

Una mirada a lo mejor del ACC 2015

Dras. Agustina Bonino¹, Florencia Cristar¹

La 64^a Annual Scientific Session, del American College of Cardiology (ACC) 2015, tuvo lugar en la ciudad de San Diego, California, Estados Unidos, entre el 13 y 16 de marzo. Con los objetivos de innovación, interacción e información, bajo el lema More Learning - Less Lecturing, el programa de tres días fue diseñado para estimular e inspirar a los más de 40.000 asistentes, representantes de 130 países, mediante la presentación de 350 sesiones, 13.000 resúmenes y 22 Late-Breaking Clinical Trials^(1,2).

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento que sin duda tendrán un impacto en nuestra práctica clínica diaria.

1. Long-Term Effect of Goal Directed Weight Management on an Atrial Fibrillation Cohort: A 5-Year Follow-Up Study: LEGACY Study. Presentado por el Dr. Rajeev Pathak, Universidad de Adelaide Royal Adelaide Hospital (Adelaide, Australia).
2. Radial vs. Femoral Access in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: The MATRIX Trial. Presentado por el Dr. Marco Valgimigli, (Erasmus, Róterdam, Holanda).
3. Lipid-Lowering Effects of Evolocumab: OSLER Trial. Presentado por el Dr. Marc Sabatine, Brigham and Women's Hospital, (Boston, MA, EEUU).
4. Reduction in Total (First and Recurrent) Cardiovascular Events with Ezetimibe/Simvastatin compared with Simvastatin Alone post-Acute Coronary Syndromes in the IMPROVE-IT Trial. Presentado por Sabina A. Murphy, MPH, directora de Bioestadística del Grupo de estudio TIMI, (Boston MA, EEUU).
5. After 80: Los pacientes octogenarios con síndrome coronario agudo se benefician de una estrategia agresiva. Presentado por el Dr. Nicolai Kloumann Tegn, Oslo University Hospital (Oslo, Noruega).
6. Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain | Clinical Trial - PROMISE Trial. Presentado por la Dra. Pamela S. Douglas, Duke Clinical Research Institute (Durham, NC, EEUU).
7. Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 | Clinical Trial - PEGASUS-TIMI 54. Presentado por el Dr. Marc Sabatine, Brigham and Women's Hospital (Boston, MA, EEUU).
8. 5 years outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. Presentado por el Dr. Michael J Mack, Baylor Scott & White Health, Plano, TX, EEUU.

1. Editora Adjunta, Revista Uruguaya de Cardiología.

Long-Term Effect of Goal Directed Weight Management on an Atrial Fibrillation Cohort: A 5-Year Follow-Up Study: LEGACY Study

La obesidad y la fibrilación auricular (FA) son ambas epidemias mundiales y frecuentemente coexisten. Además, los individuos obesos con frecuencia presentan oscilaciones temporales de peso y el impacto de dicha fluctuación sobre la carga de la arritmia se desconoce. Se sabe que perder peso reduce la carga de FA, sin embargo, si esto es sostenido, si tiene un efecto de dosis o si se ve influenciado por las fluctuaciones del peso, es algo no conocido hasta ahora. Partiendo de estas premisas, se llevó a cabo el estudio LEGACY con el objetivo de evaluar el impacto a largo plazo de la pérdida de peso y la fluctuación del peso sobre el control del ritmo en individuos obesos con FA⁽³⁾.

Se evaluaron 1.415 pacientes consecutivos remitidos al Centro de Trastornos del Ritmo Cardíaco en la Universidad de Adelaide, Australia, para el manejo sintomático de FA paroxística o persistente. Todos los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² se incluyeron en este análisis. Los criterios de exclusión fueron: FA permanente; antecedentes de infarto de miocardio (IM) o cirugía cardíaca en los 12 meses anteriores; valvulopatía significativa o disfunción ventricular, malignidad activa; enfermedades inflamatorias autoinmunes o sistémicas; enfermedad renal grave o insuficiencia hepática, y < 24 meses de seguimiento⁽³⁾.

Todos los pacientes recibieron asesoramiento acerca de la importancia del factor de riesgo sobre peso y se les ofreció la participación opcional en una clínica especializada en el manejo de sobrepeso-obesidad o en el programa de pérdida de peso autogestionada. El objetivo inicial era reducir el peso corporal en un 10%. Para determinar una dosis-respuesta, la pérdida de peso fue categorizada como: Grupo 1 ($\geq 10\%$); Grupo 2 (3%-9%), y Grupo 3 ($< 3\%$). La tendencia/fluctuación del peso fue determinada en los seguimientos anuales^(3,4).

El manejo de la FA se llevó a cabo en una clínica dedicada a esta arritmia, independiente de la clínica de control de peso. La elección de la estrategia de tratamiento (control de frecuencia vs control del ritmo) quedó a discreción del equipo médico especialista. Los fármacos utilizados para el control del ritmo fueron sotalol o flecainida. La amiodarona no se utilizó de forma estándar. La ablación fue realizada en los pacientes que permanecieron sintomáticos a pesar del uso de fármacos antiarrítmicos. La pesquisa de FA se determinó al menos anualmente por revisión clínica, electrocardiograma de 12 derivaciones y Holter de siete días. En los pacientes sometidos a ablación, el éxito del procedimiento se determinó después de un período de supresión de tres

meses. Los parámetros estructurales cardíacos fueron monitoreados por ecocardiografía⁽³⁾.

El objetivo primario fue la carga de FA determinado por los síntomas según la escala de severidad de FA (AFSS, por su sigla en inglés) de la Universidad de Toronto que cuantifica tres variables relacionadas: frecuencia, duración y gravedad de la FA, y el tiempo libre de FA (mediante Holter de siete días). Los objetivos secundarios incluyeron parámetros estructurales: volumen de la aurícula izquierda y espesor del septum interventricular (SIV) en los estudios ecocardiográficos⁽³⁾.

De los 1.415 pacientes consecutivos que consultaron con FA, 825 tenía un IMC ≥ 27 kg/m². Tras la selección inicial aplicando los criterios de exclusión, 355 fueron incluidos en este análisis: 135 en el Grupo 1 ($\geq 10\%$ de pérdida de peso), 103 en el Grupo 2 (9% - 3% de pérdida de peso) y 117 en el Grupo 3 ($< 3\%$ de pérdida de peso)⁽³⁾.

