel 75 mg/día mas ASA hasta por 12 meses después de SCA o ACTP (I/B)

Tabla 1.
ACC/AHA Recomendaciones para prevención secundaria después SCA

Terapia	AI/II/MSST(7)*	IMCSST (1)*	ACC/AHA 2006 (6)
Beta-bloqueadores	En ausencia de contraindicaciones (I/B)	Betabloqueadores para pacientes de alto riesgo (I/A) Pacientes con función ventricular normal, reperfusión exitosa y sin arritmias ventriculares (IIa/A)	A todos los pacientes de alto riesgo a menos que esté contraindicado (I/A)
Bloqueadores eje renina- angiotensi- na-aldoste- rona	IECA para pacientes después de AI/II/MSST con falla cardíaca, disfunción VI (FE < 0,40), hipertensión o diabetes (I/A)	IECA para todos los pacientes sin contraindicaciones (I/A) ARA2 si hay intolerancia a IECA y falla cardíaca o FE < 0,40 (IIb/B) Bloqueadores de aldosterona en combinación con IECA en pacientes con FE < 0,40 y diabetes o falla cardíaca (I/A)	IECA a pacientes con FE < 0,40, hipertensión, diabetes o enfermedad renal crónica (I/A) Si intolerancia a IECA, ARA2 (I/B) ARA2 sin intolerancia a IECA y falla cardíaca o IM con FE < 0,40 (I/A) Bloqueadores de aldosterona en combinación con IECA y betabloqueadores con FE < 0,40 y diabetes o falla cardíaca (I/A)

Tabla 1.
ACC/AHA Recomendaciones para prevención secundaria después SCA

Terapia	AI/II/III/IV/MSST(7)*	IMCSST (1)*	ACC/AHA 2006 (6)
Estatinas	<p>Hipolipemiantes a todos los pacientes con AI/II/MSST sin importar el nivel basal de LDL antes de egreso (I/A)</p> <p>Metas de manejo cLDL < 100 mg/dL (I/A); < 70 mg/dL preferiblemente (IIa/A)</p>	<p>Hipolipemiantes a todos los pacientes con AI/II/MSST sin importar el nivel basal de LDL antes de egreso (I/A)</p> <p>Metas de manejo cLDL < 100 mg/dL (I/A), < 70 mg/dL preferiblemente (IIa/A)</p>	<p>Hipolipemiantes para los pacientes con cLDL > 100 mg/dL (I/A)</p> <p>Metas de cLDL < 100 mg/dL (I/A), < 70 mg/dL idealmente (IIa/A)</p> <p>Si TGC entre 200-499 mg/dL, meta de colesterol No-HDL (Colesterol total-cHDL) < 130 mg/dL (I/A), idealmente < 100 mg/dL (IIa/A)</p> <p>Si TGC > 500 mg/dL, fibratos para reducir TGC < 500 y luego meta de colesterol No-HDL</p> <p>Metas de TGC < 150 mg/dL (I/A) y cHDL > 40 mg/dL (hombres), > 50 mg/dL (Mujeres) (I/A)</p>

*. Adaptaciones realizadas para los consensos 2011.
Resumen prevención secundaria en SCA.

PREVENCIÓN SECUNDARIA EN DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus 2 (DM2) ha alcanzado proporciones epidémicas en los últimos años. Para el año 2025 se espera que haya aproximadamente 350 millones de personas diabéticas y una prevalencia del 4,4%⁽³⁸⁾. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en este grupo de pacientes alcanzando el 65%, la mayoría por enfermedad coronaria aterosclerosa, falla cardíaca y muerte súbita. Haffner y cols.⁽³⁹⁾ fueron los primeros que reportaron la equivalencia de tener eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 sin IM previo y los que tenían IM previo sin DM2, esto llevó al ATP III a considerar a los pacientes con DM2 de alto riesgo de eventos CV a 10 años (riesgo > 20%), sin embargo, el registro REACH en su cohorte de pacientes con DM2 demostró que debía haber al menos un factor de riesgo adicional para tener la misma incidencia de eventos cardiovasculares que los pacientes con IM previo⁽⁴⁰⁾. Una vez el paciente con diabetes desarrolla un evento coronario agudo, entra en una categoría de muy alto riesgo que requiere metas más estrictas de control y prevención.

Dislipidemia

La hipertrigliceridemia es una de las anomalías metabólicas más comunes asociadas con la insulino-resistencia. Es bien conocida la dislipidemia aterogénica caracterizada por niveles elevados de triglicéridos, HDL bajo y LDL en niveles

normales, pero pequeñas y densas (LDL tipo B). Desde los estudios clásicos MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) y UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), se reconoció que el marcador más importante que lleva a eventos cardiovasculares en los pacientes con DM2 son los niveles de LDL y HDL (41,42). De ahí se estableció el beneficio del uso de las estatinas en los subgrupos de diabetes de los estudios CARE y 4S^(32,33). Con el uso de simvastatina (4S) se produjo una reducción del 35% en los niveles de LDL llevando a una reducción del 42% en la incidencia de IM no fatal y muerte CV; en el caso de pravastatina (CARE) se evidenció una reducción del 25% en los eventos cardiovasculares mayores y revascularizaciones en este subgrupo. De la misma manera, el TNT con dosis altas de atorvastatina mostró en el subgrupo de diabetes que se redujeron los eventos cardiovasculares en 25%⁽³⁵⁾.

Es así como el III panel recomienda niveles de LDL < 100 mg/dL en pacientes diabéticos (IA) y en pacientes con DM y 2 factores más mayores o SCA sería óptimo mantener niveles de LDL < 70 mg/dL (IB).

Hasta el momento, intentar modular los niveles de triglicéridos y HDL en el grupo de diabetes utilizando fibratos con o sin estatinas, no han demostrado beneficio y a la fecha su uso se basa en la consecución de metas después de lograr los niveles de LDL y colesterol No-HDL (< 100 y <130 o < 70 y <100 según el caso).

Hipertensión arterial

Se observa hasta en el 60 a 80% de los pacientes con DM2. Son muchos los estudios que han demostrado reducciones en los eventos cardiovasculares cuando se agrega medicación antihipertensiva a los pacientes con diabetes. El UKPDS a los ocho años de tratamiento con captopril y atenolol (presión arterial promedio de 144/82 mmHg) mostró una reducción en la mortalidad asociada con diabetes en 32%, incidencia de ECV en 44% e incidencia de falla cardíaca en 56%, comparado con el grupo tratado menos agresivamente (presión arterial promedio de 154/87 mmHg)⁽⁴²⁾. En realidad son pocos los estudios de control de la presión arterial en prevención secundaria, y basados en los resultados del RENAAL (Reductions of end points in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II antagonist Losartan), IDNT (Irbesaran Diabetic Nephopathy Trial), ACCORD (Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus) y ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), no hay una recomendación estricta de los niveles adecuados de presión arterial en los pacientes con DM2. El 8 JOINT seguramente planteará una recomendación de expertos, en el entretanto, continuaremos con la sugerencia de tener una meta de TA < 130/80 mmHg y < de 125/75 mmHg en pacientes con enfermedad renal crónica y

proteinuria > a 1 g/día. En cuanto a los medicamentos antihipertensivos ideales en estos pacientes, el beneficio bien conocido de los IECA y ARA2 está fuera de la discusión en esta revisión; cabe anotar que el siguiente antihipertensivo debería ser un calcioantagonista por el resultado del ACCOMPLISH (Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes), donde el subgrupo de pacientes diabéticos de alto riesgo con al menos un evento cardiovascular previo o ECV (2.842/6.946), fueron aleatorizados a recibir benazapril más amlodipino contra benazapril más hidroclorotiazida. Las diferencias en las cifras de tensión arterial no fueron significativas, pero hubo una reducción de los desenlaces (evento CV a 42 meses) del 23% con el grupo con amlodipino⁽⁴³⁾.

Con respecto al uso de betabloqueadores, su indicación en posinfarto o falla cardíaca y DM2 está recomendada por todas las guías y no se deben considerar sus efectos metabólicos contra los efectos benéficos de mortalidad CV y manejo de falla.

Hiper glucemia

El control en los niveles de glucosa en sangre ha llevado a la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares en los DM2. Hoy, sin ninguna duda, la recomendación del control estricto de la diabetes con niveles de HbA1c $\leq 6,5$ está proscrito por los resultados de aumen-

to de la mortalidad con los estudios ACCORD y ADVANCE. La sugerencia actual es mantener unos niveles de HbA1c (Hb glucosilada) $< 7\%$.

Estado protrombótico

Se sabe que la principal causa de muerte en los pacientes con DM son los infartos y es bien estudiado el efecto protrombótico de la diabetes asociado con la mayor progresión de disfunción endotelial. Pero en los últimos años los estudios que buscaban dar respuesta al uso de la aspirina en el grupo de pacientes diabéticos, introdujo un giro a las recomendaciones antes abiertas y sin control.

El ETDRS, POPANAD y JPAD fallaron en mostrar reducciones significativas con el uso de aspirina con respecto a desenlaces cardiovasculares, esto llevó al US Preventive Services Task Force a dar el siguiente consejo: uso de aspirina en hombres de 45 a 79 años con diabetes y mujeres de 55 a 79 años con diabetes y otro factor de riesgo asociado.

En hombres o mujeres menores de esta edad no se recomienda su uso, independiente de la presencia o no de DM2⁽⁴⁴⁾.