Los resultados presentados por el Dr. Rajeev Pathak, y simultáneamente publicados en la versión on line del *Journal of the American College of Cardiology*, mostraron que tanto las características basales como la duración del seguimiento ($48,4 \pm 18,2$, $46,0 \pm 16,7$ y $48,3 \pm 18,4$ meses, respectivamente, $p=0,3$) fueron similares para todos los grupos, sin diferencias significativas. El cambio de peso fue mayor en el Grupo 1 que en los grupos 2 y 3 ($-16,0 \pm 3,0$ vs $-6,0 \pm 0,4$ vs $2,0 \pm 1,0$ kg respectivamente, $p < 0,001$). Esto se corresponde con una mayor participación en la clínica de control de peso (84% en el Grupo 1 vs 57% en el Grupo 2 vs 30% en el Grupo 3, $p < 0,001$). La pérdida de peso fue en gran parte duradera en el tiempo en el 66% (34 de 52 pacientes), que perdió $> 10\%$ del peso corporal en el primer año, manteniendo su pérdida de peso durante $34,5 \pm 15,5$ meses. Es importante destacar que el 85% de estos pacientes asistieron a la clínica de control de peso ($p < 0,001$). En contraste, solo dos de los 18 pacientes que recuperaron el peso después de la pérdida de peso inicial $> 10\%$ en el primer año, asistieron a dicha clínica^(3,5).

Respecto a los objetivos primarios, la carga de FA y la severidad de los síntomas disminuyeron más en el Grupo 1 comparado con los grupos 2 y 3 ($p < 0,001$ para todos). La supervivencia libre de arritmias tanto con o sin estrategias de control del ritmo (medicación o ablación) fue mayor en el Grupo 1 comparado con los grupos 2 y 3 ($p < 0,001$ para ambos). Al final del seguimiento, 45,5% en el Grupo 1; 22,2% en el Grupo 2, y 13,4% en el Grupo 3 ($p < 0,001$) permanecieron libres de arritmia sin fárma-

cos antiarrítmicos o ablación. Tampoco hubo diferencia en el número medio de procedimientos de ablación entre los tres grupos ($p = 0,8$). En el análisis multivariado, tanto el grupo de pérdida de peso, como la fluctuación del peso, fueron predictores independiente de los resultados. Una pérdida de peso $>10\%$ resultó en una probabilidad seis veces mayor de supervivencia libre de arritmias comparada con los otros dos grupos hazard ratio (HR): 5,9 intervalo de confianza del 95% (IC 95% 3,4-10,3); $p < 0,001$; mientras que fluctuaciones del peso mayores del 5% parcialmente anulan este beneficio con un incremento de dos veces del riesgo de recurrencia de arritmias: HR 2,1 (IC 95% 1,0-4,3; $p = 0,02$)^(3,5).

Respecto a los objetivos secundarios, el volumen de la aurícula izquierda indexado por superficie corporal (VAII) disminuyó significativamente con la pérdida de peso tanto en el Grupo 1 ($p < 0,001$) como en el Grupo 2 ($p < 0,001$), pero aumentó en el Grupo 3 ($p=0,02$). Del mismo modo, el espesor del SIV se redujo significativamente con la pérdida de peso tanto en el Grupo 1 ($p=0,001$) y 2 ($p=0,03$), pero se mantuvo sin cambios en el Grupo 3 ($p=0,33$). Una tendencia similar se observó en el diámetro diastólico final del VI (DDFVI) y la relación E/E' para los grupos 1 y 2 versus los sujetos del Grupo 3 con un aumento de dicha relación ($p=0,001$). En el análisis multivariado, tanto el Grupo 2: HR=2,0 (IC95% 1,4-2,9) y el Grupo 3: HR=3,0 (IC 95% 2,0-4,3; $p < 0,001$); como el espesor del SIV, HR=0,2 (IC95% 1,1-2,1; $p < 0,001$) y la relación E/E', HR=1,5 (IC95% 1,2-1,9; $p < 0,001$) se presentaron como predictores independientes de la recurrencia de FA^(3,5).

La pérdida de peso también tuvo impacto en el control de varios de los factores de riesgo cardiovascular: tanto en el control de la presión arterial, como en el manejo de los lípidos, en el control glucémico y en los parámetros inflamatorios hubo una mejoría en el Grupo 1 respecto a los grupos 2 y 3^(3,5,6).

Los autores concluyen que una pérdida sostenida de peso a largo plazo se asocia con una reducción significativa de FA y el mantenimiento del ritmo si-

nusal. Tanto la pérdida de peso, como evitar las fluctuaciones, constituyen una importante estrategia para reducir la creciente carga de FA, así como favorecer el perfil de riesgo cardiovascular, el estado inflamatorio y la remodelación cardíaca^(3,5,6).

Tras su presentación, el principal investigador, en diálogo con el Dr. P. Block, destacó: “Estos resultados subrayan la importancia de tratar las condiciones causales subyacentes al tratar de mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA obesos”, dijo Pathak. “La pérdida de peso y evitar su fluctuación constituyen estrategias importantes para reducir la creciente carga de FA, asociándose con un remodelado estructural beneficioso incluyendo reducciones significativas en los volúmenes de la aurícula izquierda y la hipertrofia ventricular izquierda”⁽⁷⁾.

Destacados cardiólogos dejaron su opinión en el portal de MedPage Today. El Dr. Bernard Gersh (Clínica Mayo, Rochester, Minnesota) dijo: “Este trabajo demuestra que la estrategia para las personas con FA es muy simple, deben bajar de peso”, y agregó: “Creo que realmente deberíamos considerar la pérdida de peso antes de hacer procedimientos ablativos, ya que su tasa de recurrencia se redujo notablemente. Sin duda uno de los trabajos más impresionantes de este año”⁽⁷⁻⁹⁾. A su vez, el Dr. Prediman Shah, MD (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles) enfatizó: “Este estudio es de enorme valor para los clínicos, sugiere que, al igual que en la enfermedad coronaria, también en la FA el tratamiento se inicia con la modificación del estilo de vida”, y agregó: “Podemos discutir cuál es el mecanismo hasta el cansancio, pero el hecho fundamental es que la asociación entre sobrepeso y FA es muy fuerte, y la pérdida de peso se asocia con una reducción robusta de la carga de FA”⁽⁸⁾.

Podríamos concluir que la mayor relevancia de este trabajo está en demostrar algo que sospechábamos antaño: una vez más el cambio en el estilo de vida es *PRIMORDIAL* a la hora de controlar los factores de riesgo cardiovasculares y también la carga de FA.

Radial versus Femoral Access in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: The MATRIX Trial

En las últimas décadas el manejo invasivo precoz de los síndromes coronarios agudos (SCA), junto al tratamiento antitrombótico, han disminuido el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) recurrente, pero también han aumentado el riesgo de sangrado. Uno de los principales puntos de sangrado es la arteria femoral, puncionada al realizar la intervención coronaria percutánea (ICP). La arteria

radial es más superficial y de menor calibre, cualidades que vuelven este acceso técnicamente más difícil pero con mejor perfil hemostático. Sin embargo, aún no está claro si el acceso radial es superior al femoral en cuanto a mejorar la evolución de pacientes no seleccionados con SCA manejados invasivamente. Con el objetivo de poner luz sobre este tema se diseñó el estudio Minimizing Adverse Haemorrhage

hagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX (MATRIX Access). Este trabajo forma parte del estudio MATRIX, internacional, multicéntrico (78 centros en Italia, Países Bajos, España y Suecia) y aleatorio con un diseño que incluye comparaciones directas de vías de acceso (radial vs femoral) y estrategias antitrombóticas (bivalirudina vs heparina) en más de 7.000 pacientes⁽⁸⁾. El programa MATRIX incluyó a pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) que estaban a punto de someterse a una estrategia invasiva. El cardiólogo intervencionista debía estar dispuesto a utilizar cualquiera de los accesos (radial o femoral) y debía tener experiencia para ambos (al menos 75 ICP y al menos 50% de las mismas en el contexto de SCA a través del acceso radial durante el último año). Antes del inicio de la ICP, 8.404 pacientes fueron aleatorizados en una relación 1: 1 a acceso radial (4.197) o femoral (4.207), utilizando un programa digital para asegurar que la asignación fuera ciega^(10,11).

Los dos objetivos coprimarios evaluados a 30 días fueron predefinidos como: 1) eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE): un compuesto de todas las causas de mortalidad, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV); y 2) eventos clínicos adversos netos (NACE): un compuesto de los principales sangrados no relacionado con cirugía de revascularización coronaria según el Consorcio para la Investigación Académica de las Hemorragias 3 o 5 (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tipo 3 o 5) o MACE^(10,11).

Los objetivos secundarios incluyeron los componentes individuales del objetivo principal, la mortalidad cardiovascular y la trombosis del stent. El sangrado también se evaluó y se dividió de acuerdo a los scores Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) y Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO). El análisis fue por intención de tratar. El α de dos caras se especificó previamente en 0,025^(10,12).

Los resultados fueron presentados por el Dr. Marco Valgimigli, Erasmus, Róterdam (Holanda) y simultáneamente publicados en la versión en línea en *The Lancet*⁽¹⁰⁾.

De los 4.197 pacientes aleatorizados al acceso radial, efectivamente se logró realizarlo en 3.951 (94%) y de los 4.207 asignados al acceso femoral, se logró este abordaje en 4.098 (97%). Se obtuvo un seguimiento completo a 30 días en 4.183 pacientes del acceso radial y en 4.191 del acceso femoral. En general, 48% se presentaron con un IAMCEST y 52%

con IAMSEST. El 48% de los pacientes recibieron clopidogrel antes del procedimiento, 24% ticagrelor y 3% prasugrel. La estrategia de tratamiento después de la angiografía inicial fue similar en ambos grupos, realizándose ICP en 80%, CRM en 4% y solo tratamiento médico en 16%. El cruzamiento entre abordajes fue más habitual en pacientes asignados inicialmente al abordaje radial (5,8% frente a 2,3%; $p < 0,001$), aunque no se observó diferencia alguna en el índice de fracaso de la ICP (6,3% vs 6,1%; $p = 0,77$). Las características basales fueron similares entre ambos grupos (edad media 67 años; 73% varones)^(10,11).

Los resultados mostraron que respecto al primer objetivo coprimario, el índice MACE fue menor con el abordaje radial que con el femoral (de 8,8% frente a 10,3%; HR=0,85 [IC95% 0,74-0,99; $p=0,0307$], si bien la diferencia no cumplió el estándar preespecificado para la significancia estadística (α de 0,025)⁽¹⁰⁾.

El segundo objetivo coprimario, el índice NACE, también se redujo en el grupo sometido a abordaje radial, cumpliendo ahora sí la diferencia para la significancia estadística (9,8% frente a 11,7%; HR=0,83 [IC 95% 0,73-0,96; $p=0,0092$]). El número necesario a tratar fue de 53⁽¹⁰⁾.

Respecto a los objetivos secundarios, el acceso radial se asoció con una significativa disminución en la mortalidad por todas las causas (acceso radial 1,6% vs femoral 2,2%, HR=0,72 [IC95% 0,53-0,99]; $p: 0,045$); mientras que las tasas de mortalidad cardíaca, IM y ACV no presentaron diferencias significativas ($p: 0,15$; $p: 0,20$; $p: 1$, respectivamente), así como tampoco la trombosis del stent ($p: 0,69$)⁽¹⁰⁾.

El riesgo de sangrado de acuerdo a los criterios TIMI o GUSTO no presentó diferencias significativas entre los grupos, pero la reducción relativa del riesgo estimada fue consistente con la reducción significativa del sangrado mayor BARC 3 o 5 en el grupo de acceso radial (radial vs femoral: 1,6% vs 2,3%, HR=0,67 [IC95% 0,49-0,92; $p=0,0128$]). El acceso radial también se asoció con tasas significativamente menores de reparación quirúrgica del sitio de acceso y transfusiones sanguíneas ($p=0,0025$)⁽¹⁰⁾.

Luego de la presentación, el Dr. S. Jolly, de la Universidad de Mc Master, Hamilton (ferviente defensor del acceso radial) comentó en el sitio web Heartwire de Medscape: “El estudio MATRIX es realmente muy importante y fue realizado sobre los hallazgos del RIVAL, tomando de aquel a los operadores más expertos en acceso radial e incluyendo a una población de alto riesgo; demostró que no solo reduce el sangrado, sino que también redujo la mortalidad”. Y finalizó: “Creo que este será ahora el es-

tudio que, tal vez, haga cambiar las directrices para hacer del acceso radial el enfoque inicial”^(13,14).

En un editorial que acompaña la publicación del estudio MATRIX, los Dres. S.S. Jolly y S. Mehta escribieron que los resultados, en el contexto de RIVAL y otros estudios, sugieren que con el acceso radial el sangrado del sitio de punción se reduce bastante poco, pero lo que sí habrá es una reducción correspondiente en la mortalidad, y agregan: “A pesar de la aparente reducción de la mortalidad, este ha-

llazgo debe interpretarse con cautela, ya que fue un resultado secundario”, destacando que “un metaanálisis que incluye a MATRIX muestra la consistencia de la reducción de la mortalidad”⁽¹⁵⁾.

Con los resultados del MATRIX, que incluye a más de 3.000 pacientes en cada rama de abordaje, parece quedar claro que el acceso radial debería ser el acceso de elección a la hora de abordar enfermos con SCA, incluyendo aquellos remitidos para angioplastia primaria.

Lipid-Lowering Effects of Evolocumab: OSLER Trial

En estudios a corto plazo evolocumab (anticuerpo monoclonal que inhibe la enzima convertasa subtilisina proproteína Kexin tipo 9-PCSK9- encargada de degradar los receptores de colesterol LDL [LDL-C]), redujo los niveles de LDL-C significativamente. El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo del evolocumab, sumado a la terapia estándar y comparar ambos tratamientos^(16,17).

Un total de 1.324 pacientes de cinco trabajos en fase 2 (OSLER-1) y 3.141 pacientes de siete trabajos en fase 3 (OSLER-2) fueron invitados a participar del programa OSLER extendido. Estos 4.465 pacientes fueron aleatorizados al azar en una relación 2:1 a evolocumab (n=2.976) vs terapia estándar (n=1.489). El evolocumab fue administrado en forma abierta mediante una inyección subcutánea de 140 mg cada dos semanas o de 420 mg una vez por mes. La mediana de seguimiento fue de 11,1 meses (rango intercuartil 11,0-12,8), el 7% abandonó tempranamente la terapia con evolocumab y el 96% completó el seguimiento⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Las características basales de la población fueron: edad media 58 años, 51% sexo masculino, 52% presentaban hipertensión arterial (HTA), 13% diabetes mellitus (DM), 10% historia de hipercolesterolemia familiar, el 20% historia de enfermedad coronaria y el 9% enfermedad cerebrovascular o periférica. El 70% se encontraba recibiendo alguna estatina y el 27% recibía altas dosis (definida como una reducción del LDL-C \geq 50% con atorvastatina \geq 40 mg/d o equivalente)^(16,17).

Los objetivos primarios valorados fueron los eventos adversos, un compuesto de: muerte, IM, angina inestable (AI) que requiera hospitalización, revascularización coronaria, ACV, ataque isquémico transitorio (AIT) y rehospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y la tolerabilidad, mientras que los

objetivos secundarios evaluaban el nivel de LDL-C y otros parámetros lipídicos^(16,17).

Los resultados fueron presentados por el Dr. Marc Sabatine y simultáneamente publicados en *New England Journal of Medicine*^(15,17).

El objetivo primario evaluado se redujo al año de 2,18% en el grupo de terapia estándar a 0,95% en el grupo evolocumab (HR=0,47 [IC95% 0,28-0,78; p=0,003]). La mayoría de los eventos adversos ocurrió sin diferencias significativas entre ambos grupos, aunque los eventos neurocognitivos fueron reportados en mayor proporción en el grupo evolocumab. El riesgo de eventos adversos, incluidos los neurocognitivos, no variaron significativamente con los niveles alcanzados de LDL-C^(17,19).

Respecto a los objetivos secundarios, evolocumab también redujo los niveles de LDL-C en 61% (IC95% 59%-63%; p < 0,0001), con una reducción absoluta de 73 mg/dL (IC95% 71-76) y una media alcanzada de 48 mg/dL^(17,19).

Los autores concluyen que tras un año de tratamiento, la terapia combinada redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares y los niveles del LDL-C^(16,17,19). “La reducción de los niveles de LDL-C fue abrumadora y creemos que esa debe ser la causa de la reducción de los eventos cardiovasculares que vimos tan rápidamente”, dijo el principal investigador, Marc Sabatine, y agregó: “Esto sugiere que si logramos descender el LDL-C a niveles realmente bajos, comenzaremos a ver un beneficio más temprano que el esperado con la intervención estándar”⁽¹⁹⁾.

Este trabajo vuelve a brindarnos evidencia acerca de la importancia de la terapia hipolipemiente “no estatínica” a la hora de alcanzar los objetivos terapéuticos con otra nueva y revolucionaria droga. En este tema tan debatido en los últimos años, el tiempo será el encargado de definir cuál será la mejor estrategia terapéutica.

Reduction in Total (First and Recurrent) Cardiovascular Events with Ezetimibe/Simvastatin compared with Simvastatin Alone post-Acute Coronary Syndromes in the IMPROVE-IT Trial

Como se publicó en nuestra edición anterior, Lo mejor del Congreso de la AHA 2014⁽²⁰⁾, el estudio IMPROVE-IT es el primer trabajo de esta última década que demostró un beneficio clínico al adicionar un fármaco hipolipemiante no estatina (ezetimibe) al tratamiento con estatinas (simvastatina) en pacientes pos SCA de alto riesgo⁽²¹⁾. En este primer reporte, los autores concluyeron que el agregado de ezetimibe a la terapia con estatinas produjo una disminución gradual de los niveles de LDL-C y mejoró los resultados cardiovasculares. Por otra parte, la reducción de LDL-C a niveles por debajo de los objetivos anteriores establecidos proporcionó beneficio adicional⁽²¹⁾.

El pasado 16 de marzo, Sabina A. Murphy, MPH (directora de Bioestadística del Grupo de estudio TIMI) presentó los resultados de este trabajo, donde se analiza el número *total de eventos CV* (primer evento + eventos recurrentes). El objetivo principal fue un compuesto de: muerte CV, IM, angina inestable que requiere hospitalización, ACV y revascularización coronaria que se produjeron durante una mediana de seis años de seguimiento, comparando pacientes con SCA de alto riesgo tratados con simvastatina (40 mg) y ezetimibe (10 mg) versus simvastatina (40 mg) y placebo⁽²²⁾. Este estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico, incluyó a 18.144 pacientes mayores de 50 años lue-

go de un SCA de alto riesgo. Se registraron un total de 9.545 eventos incluidos en el objetivo principal compuesto (5.314 primeros eventos, 4.231 eventos recurrentes). La combinación ezetimibe/simvastatina se asoció a una reducción del 9% del total de eventos (RR=0,91, p=0,007) y una reducción del 12% de los eventos recurrentes (RR=0,88, IC 0,79-0,98) en comparación con la estrategia de tratamiento con simvastatina⁽²²⁾. La reducción del primer evento fue previamente reportada en la AHA de noviembre 2014 (HR=0,936 IC95% 0,89-0,99; p=0,016)^(20,21).

Según los investigadores, la menor tasa de eventos totales asociados con la adición de ezetimibe se basó en la disminución de IM no fatales (RR=0,87, p=0,004) y ACV no fatales (RR=0,7, p=0,005)⁽²²⁾. Además, el objetivo secundario de mortalidad CV, IM no fatal y eventos que requieren revascularización urgente se redujo en un 15% en el grupo de simvastatina/ezetimibe (RR 0,85, p=0,002)⁽²²⁾.

Los autores concluyeron que la terapia hipolipemiante combinada redujo la totalidad de eventos del objetivo principal en comparación con la monoterapia, a expensas de la reducción de IM no fatales, ACV no fatales y revascularización urgente. Estos resultados apoyan la estrategia de continuar con una terapia combinada intensiva de reducción de lípidos después de un evento CV recurrente⁽²²⁾.

After 80: Los pacientes octogenarios con síndrome coronario agudo se benefician de una estrategia agresiva

Este original trabajo presentado por el Dr. Nicolai Tegn y publicado simultáneamente en *New England Journal of Medicine* demostró que los pacientes mayores de 80 años se pueden beneficiar de una estrategia agresiva e invasiva de tratamiento que podría ser innecesariamente negada dada la edad de los pacientes⁽²³⁾.

El estudio se realizó en 16 centros de Noruega e incluyó a 458 pacientes octogenarios que ingresaron cursando un IAMSEST o AI, los cuales se aleatorizaron en una relación 1:1 a una estrategia conservadora con tratamiento médico o una más agresiva con ICP⁽²⁵⁾. En los pacientes que recibieron una estrategia invasiva se observó una reducción de 47% de eventos comparado con la rama conservadora⁽²³⁾.

Los resultados demuestran que la edad no debería ser una variable prohibitiva a la hora de indicar una estrategia invasiva como tratamiento. Tras su presentación, el Dr. Tegn enfatizó: “Dado que la población por encima de los 80 años no está representada en los trabajos clásicos de estrategia invasiva versus conservadora, se tiende en muchos lugares a no ser tratada de acuerdo a la guías”, y agregó: “Este es el primer trabajo específicamente diseñado en esta población y mostró que los pacientes añosos también se benefician de un tratamiento invasivo”. Y culminó su presentación aseverando: “*I believe our study provides a sufficient basis to recommend an invasive approach*”⁽²⁴⁾.

Prospective Multicenter Imaging Study for the Evaluation of Chest Pain: PROMISE

Considerando el elevado número de pacientes que consultan por dolor torácico y el escaso número de estudios aleatorizados que evalúan la mejor estrategia de valoración inicial, se planificó el estudio PROMISE. Es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de metodología pragmática, que compara por primera vez la eficacia de la prueba anatómica mediante el uso de angiografía coronaria por tomografía computarizada ≥ 64 hileras (CTA) frente a las pruebas funcionales (ECG de esfuerzo, ecocardiografía de estrés o estudio nuclear de estrés) como la herramienta diagnóstica inicial en pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad arterial coronaria (EAC). Además, se realizó un subestudio de carácter económico para evaluar la rentabilidad desde una perspectiva social en EEUU^(25,26).

Se aleatorizaron 10.003 pacientes de EEUU y Canadá entre los años 2010 y 2013 en una relación 1:1 a una estrategia inicial de prueba anatómica con el uso de CTA (n: 4.996) o a pruebas funcionales (n: 5.007); ECG de esfuerzo: 10%, ecocardiografía de estrés: 23% o estudio nuclear con radioisótopos: 67%. El seguimiento mínimo fue de 12 meses, lo completaron el 95% en la rama CTA y 92% en la rama prueba funcional. Los criterios de inclusión: pacientes con sospecha de enfermedad coronaria con ángor estable, hombres ≥ 55 años y mujeres ≥ 65 años que estuvieran sintomáticos; o hombres entre 45 y 54 años o mujeres entre 50 y 64 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Se excluyeron los pacientes clínicamente inestables, con valvulopatía o cardiopatía importante o con contraindicación para la realización de CTA^(25,26).

El objetivo primario evaluado fue un compuesto de muerte por cualquier causa, IM, hospitalización por angina inestable o una complicación mayor del procedimiento (ACV, sangrado, insuficiencia renal o anafilaxia). Los objetivos secundarios incluyeron los del objetivo primario individualmente, el número de procedimientos realizados en ausencia de EAC obstructiva, y la radiación acumulada^(25,26).

Los resultados fueron presentados por la Dra. Pamela Douglas (Duke Clinical Research Institute, Durham, NC) y simultáneamente publicados en *New England Journal of Medicine*⁽²⁵⁾.

La edad media de los pacientes fue de $60,8 \pm 8,3$ años, el 52,7% eran mujeres y el 87,7% tenía dolor torácico o disnea de esfuerzo. La probabilidad media pretest de enfermedad coronaria obstructiva fue de $53,3\% \pm 21,4\%$. Durante un período de seguimiento medio de 25 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al objetivo primario: ocurrió un evento en 164 de los 4.996 pacientes del grupo de CTA (3,3%) y en 151 de 5.007

(3,0%) en el grupo de pruebas funcionales; (HR=1,04 [IC95% 0,83-1,29]; p=0,75). En cuanto a los objetivos secundarios, el CTA se asoció con un menor número de cateterismos que no mostraron EAC obstructiva que las pruebas funcionales (3,4% vs 4,3%, p=0,02), aunque más pacientes en el grupo de CTA se sometieron a cateterismo dentro de los 90 días posteriores a la aleatorización (12,2% frente a 8,1%). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a mortalidad por cualquier causa o IAM no fatal; (HR=0,88 [IC95% 0,67-1,16]; p=0,348). La exposición a la radiación acumulativa promedio por paciente fue menor en el grupo de CTA que en el grupo de pruebas funcionales (10,0 vs 11,3 mSv), pero el 32,6% de los pacientes en el grupo de pruebas funcionales no tuvo ninguna exposición, por lo que la exposición total fue mayor en el grupo CTA (media, 12,0 mSv vs 10,1 mSv; p < 0,001)⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Los autores concluyen que en los pacientes sintomáticos con sospecha de EAC que requirieron pruebas no invasivas, una estrategia inicial de CTA, en comparación con las pruebas funcionales, no mejoró los resultados clínicos con una mediana de seguimiento de dos años^(26,27).

El Dr. Daniel Marcos (Duke Clinical Research Center, Durham, Carolina del Norte), que llevó a cabo un análisis económico de PROMISE, mostró que el CTA (U\$S 400) tiene menor costo que las pruebas funcionales (ecoestrés U\$S 500 vs radioisótopos U\$S 1.000). A pesar de ello, con el uso del CTA se incrementó el uso de cateterismos invasivos en un 4%, y a su vez los pacientes en la rama de CTA fueron dos veces más propensos a recibir una revascularización (311 pacientes [6,2%] vs 158 pacientes [3,2%]). Por lo que después de evaluar el costo medio de cada prueba y de las pruebas utilizadas en el seguimiento, el costo neto en los primeros 90 días fue de U\$S 279 más alto en promedio con CTA que con las pruebas funcionales. A los dos años, sin embargo, la diferencia de costo fue de solo U\$S 29. Los autores concluyen que en pacientes estables con nuevo dolor en el pecho, la estrategia CTA mejoró la eficiencia del uso de la evaluación invasiva. Pero a pesar de disminuir los costos de las pruebas iniciales con el CTA en comparación con las pruebas funcionales, el efecto neto fue un pequeño (< U\$S 500) aumento en el costo, aunque no estadísticamente significativo⁽²⁸⁾.

En un editorial, que fue publicado en el mismo número de *New England Journal of Medicine*⁽²⁹⁾, el Dr. Christopher Kramer (Universidad de Virginia, Charlottesville, EEUU) señala que el gasto de Medicare en imágenes médicas fue más del doble entre el 2000 y 2006, y que una tercera parte de estos cos-

tos fueron atribuidos a imagen cardiovascular. Kramer añade que los estudios de CTA en el servicio de urgencias han demostrado que la prueba está asociada con un alta más rápida en comparación con la atención estándar sin un aumento en las tasas de eventos. Aun así, muchas compañías de seguros no cubren los costos del CTA debido a la falta de evidencia clínica. Este “empate” demostrado en PROMISE entre el CTA versus pruebas funcio-

nales convencionales “inclina la campana en ese sentido”⁽²⁹⁾.

En nuestro país también estamos más familiarizados con las pruebas funcionales, tal vez también por un tema de disponibilidad. Con los resultados de este estudio podemos al menos quedarnos satisfechos de que lo que tenemos para ofrecerles a nuestros pacientes “es similar” a la nueva tecnología aunque no disponemos de datos económicos.

Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin: PEGASUS-TIMI 54

Las guías terapéuticas actuales recomiendan la adición de un antagonista del receptor P2Y12 a la aspirina solo para el primer año después de un SCA. El beneficio potencial de la terapia dual antiplaquetaria (DAPT) más allá de un año no ha sido establecido⁽³⁰⁾.

Este estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, investigó la eficacia y seguridad del ticagrelor adicionado a la aspirina para la prevención de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con factores de riesgo y antecedentes de IM^(30,31).

Se incluyeron 21.162 pacientes asignados al azar en 1.161 centros de 31 países entre octubre del 2010 y mayo del 2013. Los pacientes tenían al menos 50 años de edad, con antecedente de IM en uno a tres años previos y presentaban un factor de alto riesgo (edad \geq 65 años, DM en tratamiento, segundo IM, enfermedad coronaria multivaso y/o enfermedad renal crónica: clearance de creatinina $<$ 60 ml/min.) Se los asignó de manera aleatoria a tratamiento con ticagrelor 90 mg dos veces al día (n=7.050), ticagrelor 60 mg dos veces al día (n=7.045) o placebo (n=7.067). Todos los pacientes recibieron tratamiento con aspirina (AAS) a bajas dosis (75-150 mg) y fueron seguidos durante una mediana de 33 meses^(30,31).

Se observó una menor incidencia del punto final primario (muerte cardiovascular, IAM y/o ACV) a tres años en los pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con los que recibieron placebo, 7,85% en el grupo que recibió 90 mg; 7,77% en el grupo que recibió 60 mg, y 9,04% en el grupo placebo (el grupo de 90 mg vs placebo presentó un HR=0,85 (IC95% 0,75-0,96; p=0,008); el grupo de 60 mg vs placebo presentó un HR=0,84 (IC95% 0,74-0,95; p=0,004)⁽³⁰⁾.

En cuanto a los puntos finales secundarios, no se observaron diferencias significativas en la muerte cardiovascular: 2,94% en el grupo 90 mg vs 2,86% en el grupo 60 mg y 3,39% en el grupo placebo (el grupo de 90 mg vs placebo, p=0,15; el grupo de 60 mg vs placebo, p=0,07). Sin embargo,

la tasa de IAM mostró diferencias significativas, 4,4% en el grupo 90 mg, 4,5% en el grupo 60 mg y 5,25% en el grupo placebo (el grupo de 90 mg vs placebo, p=0,01; el grupo de 60 mg vs placebo, p=0,03). Asimismo, se observó menor tasa de ACV en el grupo que recibió ticagrelor 60 mg comparado con placebo, 1,47% vs 1,94% respectivamente (p=0,03)⁽³⁰⁾.

En relación con la seguridad, el sangrado mayor TIMI fue más frecuente con ambas dosis de ticagrelor en comparación con placebo (2,60% en el grupo 90 mg, 2,30% en el grupo 60 mg y 1,06% en el grupo placebo, p < 0,001 para cada dosis vs placebo). El sangrado menor TIMI también fue significativamente mayor en los grupos tratados con ticagrelor (1,31%, 1,18%, 0,36% respectivamente, p < 0,001 para cada dosis vs placebo). Las tasas de hemorragia intracraneal (HIC) no fatal y sangrado fatal fueron similares entre los tres grupos (0,63%, 0,71% y 0,60% respectivamente, p=NS)⁽³⁰⁾.

En conclusión, el agregado de ticagrelor a la aspirina a bajas dosis en pacientes luego de uno a tres años de un IM mostró reducción significativa de la muerte cardiovascular, el IAM o ACV y aumentó el riesgo de sangrados mayores⁽³⁰⁾.

En una entrevista, el Dr. Marc S. Sabatine destacó los resultados beneficiosos de la adición del ticagrelor a la aspirina luego del año del IM, en cuanto a la muerte cardiovascular, IAM y/o ACV, y señaló como un punto importante el seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes. A pesar de un aumento significativo de los sangrados mayores, enfatizó en el hecho de que no se evidenció un incremento significativo del sangrado fatal ni la HIC no fatal⁽³²⁾.

El desafío que plantea este estudio es identificar a los pacientes que pueden ser favorecidos por este plan terapéutico, tal cual concluyó el Dr. M. Sabatine en su presentación: “La DAPT a largo plazo con dosis bajas de aspirina y ticagrelor se debe considerar en los pacientes *apropiados* con IM”⁽³³⁾.

5 years outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial

El PARTNER es un estudio aleatorizado que evaluó los resultados del reemplazo valvular aórtico transcatheter (TAVR por su sigla en inglés) en pacientes con estenosis aórtica severa de alto riesgo o considerados inoperables. La cohorte A comparó el TAVR y la sustitución valvular aórtica quirúrgica (SVA) convencional en pacientes de alto riesgo y la cohorte B analizó los pacientes considerados inoperables comparando los resultados entre el TAVR y el mejor tratamiento médico^(34,35).

En los pacientes con estenosis aórtica de alto riesgo el implante percutáneo y el procedimiento quirúrgico convencional para el reemplazo de la válvula aórtica se asociaron con tasas similares de supervivencia al año, aunque hubo diferencias importantes en los riesgos periprocedimientos. A los dos años de seguimiento el estudio PARTNER apoya el TAVR como alternativa a la cirugía en pacientes de alto riesgo⁽³⁴⁾.

Los dos tratamientos fueron similares con respecto a la mortalidad, reducción de los síntomas y la mejora de la hemodinámica valvular, pero la regurgitación paravalvular fue más frecuente después de TAVR y se asoció con mayor mortalidad tardía⁽³⁶⁾.

El estudio presentado en este congreso muestra los resultados finales de la cohorte A a cinco años.

El PARTNER es un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico que se realizó en 26 hospitales (dos de Canadá, uno de Alemania y 23 de EEUU)⁽³⁷⁾. En la cohorte A fueron incluidos 699 pacientes (348 asignados a TAVR, 351 asignados a SVA). La mortalidad a cinco años fue de 67,8% para el grupo TAVR y 62,4% para el grupo SVA (HR=1,04 [IC95% 0,86-1,24]; p=0,76). Del mismo modo, tampoco hubo diferencia significativa en la muerte por causas cardiovasculares: 53,1% en el grupo TAVR y 47,6% en el de SVA (p= 0,67)⁽³⁷⁾.

El riesgo de ACV o AIT fue similar en cada grupo en el análisis a los cinco años (14,7% TAVR vs 15,9% SVA; p=0,35), así como el punto final combinado de ACV, AIT o muerte por cualquier causa (71,6% vs 64,4% respectivamente; p=0,35)⁽³⁷⁾.

El perfil hemodinámico de las prótesis valvulares y la regresión de la masa ventricular izquierda fue similar para ambos grupos. No se registró deterioro estructural de las válvulas que requirieran reemplazo valvular quirúrgico en ningún grupo⁽³⁷⁾.

A los 30 días del procedimiento se diagnosticó insuficiencia aórtica (IAo) moderada o severa en 40 (14%) pacientes de los 280 del grupo TAVR y en 2 (1%) de 228 en el grupo de SVA (p < 0,0001), en su

mayoría a nivel paravalvular. La presencia de IAo se asoció con un aumento de la mortalidad a cinco años en el grupo de TAVR (72,4% IAo moderada o severa vs 56,6% IAo leve o menor; p=0,003). Como se publicó en reportes anteriores, incluso la presencia de IAo leve se asoció con una menor supervivencia a los cinco años⁽³⁷⁾.

El PARTNER 1 concluye que el TAVR es una alternativa a la cirugía para los pacientes con estenosis aórtica y alto riesgo quirúrgico basado en los resultados clínicos similares⁽³⁷⁾.

Durante una conferencia de prensa, el Dr. M.J. Mack dijo: “Inicialmente hubo un aumento en la tasa de ACV asociado con el TAVR en comparación con SVA. En el momento en que llegamos a los dos años esas líneas convergen, y no hay diferencia en la tasa de ACV a cinco años entre las dos estrategias”. Para concluir, enfatizó: “A los cinco años de seguimiento este ensayo sostiene que el TAVR es una alternativa a la cirugía en pacientes de alto riesgo, con mortalidad y otros resultados clínicos similares”⁽³⁸⁾.

Bibliografía

1. **American College of Cardiology.** Opening session video [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 2 Jul 2015]. Disponible en: http://accscientificsession.acc.org/scientific-session/acc/meeting-news/opening-session-video.aspx?WT.mc_id=A15195
2. **O’Gara P.** ACC Opening Sesión [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 5 Jul 2015]. Disponible en: <http://acc.mediasite.com/mediasite/Play/08f2d05092434767b6705cb93f01ec1a1d>
3. **Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al.** Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65(20):2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.002.
4. **Zipes DP.** Having atrial fibrillation in their sights [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 2 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.practiceupdate.com/expertopinion/1602/1/2?elsca1>
5. **Block P.** LEGACY [Internet]. San Diego: ACC; 2015. [citado 20 Jul 2015]. Disponible en: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/03/15/16/27/8am-pt-316-legacy-afib-burden-reduced-for-patients-succeeding-in-long-term-weight-management?w_nav=S
6. **Vidal Pérez R.** Si quieres controlar la fibrilación auricular tienes que adelgazar. Estudio LEGACY 2015

- May 6 [citado 2015 May 10] En: *Cardiología hoy Blog* [Internet]. Madrid: SEC. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/multimedia/blog/6308-si-quieres-controlar-lafibrilacion-auricular-tienes-que-adelgazar-estudio-legacy>
7. LEGACY: long term effect of goal-directed weight management on afib [Internet]. San Diego: ACC; 2015. [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery>
 8. **Phend C.** ACC: Weight loss might also shed afib [Internet]. San Diego: ACC; 2015. [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ACC/50514>
 9. **Fuster V.** LEGACY [Internet]. San Diego: ACC; 2015. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=2196400>
 10. **Valgimigli M, Gagnor A, Calabró, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al.** Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: A randomized multicenter trial. *Lancet* 2015;385(9986): 2465-76.
 11. **Valgimigli M.** Results from the minimizing adverse haemorrhagic events by transradial access site and systemic implementation of Angiox-MATRIX access program [Internet]. San Diego: ACC; 2015. [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=D0584F08512A4021B6AD8FDA18D96DDA>
 12. **O'Neill W.** ACC: MATRIX scores for transradial [Internet]. San Diego: ACC; 2015. [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ACC/50538>
 13. **O'Riordan M.** MATRIX: Radial PCI reduces major bleeding, all-cause mortality in ACS patients [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/841583?src=confwrap&uac=182226DJ#vp_2
 14. **Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al.** Radial versus femoral access for coronary angiography in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomized, parallel group, multicenter trial. *Lancet* 2011; 377: (9775): 1409-20. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60404-2.
 15. **Jolly SS, Mehta SR.** Coronary intervention: Radial artery access comes of age. *Lancet* 2015; 385(9986):2437-9. DOI:S0140-6736(15)60507-4
 16. **Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al.** Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
 17. **Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Ballantyne CM, Somaratne R, et al.** OSLER: effect of PCSK9 inhibitor evolocumab en CV outcomes [Internet]. San Diego: ACC;2015. [citado 10 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=45DE463161F340B3A3C55CE890EEE3A7>
 18. **Sabatine MS.** OSLER: Evolocumab reduce eventos cardiovasculares comparado con la terapia estándar con estatinas. Presentado en: Congresos internacionales. 64th Annual Scientific Session & Expo; 2015 Mar 14-16; San Diego, California. Disponible en : http://solaci.org/es/evento_detalle.php?id=736&utm_source=
 19. OSLER. PCSK9-Inhibitor Evolocumab Shown to Dramatically Lower LDL [Internet]. San Diego: ACC; 2015. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/03/11/12/59/8am-pt-315-osler-1-and-2>
 20. **Bonino A, Narbondo F.** Lo mejor del congreso de la AHA 2014. *Rev Urug Cardiol* 2015; 30 (1): 66-76.
 21. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97 DOI:101056. NEJMoa1410489.
 22. **Murphy SA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Musliner T, Tershakovec A, et al.** Reduction in Total (First and Recurrent) Cardiovascular Events with Ezetimibe/Simvastatin compared with Simvastatin Alone post ACS in the IMPROVE-IT Trial [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 20 Jul 2015]. Disponible en: <https://www.google.com/uy/webhp?sourceid=chrome-ins-tant&ion=1&espv=2&ie=UTF8#q=ACC+15+Presentation+Slides+IMPROVE+IT.ppt>
 23. After Eighty: Comparison of cardiac events in older acute STEMI patients [Internet]. San Diego: ACC; 2015. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/03/11/13/25/1045-am-pt-316->
 24. **Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista.** After 80: Los pacientes octogenarios con síndrome coronario agudo se benefician de una estrategia agresiva [Internet]. Buenos Aires: SOLACI; 2015 [citado 20 Jul 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://solaci.org/es/evento_detalle.php?id=738&utm_source
 25. **Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al.** Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1291-1300. DOI: 10.1056/NEJMoa1415516
 26. **O'Riordan M.** PROMISE: CT angiography does not reduce hard events compared with functional testing strategy [Internet]. New York: ACC; 2015 [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: [197](http://www.medsca-</div><div data-bbox=)

- pe.com/viewarticle/841497?src=wnl_int_edit_tp10&uac=182226DJ&impID=672374
27. PROMISE: economic comparison of anatomic vs. functional diagnostic testing in symptomatic patients with suspected CAD [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.acc.org>
 28. **O’Riordan M.** Heart wire from Medscape. PROMISE: CT angiography does not reduce hard events compared with functional testing strategy [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 9 Jul 2015]. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/841497?src=wnl_int_edit_tp10&uac=182226DJ&impID=672374#vp_2
 29. **Kramer CM.** Cardiovascular Imaging and Outcomes: PROMISEs to Keep. *N Engl J Med* 2015; 372:1366-1367. DOI: 10.1056/NEJMe1501924
 30. **Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al.** Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791-800.
 31. **Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al.** Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014;167(4):437-44.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.020.
 32. **Block PC.** PEGASUS-TIMI 54 [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 20 Jul 2015]. [aprox. 2 Pantallas]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=36MQPfqJP8g>
 33. **TIMI Study Group.** PEGASUS-TIMI 54 [Internet]. San Diego: ACC; 2015 [citado 20 Jul 2015]. [aprox. 2 Pantallas]. Disponible en: www.timi.org/index.php?page=pegasus-timi-54
 34. **Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.** Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363(17):1597-607.
 35. **Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.** Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364(23): 2187-98.
 36. **Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al.** Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686-95.
 37. **Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al.** 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jun [citado 2015 Jul 20]; 385(9986). Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60308-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60308-7).
 38. PARTNER 1: TAVR equivalent to surgery in high-risk patients, better than standard care in inoperable patients [Internet]. San Diego: ACC; 2015. Disponible en: www.healio.com/.../partner-1-tavr-equivalent-to-surgery-in-high-risk-patient