En el siguiente cuadro se resumen las recomendaciones actuales en diabetes y prevención secundaria:

Metas de control		
Factor de riesgo	Meta	Referencia
Suspender hábito de fumar	Suspender completamente	ADA, AHA
Presión arterial (con proteinuria)	< 130/80 mmHg < 125/75 mmHg	JNC VII, ADA
LDL (anualmente) Edad > 40 años Edad < 40 años	< 70 mg/dL en prevención secundaria Estatina con meta < 100 mg/dL Si menor a 100 mg/dL no estatina	ATP III, ADA
Triglicéridos 200-499 mg/dL > 500 mg/dL	Triglicéridos > 200 medir Col No-HDL Col No-HDL < 130 mg/dL Fibrato/niacina antes de meta de LDL Trigliceridos < 150 mg/dL	ATP III, AHA
HDL	>40 mg/dL hombres >50 mg/dL mujeres	ATP III. ADA
Glucosa	HbA1c < 7%	ADA, AHA
Aspirina	>40 años + evento CV y otro factor de riesgo	ADA, AHA
Nutrición	Dieta baja en grasa (<30%) y grasa saturada <7%, 1,2-2g sodio/día; alcohol no más de dos bebidas/día	ADA, AHA

Resumen prevención secundaria en DM2.

PREVENCIÓN SECUNDARIA EN ATAQUE CEREBROVASCULAR

El evento cerebrovascular (ECV) es la principal causa de muerte y discapacidad en los Estados Unidos. El 87% son secundarios a una isquemia cerebral, siendo la aterosclerosis el principal factor etiológico especialmente en > 50 años. Se toman como factores de riesgo no modificables para la aterosclerosis: la edad, el género, la etnia, la historia familiar y la enfermedad vascular prematura. Por otro lado, otros factores aceleran el curso de la aterosclerosis: hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo.

Hipertensión arterial

Es el principal factor de riesgo modificable asociado con ACV⁽⁴⁵⁾. El manejo de la hipertensión es muy importante en la fase aguda del ACV o durante el seguimiento posterior a éste. Van más allá de la revisión actual las metas de control agudo de la presión arterial en pacientes con ACV (remito el lector a las guías actuales al respecto). Se sabe que reducciones en la tensión arterial sistólica entre 5-10 mmHg disminuyen 30 a 40% los eventos de ACV⁽⁴⁶⁾. Aún no está establecido el manejo antihipertensivo después de un evento cerebral, pero se recomienda que la cifra de tensión arterial meta es por debajo de 120/80 mmHg (IC). Las combinaciones farmacológicas para obtener estos resultados se basan en análisis de subgrupos y no permiten realizar

una recomendación universalmente aceptada. Se sabe que los IECA y ARA2 reducen la progresión de la enfermedad arterial, esto principalmente derivado del PROGRESS (Perindopril blood pressure lower regimen in previous stroke or TIA) en más de 6.000 pacientes, pero ante la falta de consenso se sugiere mantener una asociación de un diurético tiazídico más un IECA/ARA2, como la estrategia de control antihipertensivo en pos ACV (IIa-C).

Hiperlipidemia

Como factor modulador de la aterosclerosis, el control de los niveles de lípidos en prevención secundaria en ACV desempeña un papel importante en la reducción de nuevos eventos. Varios estudios han mostrado el beneficio de las estatinas en reducir los eventos cardiovasculares después de un ACV. El estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) incluyó 4.731 pacientes con historia de ACV o AIT (accidente isquémico transitorio), pero sin historia de enfermedad coronaria mostró que la terapia con atorvastatina durante cinco años redujo en 16% la recurrencia de ACV comparado con placebo. La recomendación actual deriva de los estudios para prevención secundaria en SCA, por lo tanto, la meta de LDL es menor a 100 mg/dL (idealmente menor a 70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo), con meta de HDL mayor a 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres.

No hay una recomendación específica para los triglicéridos.

Diabetes mellitus

Aproximadamente un 25% de los pacientes que presentan un ACV tienen DM. No hay un estudio específico que evalúe el control glucémico en pos ACV y las recomendaciones derivan de análisis de subgrupos. Dado el riesgo alto de la presencia de hipoglucemia, con aumento de la mortalidad, se aconseja mantener una HbA1c < 7%.

Fibrilación auricular

Es la principal arritmia relacionada con ACV isquémico de origen cardioembólico. La tasa de ACV en pacientes con FA no valvular es de aproximadamente 5% por año. En presencia de AIT previo la incidencia es de 7% por año. En FA valvular, el riesgo de ACV aumenta 17 veces. Datos de la cohorte de Framingham muestran que la incidencia de FA aumenta con la edad con un riesgo atribuible de 1,5% por año entre 50 y 59 años, hasta un riesgo por año de 23,5% para aquellos entre 80 y 89 años. Dada su presencia, el factor a determinar es el inicio de anticoagulación o mantener la antiagregación. En lo que compete a esta revisión, una vez hay manifestación de síntomas neurológicos (AIT o ACV) y sospecha o documentación de FA, el manejo incluye anticoagulación con warfarina para metas de INR entre 2,0 y 3,0 (IA), en casos de preferencia por

el paciente o difícil conseguir niveles de INR adecuados la siguiente alternativa es el uso del dabigatrán (150 mg/12hr VO) (IB) o en su defecto a la asociación aspirina más clopidogrel conociendo una ligera menor eficacia en la prevención de un nuevo ACV (IB)⁽⁴⁸⁾.

Manejo antitrombótico

Posterior a una ACV, el manejo antiagregante o anticoagulante se basa en:

- Nuevo evento sin FA: antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS).
- Presencia de evento previo: anticoagulación.
- No se recomienda la asociación de AAS más clopidogrel en pos ACV por aumento en riesgo de sangrados (III A) por los resultados del estudio MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High risk patients with recent TIA or Ischaemic Stroke)⁽⁴⁹⁾.

Cuando se documenta ACV criptogénico, especialmente en menores de 50 años, la presencia de foramen oval permeable asociado con aneurisma del septum interauricular recomienda iniciar anticoagulación y, en caso de recurrencia, cierre del defecto (IA); sin embargo, la tendencia actual en este grupo de pacientes es cerrar el defecto (IIbC) en presencia de este hallazgo asociado. En mayores de 50 años, o sin hipercoagulabilidad demostrable, el cierre del defecto en primer evento no está recomendado.

COMORBILIDADES

La presencia de falla cardíaca asociada con cualquiera de las tres entidades anteriores aumenta los eventos cardiovasculares entre 5 y 7 veces más, por lo tanto, su manejo requiere el seguimiento interdisciplinario (cardiología, electrofisiología, clínica de falla cardíaca y trasplante cardíaco), con tratamiento farmacológico óptimo, anticoagulación en presencia de ACV e implante de dispositivos como resincronizador o cardiodesfibrilador en los pacientes elegibles (FE < 35%, clase funcional \geq II, QRS > 130 ms).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
 - 2 American Heart Association. Heart disease and stroke statistics— 2010 update (American Heart Association); *Circulation* 2010;121:e46-e215.
 - 3 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
 - 4 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
 - 5 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
 - 6 Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, *et al.* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006;113:2363–72.
-

- 7 Anderson *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011; DOI: 10.1161/CIR.0b013e318212bb8bm published online Mar 28, 2011.
 - 8 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
 - 9 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329e39
 - 10 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
 - 11 Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, *et al.* Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–72.
 - 12 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
 - 13 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
 - 14 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial
-

- infarction with STsegment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179–89.
- 15 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
 - 16 Bhatt *et al.* Clopidogrel and Aspirin versus aspirin alone for the prevention of Atherothrombotic Events (CHARISMA Trial). *N Engl J Med* 2006;354:1706-17
 - 17 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–7.
 - 18 Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–97.
 - 19 Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.
 - 20 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15
 - 21 Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? *Heart* 2000;83:76–80.
 - 22 Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258–65.
 - 23 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The
-

- heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
- 24 Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
 - 25 Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, *et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–68.
 - 26 Dagenais GR, Pogue J, Fox KA, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–8.
 - 27 Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, *et al.* Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711–9.
 - 28 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
 - 29 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
-

- 30 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
 - 31 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
 - 32 The 4S Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383e9.
 - 33 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001e9.
 - 34 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349e57
 - 35 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
 - 36 Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, *et al.* Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272–8.
-

- 37 Chyrchel M, Rakowski T, Rzeszutko L, Legutko J, Dziewierz A, Dubiel JS, *et al.* Effects of high-dose statin administered prior to coronary angioplasty on the incidence of cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol* 2006;64:1357–62; discussion 63.
 - 38 Wild S, Roglic G, Green A, *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53
 - 39 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
 - 40 Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, *et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304(12):1350–7.
 - 41 Stamler J, Vaccaro I, Neaton JD, *et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–44.
 - 42 Turner RC, Millns H, Neil HA, *et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823–8.
 - 43 Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, *et al.* Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85.
 - 44 US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
 - 45 Bornstein N, Silvestrelli G, Caso V, Parnetti L. Arterial hypertension and stroke prevention: an update. *Clin Exp Hypertens.* 2006;28(3-4):317-326.
-

- 46 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-1535.
 - 47 PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-1041.
 - 48 Fuster *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updated incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2011; online March 7, 2011 DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214876d
 - 49 Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-337.
-

Guía de Prevención Secundaria de la Enfermedad Cardiovascular



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES