

Estrategia invasiva contemporánea en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Joaquín J. Alonso Martín, José M. Serrano Antolín, Juan L. Gutiérrez Chico, Lidia Melgares Delgado, Pedro Talavera Calle y Alejandro Curcio Ruigómez

Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.

Los estudios publicados desde 1999 que compararon una estrategia invasiva moderna (con disponibilidad de *stent* y nuevos antitrombóticos) y conservadora (invasiva selectiva) en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST han demostrado que la estrategia invasiva disminuye, a largo plazo, la incidencia de muerte o infarto y mejora la evolución clínica en los pacientes de alto riesgo, aunque durante la hospitalización aumenta levemente las complicaciones isquémicas. El momento de realizar la coronariografía es controvertido, aunque la mayoría de las guías recomiendan que se haga en las primeras 48 h. Los pacientes que más se benefician son los que presentan cambios en el ST, elevación de troponinas o diabetes. Los de bajo riesgo con ambas estrategias tienen resultados similares. El beneficio de la estrategia invasiva se atribuye a la revascularización mecánica, pero también al uso de los nuevos antitrombóticos (clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa). La utilización de clopidogrel está recomendada por la mayoría de las guías, aunque el momento de su aplicación es objeto de controversia y los datos más recientes indican que parece preferible la heparina no fraccionada si se planifica una estrategia invasiva. La administración precoz de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (tirofiban o eptifibatida) está indicada. En los casos en que la coronariografía se realiza tempranamente (menos de 2,5-6 h), el uso de abciximab o eptifibatida en el laboratorio de hemodinámica, una vez conocida la anatomía coronaria, parece una estrategia razonable.

Palabras clave: *Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Angina inestable. Infarto de miocardio sin Q. Estrategia invasiva. Angioplastia. Intervencionismo coronario percutáneo.*

Correspondencia: Dr. J.J. Alonso.
Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada.
Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada. Madrid. España.
Correo electrónico: jalonso.hflr@salud.madrid.org

Contemporary Invasive Treatment in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

Studies published since 1999 that have compared modern invasive treatment (following the availability of stents and new antithrombotic drugs) in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTACS) with more conservative (i.e., selectively invasive) treatment have shown that the long-term outcome is better in high-risk patients when the invasive approach is used. Mortality and myocardial infarction are less likely, although the number of ischemic complications occurring during hospitalization is slightly increased. There is still some controversy about how soon coronary angiography should be performed. Most guidelines recommend carrying it out during the first 48 hours in high-risk patients. The benefit is greatest in those who presented with ST-segment alterations, an elevated troponin level, or diabetes. The better results achieved with the invasive approach in high-risk patients are not only due to the effect of mechanical revascularization, but also to the use of new, more aggressive antithrombotic drugs, such as clopidogrel or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Although clopidogrel is recommended by most guidelines, the timing of administration is still controversial. Recent data indicate that unfractionated heparin should be used in NSTACS patients who are expected to undergo invasive treatment. The early administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (e.g., tirofiban or eptifibatide) until several hours after percutaneous intervention is universally indicated, except when coronary angiography is to be carried out within 2.5-6 hours. In these cases, giving abciximab or eptifibatide in the catheterization laboratory seems to be a reasonable approach once the coronary anatomy is known and angioplasty has been decided on.

Key words: *Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Unstable angina. Non-Q-wave acute myocardial infarction. Invasive strategy. Angioplasty. Percutaneous coronary intervention.*

INTRODUCCIÓN

En la década de los ochenta se demostró que era factible la realización de una coronariografía y una

angioplastia de forma precoz en el síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASET)^{1,2}. Esta observación abrió la puerta al planteamiento de una nueva estrategia de tratamiento del SCASET que se basaba en la realización precoz de una coronariografía seguida de revascularización percutánea o quirúrgica si éstas estaban indicadas. Con esta estrategia se estratifica al paciente y se planifica su tratamiento, tomando como base el conocimiento de su anatomía en lugar de las pruebas de provocación de isquemia. También permitió el diseño y el desarrollo de ensayos clínicos que compararan la estrategia invasiva precoz (coronariografía precoz y revascularización si estaba indicada) con la estrategia clásica, en la que sólo se indicaba la coronariografía en los pacientes que no se estabilizaban con tratamiento médico o en los que se objetivaba isquemia miocárdica en las pruebas de provocación de isquemia^{3,4}.

La estrategia invasiva se basa en la hipótesis de que el tratamiento mecánico de la lesión, añadido al tratamiento médico, logra estabilizar y desactivar la placa en un porcentaje mayor de casos que el tratamiento médico aislado. La trombogenicidad de la placa persiste bastante tiempo después de la estabilización clínica del SCA y hay un período en que la placa está quiescente, pero activa. Las placas quiescentes tienen alto riesgo de retrombosis⁵. Esto ocurre por dos mecanismos. En el primero, el proceso habitual de limitación de la formación de trombo y reendotelización con restauración de la continuidad endotelial fracasa, con lo que se sigue aponiendo trombo o se inician nuevos procesos de trombosis al estar el contenido subendotelial en contacto con la sangre. En el segundo mecanismo, la formación de trombo mural de mayor o menor volumen que se produce en el proceso fisiopatológico del SCA, activa por sí mismo diferentes mecanismos de retrombosis: *a)* turbulencia del flujo por la propia estenosis ocasionada por el trombo; *b)* liberación local de sustancias que determinan vasoconstricción local, y *c)* efectos protrombóticos de sustancias liberadas desde el trombo o su entorno. Además, hay la posibilidad de rerrotura de la placa. Esto contribuye a que más del 40% de los pacientes que han presentado un SCASET manejados de forma conservadora precise rehospitalización dentro del primer año y medio después del ingreso y un 11% presenta un infarto de miocardio⁶. La intervención mecánica favorecería la desactivación de la placa mediante la normalización del flujo al eliminar la estenosis residual. Además, si se efectúa con un *stent* se consigue la aposición de la mayor parte de la rotura endotelial, lo que disminuye el contacto del tejido subendotelial con la sangre y, en consecuencia, la trombogenicidad local y se normaliza la geometría de la luz arterial y del flujo local⁷⁻⁹. Por otra parte, la práctica de la coronariografía permite el conocimiento de la anatomía coronaria y la posibilidad

de revascularizar otras placas vulnerables que también podrían complicar la evolución.

En los últimos 10 años se han desarrollado múltiples estudios, observacionales y ensayos clínicos, en los que se ha comparado la estrategia invasiva precoz sistemática con la estrategia conservadora, recientemente red denominada estrategia invasiva selectiva^{10,11}, así como estudios con nuevos y más potentes fármacos antitrombóticos aplicados en el contexto del SCASET, manejo invasivo o conservadoramente, que han aportado mucha información sobre la eficacia de las diferentes estrategias de tratamiento del SCASET. La controversia actual se centra en las siguientes cuestiones: ¿quién se beneficia realmente?, ¿cómo prepararla farmacológicamente? y ¿cuándo realizarla?

¿QUÉ PACIENTES SE BENEFICIAN REALMENTE DE UNA ESTRATEGIA INVASIVA PRECOZ?

Estudios comparativos de la estrategia invasiva sistemática y la estrategia conservadora en el SCASET

Es importante definir bien los conceptos¹⁰⁻¹² que se utilizan. Con el término de estrategia conservadora del SCASET o, más recientemente denominada, estrategia invasiva selectiva, nos referimos a aquella basada en el tratamiento médico intensivo (medicación antiisquémica y antitrombóticos) más coronariografía y revascularización únicamente en los pacientes con isquemia recurrente espontánea o inducida mediante pruebas no invasivas. Por tanto, combina la terapia médica con una cuidadosa evaluación clínica durante el ingreso y la realización de pruebas de provocación de isquemia para así detectar a los pacientes de riesgo. Por el contrario, la estrategia invasiva incluye, junto con el tratamiento médico intensivo, la realización de una coronariografía sistemática seguida de revascularización percutánea o quirúrgica, si es posible y está indicada.

En la década de los noventa se publicaron dos estudios^{3,4} en los que se compararon las estrategias invasiva y conservadora. El primero fue el TIMI III-B³, en el que 1.437 pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio (IAM) sin onda Q fueron aleatorizados a una estrategia invasiva, en la que se realizaba una coronariografía sistemática entre las 18 y las 48 h siguientes al inicio del SCA seguida de revascularización si ésta estaba indicada, o asignados a una estrategia conservadora. La incidencia de muerte o reinfarto al año fue similar en los 2 grupos (invasivo: 12,2%, conservador: 10,8%; $p = \text{NS}$). Sin embargo, los pacientes incluidos en el grupo intervencionista tuvieron una estancia hospitalaria más corta, una tasa menor de rehospitalizaciones y necesitaron menor cantidad de tratamiento antianginoso. En este estudio se observó que los subgrupos de más riesgo se beneficiaban más

de una estrategia invasiva. Así, se detectó una menor mortalidad a los 40 días en los pacientes > 65 años (el 7,9 frente al 14,8%) y en los pacientes con IAM sin onda Q (el 7,2 frente al 9,9%). En el segundo estudio (VANQWISH), publicado en 1998⁴, la estrategia invasiva se mostró inferior en términos clínicos a la conservadora. Se aleatorizó a 920 pacientes con IAM sin onda Q a una estrategia invasiva, en la que la coronariografía se realizaba en las primeras 72 h, o a una estrategia conservadora. En el momento del alta y a los 12 meses, la incidencia de muerte o reinfarto fue menor en los pacientes asignados al grupo conservador (el 3,3 frente al 7,8%, $p = 0,004$ y el 18,6 frente al 24%, $p = 0,05$, respectivamente). Incluso la mortalidad al año en el grupo conservador fue menor (el 7,9 frente al 12,5% en el grupo invasivo), aunque a largo plazo se igualaron las tasas de muerte o reinfarto. Sin embargo, es necesario resaltar que este incremento de la mortalidad observada en los pacientes asignados a la estrategia intervencionista fue debida fundamentalmente a la elevada mortalidad de la cirugía (11,6%).

Ambos estudios tienen limitaciones en su interpretación actual: alta tasa de *crossover* en ambos estudios, resultados de la angioplastia que hoy día se considerarían subóptimos y, sobre todo, que el tratamiento médico y las técnicas de revascularización son muy diferentes de las actuales (utilización sistemática de *stent*, tienopiridinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y tienopiridinas).

Desde el año 1999 se ha publicado un conjunto de estudios¹³⁻¹⁶, entre los que destacan 3 (FRISC II^{13,14}, TACTICS-TIMI 18¹⁵ y RITA 3¹⁶) realizados con estrategias más acordes a las recomendadas en la guías clínicas vigentes (utilización de *stent*, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y tienopiridinas) (tabla 1). Considerados globalmente, estos 3 estudios muestran que, en pacientes de riesgo con SCASEST, la estrategia invasiva es más beneficiosa que la conservadora. El estudio FRISC II^{13,14} fue el primero en el que se demostró que los pacientes con SCASEST de alto riesgo evolucionaban clínicamente mejor con una estrategia invasiva precoz. La incidencia de muerte o reinfarto al

TABLA 1. Características y resultados de los tres principales estudios que comparan las estrategias invasiva y conservadora en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

	FRISC II ¹³	TACTICS-TIMI 18 ¹⁵	RITA 3 ¹⁶
Número (varones en %)	2.457 (70)	2.220 (66)	1.810 (62)
Edad, media en años	65	62	63
Período de inclusión	1996-1998	1997-1999	1997-2001
Tipo pacientes, criterio inclusión	AI/IAM sin Q	AI/IAM sin Q	AI/no IAM sin Q
Diabetes, n.º (%)	299 (12)	613 (2)	243 (13)
IAM previo, n.º (%)	546 (22)	866 (39)	701 (39)
Descenso ST en el ingreso, n.º (%)	1.114 (46)	688 (31)	660 (37)
Elevación de marcadores de daño miocárdico	57%	37%	18%
Inversión de onda T, n.º (%)	866 (35)	777 (35)	1.298 (72)
Enfermedad de 3 vasos o tronco	57%	-	46%
Uso de GP IIb/IIIa (%) en los pacientes en que se realizó ICP (conservadora/invasiva)	Abciximab 10/10	Tirofiban 59/94	Cualquier IIb/IIIa 25
Estrategias	Conservadora precoz (invasiva selectiva) frente a invasiva sistemática: coronariografía < 7 días	Conservadora precoz (invasiva selectiva) frente a invasiva sistemática precoz: coronariografía 4-48 h	Conservadora precoz frente a invasiva sistemática: coronariografía < 72
Cualquier revascularización (%) (conservadora/invasiva a 4 o 6 meses)	37/77	45/64	10/44
Cateterismos realizados (%) (conservadora/invasiva a 4 o 6 meses)	47/98	61/98	16/96
ICP realizadas (%) (conservadora/invasiva a 4 o 6 meses)	37/77	29/42	7/33
Utilización <i>stents</i> (%) de las ICP (conservadora/invasiva a 4 o 6 meses)	70/61	86/83	90/88
Objetivo primario definido	Muerte/IAM	Muerte/IAM no fatal/rehospitalización por SCA	Muerte/IAM/angina refractaria
Tiempo objetivo primario	6 meses	6 meses	4 meses
Objetivo primario (%) (conservadora/invasiva)	12,1/9,4 ^a	19,4/15,9 ^a	14,5/9,6 ^a
Objetivo primario alcanzado	Sí	Sí	Sí

AI: angina inestable; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo percutáneo coronario; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; IIb/IIIa: antagonistas de los receptores IIb/IIIa.

Todos los estudios alcanzaron el objetivo primario. ^a $p < 0,05$;

año fue un 26% inferior en el grupo invasivo (el 10,5 frente al 14,2%; riesgo relativo [RR] = 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,59-0,92) y la mortalidad se redujo un 44% (el 2,2 frente al 4%; RR = 0,56; IC del 95%, 0,35-0,80). Además, a los 6 meses los pacientes tenían una menor necesidad de medicación antianginosa, una mejor clase funcional, un porcentaje menor de rehospitalizaciones y una menor probabilidad de presentar angina si habían sido asignados al grupo intervencionista. En el segundo estudio, desarrollado por el grupo TIMI¹⁵, se confirmaron en 2.220 pacientes, todos tratados con tirofiban, los resultados del estudio FRISC II al mostrar que la estrategia invasiva era más beneficiosa en términos clínicos que la conservadora. El cateterismo en los pacientes del grupo invasivo se efectuó entre las 4 y las 48 h después del ingreso y, como en el estudio FRISC II, una alta proporción de los pacientes, el 61%, pudo ser revascularizada (el 41% mediante angioplastia y el 20% mediante cirugía). A los 6 meses, la incidencia del evento combinado formado por muerte o reinfarto o rehospitalización por SCA (objetivo principal del estudio) fue un 22% inferior en el grupo intervencionista (el 15,9 frente al 19,4%; OR = 0,78; IC del 95%, 0,62-0,97). Por último, en el RITA 3¹⁶, la incidencia de muerte o infarto de miocardio o angina refractaria a los 4 meses (unos de los dos objetivos principales del estudio) fue significativamente inferior en el grupo intervencionista (el 9,6 frente al 14,5%; RR = 0,66; IC del 95%, 0,32-0,85). Esta diferencia se mantuvo a los 12 meses. La tasa de muerte o infarto al año (segundo objetivo principal del estudio) fue similar (intervencionista: 7,6%; conservador: 8,3%; p = 0,58) y no hubo diferencias a los 4 meses ni al año en la tasa de infarto de miocardio o mortalidad. Por tanto, los autores del RITA 3 concluyeron que, en pacientes con SCASEST, la estrategia intervencionista se asoció a una menor incidencia de angina refractaria/angina severa sin aumento del riesgo de muerte o infarto.

Mehta et al⁶ han publicado recientemente un metaanálisis de los 7 ensayos clínicos con diseño adecuado que compararon la estrategia invasiva y la conservadora en pacientes con SCASEST. Estos 7 estudios (TIMI IIB³, MATE¹⁷, VANQWISH⁴, FRISC II^{13,14}, TACTICS-TIMI 18¹⁵, VINO¹⁸ y RITA 3¹⁶) permitieron comparar los resultados de las dos estrategias en 9.208 pacientes. Si analizamos la evolución clínica desde el ingreso hasta el alta hospitalaria se puede observar que la estrategia invasiva está asociada a un exceso de eventos en relación con la conservadora, probablemente por las complicaciones de la coronariografía y la posterior revascularización percutánea o quirúrgica. La mortalidad se incrementó un 60% (OR = 1,60; IC del 95%, 1,14-2,25; p = 0,007), de forma que pasó del 1,1% en el grupo conservador al 1,8% en el grupo invasivo (fig. 1). Las tasas de infarto o reinfarto mostraron también una tendencia no significativa a ser más altas en los

pacientes asignados al grupo intervencionista (un 24% más; p = 0,07), de forma que la incidencia de muerte o reinfarto fue un 36% (OR = 1,36; IC del 95%, 1,12-1,66) más alta en los pacientes tratados invasivamente (el 5,2 frente al 3,8%; p = 0,002) (fig. 1). Sin embargo, en la evaluación desde el alta hasta una media de seguimiento de 17,3 meses se observó una significativa reducción, en los pacientes asignados al grupo invasivo en relación con el aleatorizado al manejo conservador, tanto de la mortalidad (invasivo: 3,8%, conservador: 4,9%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,94; p = 0,01), como de la tasa de infarto o reinfarto (invasivo: 3,8%, conservador: 6,6%; OR = 0,56; IC del 95%, 0,46-0,67; p < 0,001) y de la incidencia de muerte o infarto (invasivo: 7,4%, conservador: 11,0%; OR = 0,64; IC del 95%, 0,56-0,75; p < 0,001) (fig. 1). Esta mejor evolución tras el alta de los pacientes del grupo invasivo compensó el exceso de eventos que se producen durante la hospitalización, de forma que la estrategia invasiva disminuyó significativamente la tasa de infarto o de muerte o infarto desde el ingreso hasta el final del seguimiento (fig. 1). También en el metaanálisis⁶ se detectó que la estrategia invasiva se asociaba a una reducción del 23% en la tasa de angina severa al final del seguimiento (OR = 0,77; IC del 95%, 0,68-0,87) y del 34% en la necesidad de nuevas hospitalizaciones (OR = 0,66; IC del 95%, 0,60-0,72).

Selección de los pacientes con SCASEST para una estrategia invasiva precoz

En función de los datos aportados en el apartado anterior, de una forma global el metaanálisis⁶ y los 3 ensayos clínicos descritos¹³⁻¹⁶, que son los últimos y con más validez para la situación actual, mostraron que la estrategia invasiva era mejor en términos clínicos que la estrategia conservadora. Pero esto no tiene por qué ser igual para todos los pacientes con SCASEST. Los análisis de subgrupos de los estudios que han comparado las dos estrategias en los pacientes con SCASEST muestran que el beneficio es diferente según las características de los pacientes. La pregunta que cabe plantearse a continuación es: ¿quién se beneficia realmente de la estrategia invasiva?

La primera aproximación es analizar qué tipo de pacientes fueron incluidos en estos estudios, pues es en éstos y no en otros en los que se ha demostrado el beneficio. En el estudio FRISC II^{13,14} y en el TACTICS¹⁵ se incluyó a pacientes de alto riesgo, sobre todo en el FRISC II. En éste se precisaban cambios en el ECG o elevación de los marcadores de daño miocárdico. En el TACTICS se incluyó también a pacientes de riesgo alto en general (angina con cambios en el ECG o elevación de marcadores de daño miocárdico o con enfermedad coronaria confirmada, o con algún procedimiento de revascularización coronaria), pero cabía la entrada de algunos de menor riesgo (angina con histo-

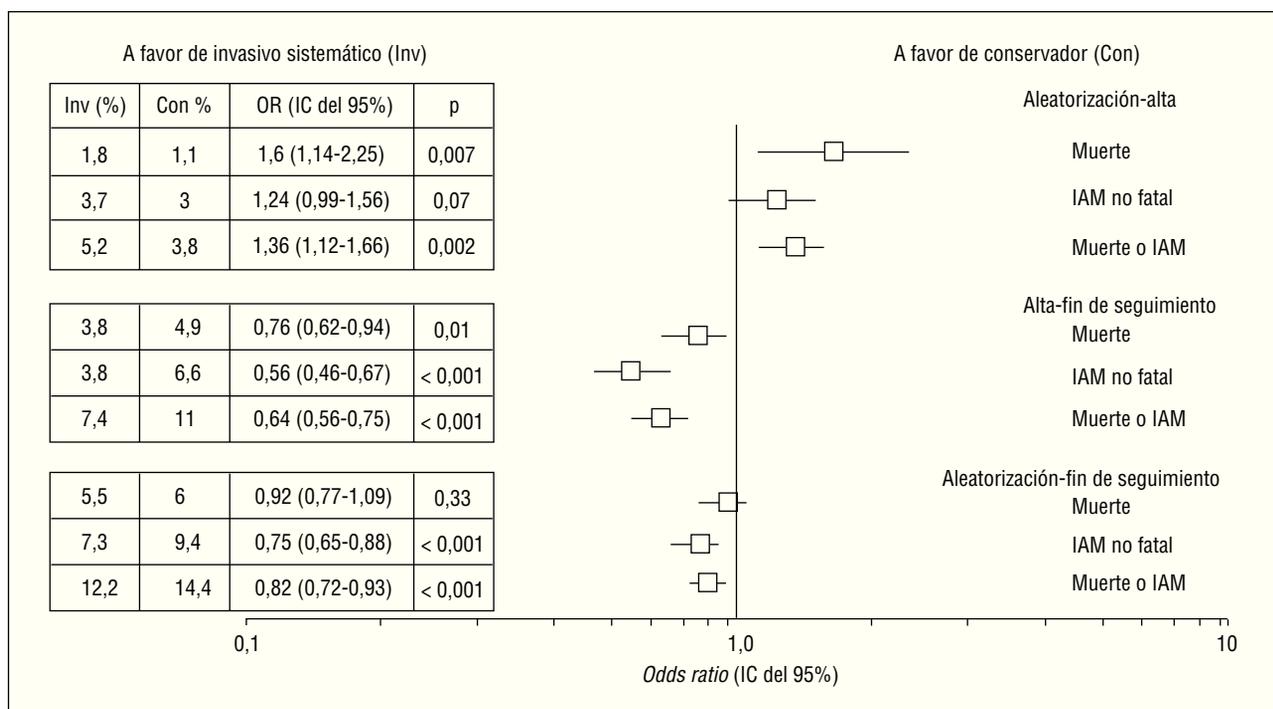


Fig. 1. Resultados globales (mortalidad, infarto en el seguimiento y mortalidad o infarto) del metaanálisis de Mehta et al⁶ que incluyen los 7 principales estudios comparativos de la estrategia invasiva y conservadora en el SCASEST.

ria de enfermedad coronaria o revascularización pero sin cambios en el ECG ni en los marcadores de daño miocárdico). Es decir, su riesgo era algo menor riesgo que el de los del FRISC II. Quizá por ello, la estrategia intervencionista no pudo demostrar una disminución de la mortalidad, aunque sí del infarto y/o la muerte a los 6 meses. Por último, en el RITA 3¹⁶, donde no se observaron diferencias significativas en términos de mortalidad o infarto en el seguimiento, el perfil de riesgo de los pacientes incluidos era menor que en los estudios anteriores, ya que se excluyó a todos los pacientes con IAM sin onda Q y no se exigían siempre cambios en el ECG o anomalías en las enzimas cardíacas. De estos datos parece desprenderse que los pacientes que más se benefician son los de más riesgo, como veremos más adelante al valorar los análisis de subgrupos de estos estudios.

Uno de los factores que clasifica a un paciente como de riesgo es la elevación de los marcadores de daño miocárdico. Tanto en el metaanálisis de Mehta et al⁶ (fig. 2) como en los estudios FRISCII y TACTICS-TIMI 18 se observó de manera concluyente que los pacientes que más se beneficiaron de la estrategia invasiva son los que tuvieron elevación de los marcadores de daño miocárdico. En el estudio FRISC II¹³, la estrategia invasiva redujo la incidencia de muerte o infarto de miocardio de forma significativa (RR = 0,70; IC del 95% 0,53-0,93) entre los pacientes con valores de troponina T $\geq 0,1$ ng/l, mientras que lo hacía de forma no significativa (RR = 0,77; IC del 95%, 0,54-

1,11) entre aquellos cuyos valores no superaban 0,1 ng/l. En el TACTICS-TIMI 18^{15,19}, la incidencia de la variable combinada principal (muerte, infarto o rehospitalización por SCA a los 6 meses) entre los pacientes con valores de troponina T > 0,01 ng/ml se redujo un 45% en los pacientes asignados a la estrategia invasiva (OR = 0,55; IC del 95%, 0,40-0,75). Sin embargo, entre los pacientes con troponina normal ($\leq 0,01$ ng/ml) no se encontraron diferencias entre las dos estrategias (OR = 1,15; IC del 95%, 0,79-1,67). El metaanálisis⁶ conjunto de los 3 estudios que disponían de información sobre los marcadores de daño miocárdico (TACTICS-TIMI 18, FRISC II y RITA 3) demostró que en los pacientes con elevación de los valores de troponina, la estrategia invasiva se asociaba con una clara reducción en la incidencia de muerte o infarto de miocardio (fig. 2), de forma que ésta fue del 10% en los pacientes manejados invasivamente y del 14% en los asignados a tratamiento conservador (OR = 0,69; IC del 95%, 0,55-0,86; p = 0,001). En los pacientes sin elevación de las concentraciones de troponina, la incidencia de eventos (infarto de miocardio o muerte) fue similar en los asignados a una estrategia invasiva que a una conservadora (el 6-7 frente al 7,4%; p = 0,42). Por tanto, parece que hay suficiente evidencia para concluir que los pacientes con elevación de los marcadores de daño miocárdico se benefician de una estrategia invasiva, mientras que los resultados comparativos entre las dos estrategias en los que presentan valores normales son similares.

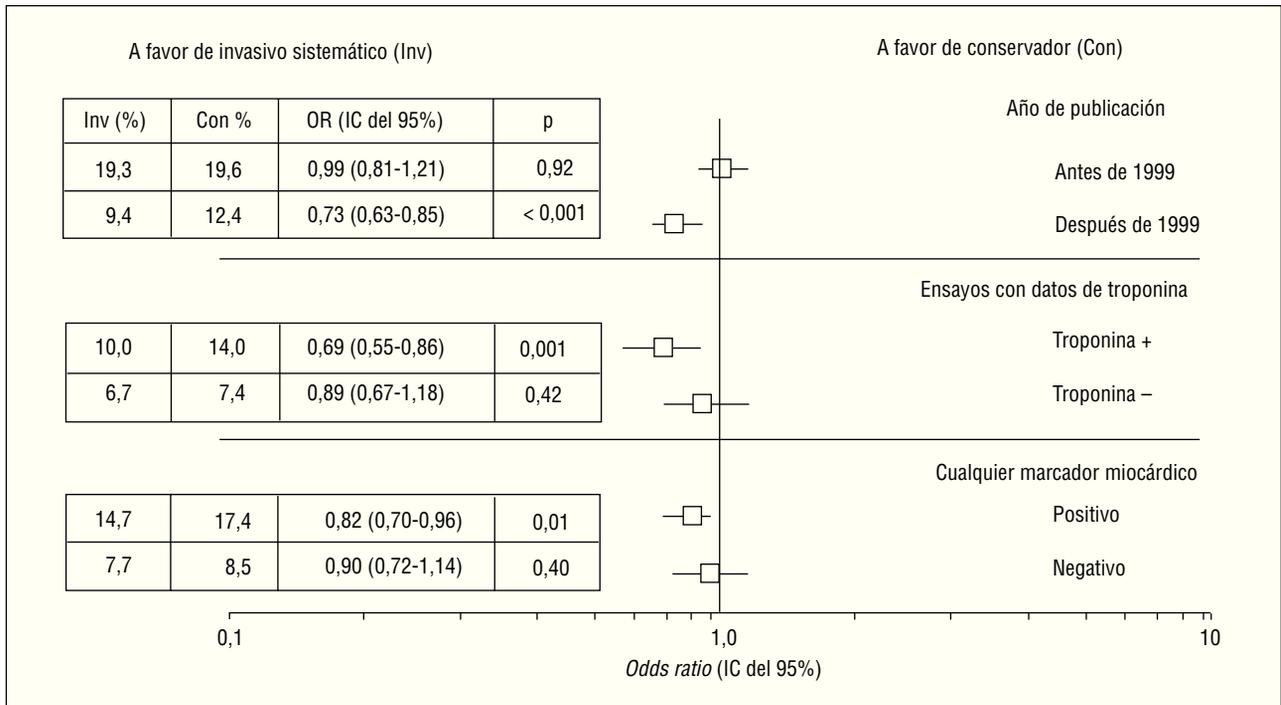


Fig. 2. Análisis estratificado de los resultados (mortalidad o infarto de ingreso al alta) del metaanálisis de Mehta et al⁶ estratificados por año de publicación del artículo (antes o después de 1999), elevación o no de troponina en el momento del ingreso o elevación o no de marcadores de daño miocárdico

Cuando se analiza el efecto de la presencia y el tipo de cambios electrocardiográficos sobre la eficacia comparativa de las estrategias invasiva y conservadora¹³⁻¹⁵ se observa que se benefician de la estrategia intervencionista los pacientes con cambios en el ST, mientras que los pacientes sin cambios en el ECG o en los que presentan alteraciones que sólo afectan a la onda T se obtiene un beneficio de la estrategia intervencionista menor o incluso nulo (fig. 3). En el análisis específico de los cambios en el ECG que se efectuó en el FRISC II¹⁰, la estrategia in-

vasiva se asoció con una menor incidencia de infarto o muerte en el seguimiento sólo en los pacientes con depresión del ST en el momento del ingreso (el 10,3 frente al 14,9%; RR = 0,69; IC del 95%, 0,50-0,95). Por el contrario, en los que no presentaban cambios del ST o en la onda T en el momento del ingreso, la eficacia fue similar con ambas estrategias (incidencia de infarto o muerte del 9,6 frente al 9,0%), al igual que en aquellos en los que las alteraciones en el ECG consistían sólo en inversión de la onda T (el 7,7 frente al 8,5%; RR = 0,90; IC del 95%, 0,57-1,41)¹⁰. Así

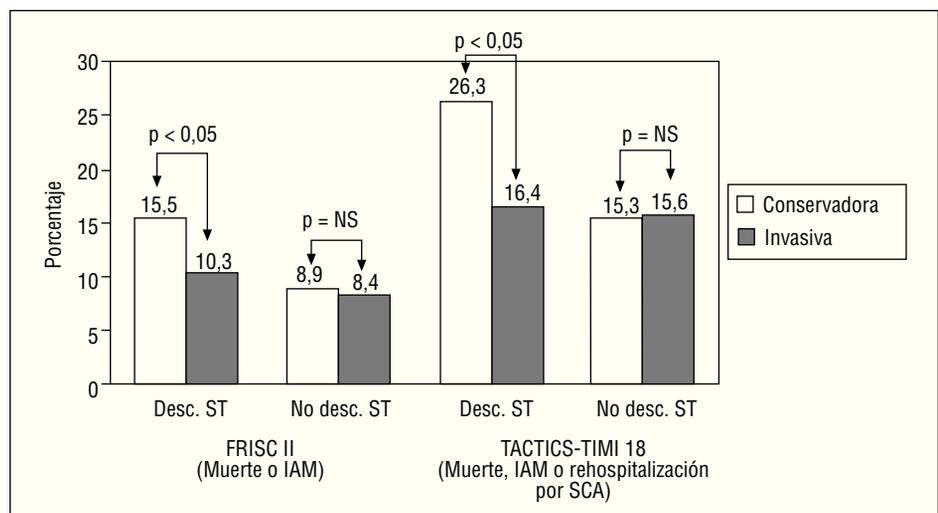


Fig. 3. Incidencia del objetivo principal del estudio según los pacientes presentaran a su ingreso descenso del segmento ST o no en los ensayos clínicos FRISC II^{13,14} y TACTICS-TIMI 18¹⁵.

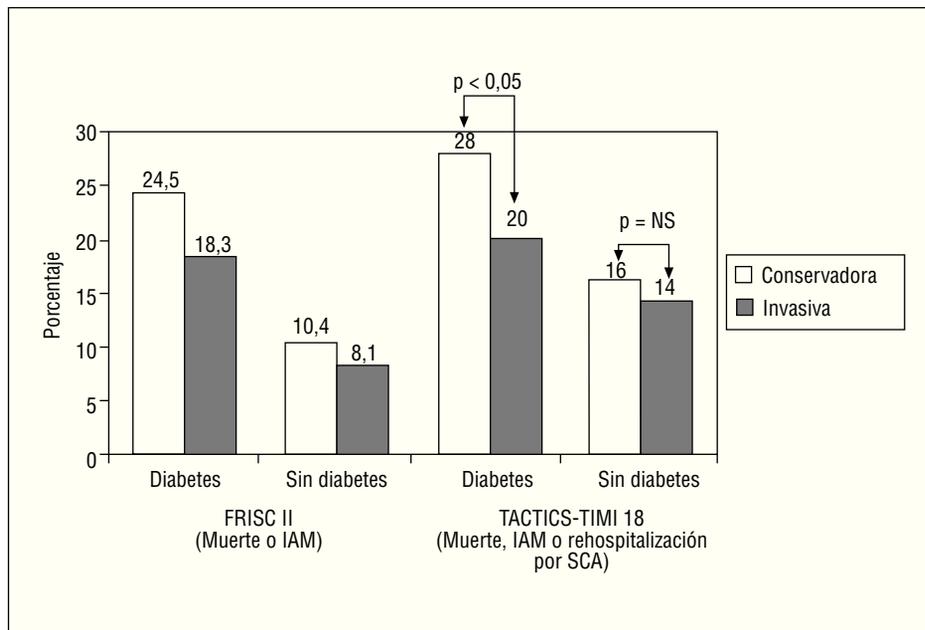


Fig. 4. Incidencia del objetivo principal del estudio según los pacientes fueran o no diabéticos en los ensayos clínicos FRISC II^{13,14} y TACTICS-TIMI 18¹⁵.

pues, la presencia de depresión del segmento ST identifica a un subgrupo de pacientes que se beneficia de una estrategia invasiva sistemática.

Por último, la otra variable analizada que permite identificar a los grupos de pacientes en los que la estrategia invasiva es superior en términos clínicos a la conservadora es la diabetes mellitus²⁰. En los estudios FRISC II y TACTICS-TIMI 18¹³⁻¹⁵, la incidencia de la variable combinada principal en los pacientes diabéticos fue menor cuando fueron asignados a los grupos invasivos del estudio (fig. 4), mientras que en los no diabéticos el beneficio observado por ser aleatorizado al grupo invasivo fue menor (FRISC II) o prácticamente nulo.

No se han encontrado otras variables clínicas que, de manera consistente, sean capaces de identificar a los grupos en los que la estrategia invasiva obtenga mejores resultados que la estrategia conservadora. Así, por ejemplo, el efecto del sexo sobre la eficacia comparativa de las estrategias invasiva o conservadora ha sido objeto de controversia. En el estudio FRISC II se observó que, en las mujeres, la estrategia invasiva no se asociaba a una menor incidencia de eventos que la estrategia conservadora^{13,14}. De hecho, la incidencia de muerte o infarto al año en las mujeres asignadas a la estrategia intervencionista fue del 12,4% y en las tratadas conservadoramente del 10,5% (OR = 1,18; IC del 95%, 0,70-1,76). Sin embargo, este aspecto no pudo ser comprobado en otros estudios. En el estudio de Mueller et al²¹ y en el TACTICS-TIMI 18^{15,22}, las mujeres se beneficiaban de la estrategia invasiva de forma similar a los varones. La misma discrepancia se observó en relación con la edad.

¿CUÁL ES EL MOMENTO ÓPTIMO DE REALIZACIÓN DEL INTERVENCIÓNISMO CORONARIO?

Una vez establecido que en los pacientes de riesgo la estrategia invasiva se asocia a unos mejores pronóstico y evolución clínica, queda por dilucidar cuál es el mejor momento para realizar la coronariografía y la subsiguiente intervención. En algunos estudios se sugiere que es mejor hacerlas precozmente²³ y en otros se han observado beneficios al realizarlas de manera más tardía¹³. En el FRISC II¹³ y en el TACTICS-TIMI 18¹⁵ se observó una disminución de la incidencia de muerte o infarto a los 6 meses, y mientras en el estudio FRISC II el cateterismo se realizaba antes de los 7 días, con una mediana de 4 días, en el TACTICS-TIMI 18 se efectuó entre las 4 y las 48 h (mediana de 22 h). Sin embargo, el estudio que demostró beneficio en términos de mortalidad fue el FRISC II. Esto puede ocurrir porque, si se analizan los resultados en el tiempo⁶, se puede observar que el beneficio de la estrategia invasiva se produce sobre todo en el seguimiento, ya que a corto plazo (hospitalización) parece haber un incremento en los eventos, como ya hemos descrito. Por tanto, aunque la mayor parte de las guías de práctica clínica^{12,24,25} recomienda una intervención rápida (menos de 48 h), el beneficio de esta estrategia en términos clínicos respecto de la realización de la coronariografía en los primeros días no está claro. Conocer la respuesta a esta pregunta es importante por la repercusión que tiene, no sólo para proporcionar los mejores cuidados al paciente, sino también para organizar y planificar los recursos.

Los 3 estudios que han analizado específicamente este aspecto, ELISA²⁶, ISAR-COOL²³ e ICTUS²⁷, también muestran resultados controvertidos. En el ELISA²⁶, 220 pacientes con SCASEST fueron aleatorizados para recibir cateterismo precoz (< 12 h) o más tardío (24-48 h). Al contrario de lo que se esperaba en la hipótesis del estudio, el tamaño del infarto valorado enzimáticamente fue mayor en el grupo asignado a coronariografía e intervención precoz. Esta observación sorprendentemente se atribuyó a que los pacientes evaluados precozmente no recibieron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. En el ISAR-COOL²³ todos los pacientes fueron tratados con tirofiban y el cateterismo se efectuó con una mediana de tiempo en el grupo precoz de 2,4 h y en el tardío de 86 h. La incidencia de muerte o infarto a los 30 días (objetivo principal del estudio) fue del 11,6% en los pacientes asignados al grupo de cateterismo retrasado y del 5,9% en los asignados al grupo precoz. Esta diferencia se produjo a expensas de los eventos ocurridos antes del cateterismo. Los autores concluyeron que, en los pacientes con SCASEST de alto riesgo, el retraso del cateterismo no mejoraba los resultados. Sin embargo, como comentan Metha et al⁶, los IC son demasiado amplios (RR = 0,51; IC del 95%, 0,26-0,99) en relación con el escaso tamaño muestral y el número de eventos reducido lo que, a criterio de este investigador, impide extraer conclusiones definitivas. Por otra parte, los resultados provisionales del estudio ICTUS, con 1.201 pacientes, presentados en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2004, no sugieren un beneficio de una estrategia muy precoz de coronariografía e intervención²⁷. Por tanto, la controversia acerca de si en los pacientes en los que se ha decidido realizar una estrategia invasiva es mejor una intervención muy precoz o la realización más tardía de la coronariografía está todavía abierta, a la espera de nueva información procedente de ensayos clínicos más amplios.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN EL CONTEXTO DE LA ESTRATEGIA INVASIVA DE MANEJO DEL SCASEST. ¿CÓMO PREPARAR FARMACOLÓGICAMENTE EL INTERVENCIONISMO CORONARIO PRECOZ EN EL SCASEST?

El análisis de los resultados de los ensayos clínicos en los que se comparan las estrategias invasiva y conservadora en el SCASEST permite detectar que el momento en el que se efectuaron (antes o después de 1999) se comporta como un predictor del resultado del ensayo clínico, como se observa en la figura 2⁶. En los anteriores a 1999, la estrategia invasiva se muestra igual o peor que la conservadora y, en los ensayos publicados con posterioridad a este año, la estrategia intervencionista demuestra ser más beneficiosa que la conservadora. Sin duda, esto se debe a las mejoras téc-

nicas en el campo de la revascularización, sobre todo la utilización prácticamente universal del *stent* en el contexto de la angioplastia. Sin embargo, otra parte de la mejoría, que no tiene menos importancia, se debe a los avances en el tratamiento antitrombótico, que contribuyen a la pasividad de la placa de ateroma inestabilizada.

Ácido acetilsalicílico y tienopiridinas

Obviamente, la utilización de aspirina en el tratamiento del SCASEST continúa sin ser discutida, a pesar de que los estudios que confirmaron su eficacia en el tratamiento del SCASEST²⁸ se desarrollaron antes de que la angioplastia fuera ampliamente utilizada en este contexto.

La utilización de tienopiridinas en el tratamiento intervencionista del SCASEST tampoco se cuestiona en el momento actual, una vez el paciente ha recibido un intervencionismo coronario percutáneo con implantación de un *stent*. Sin embargo, hay alguna controversia acerca de su utilización precoz y antes de la coronariografía en los pacientes con SCASEST de alto riesgo y, sobre todo, en el momento de iniciar el tratamiento con clopidogrel en los pacientes en los que se ha decidido realizar una estrategia intervencionista. En relación con el primer aspecto, mientras las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología^{24,25} recomiendan el tratamiento asociado de clopidogrel con aspirina en todos los pacientes con SCASEST, las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología lo recomiendan sólo en los pacientes de bajo y mediano riesgo (fig. 5) en los que no se va a utilizar inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa como tratamiento inicial¹². La razón aducida por los autores de esta Guía es que no hay suficiente información que confirme la seguridad del tratamiento combinado de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y clopidogrel. El segundo aspecto, aún más controvertido, es conocer el momento óptimo de aplicación del clopidogrel una vez se ha decidido instaurar este tratamiento. El estudio CURE²⁹ mostró que la incidencia de eventos se reducía significativamente en las primeras horas³⁰. Éste es un argumento a favor de instaurarlo cuanto antes. Sin embargo, en los pacientes en los que se realizaba una revascularización quirúrgica y no habían suspendido 5 días antes el tratamiento con clopidogrel, la tasa de hemorragias mayores era más alta que en los que no recibían clopidogrel (el 9,6 frente al 6,3%)²⁹. Por tanto, el beneficio, en término de ahorro de eventos, que se obtiene por su administración precoz debe balancearse con el riesgo de eventos hemorrágicos si el paciente debe ser operado durante el ingreso³¹. Un aspecto importante es que la incidencia de complicaciones hemorrágicas con el tratamiento asociado de aspirina y clopidogrel se incrementa notablemente cuando la dosis de aspirina es > 100 mg. Por ello se recomienda utilizar dosis de 75-100 mg/día. En

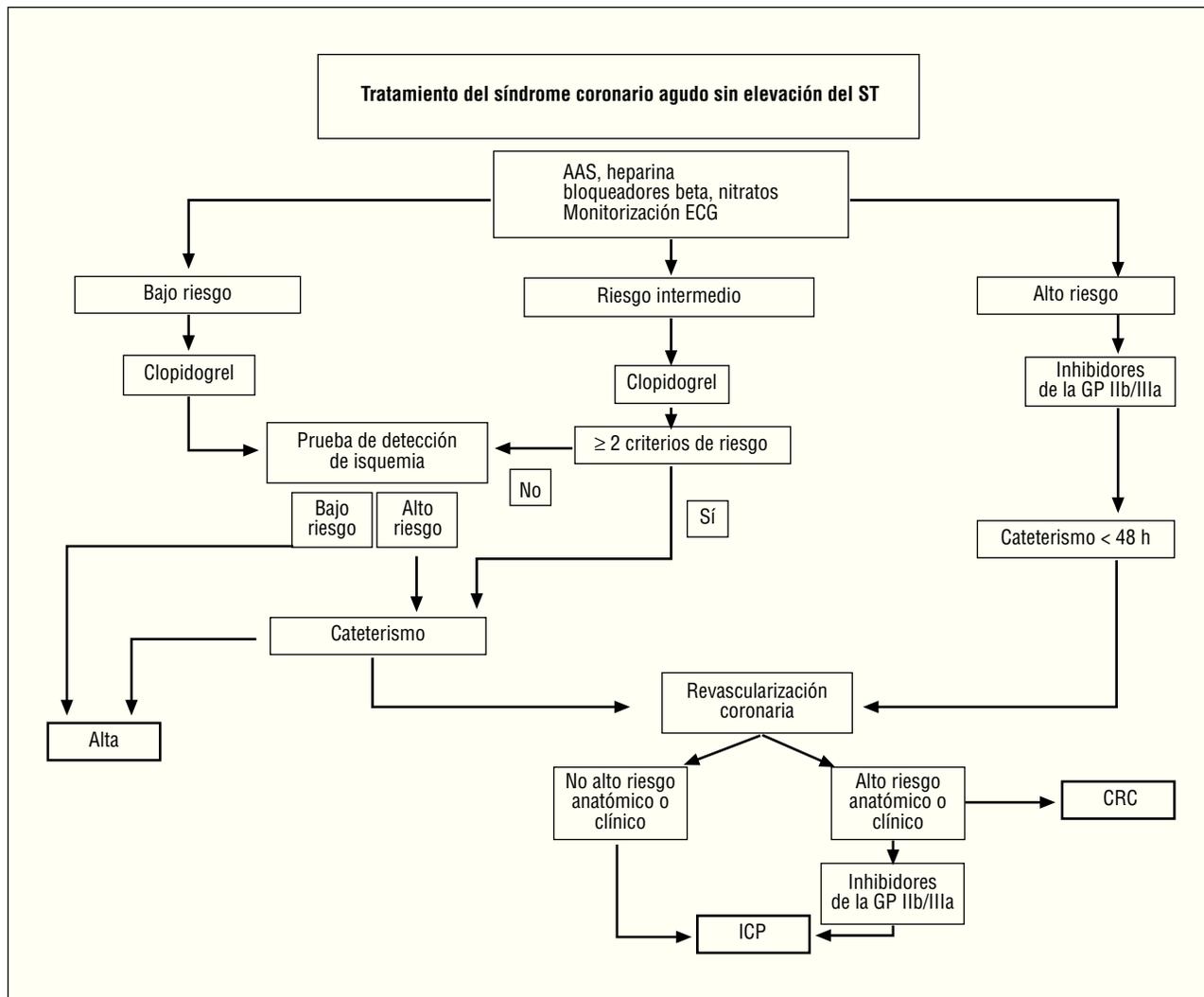


Fig. 5. Esquema de manejo del SCASEST propuesto por las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología¹².

función de estos datos, las Guías de la ACC/AHA³² recomiendan que si el cateterismo se realiza en las primeras 24-36 h, no se inicie el tratamiento con clopidogrel hasta que, tras conocer la anatomía, se descarte la intervención quirúrgica en el paciente. Sin embargo, las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología^{24,25} recomiendan su administración lo más precoz posible (fig. 6), con el sólido argumento de que el beneficio precoz existe y la probabilidad de que un paciente precise cirugía con rapidez en el contexto actual de manejo invasivo del SCASEST es baja. Estas Guías también recomiendan la continuación de la doble antiagregación durante 9-12 meses²⁵.

Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular

La heparinización en el contexto de una estrategia invasiva de manejo del SCASEST tiene algunas parti-

cularidades que es preciso reseñar. El tratamiento anti-coagulante con heparina en el SCASEST está bien establecido, y tanto la heparina no fraccionada (HNF) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) han demostrado su eficacia en este contexto, con una cierta ventaja de la HBPM en la reducción de eventos coronarios^{24,25}. Sin embargo, en el análisis de los estudios en los que se han comparado la HBPM y la HNF en pacientes con SCASEST tratados con una estrategia invasiva (SYNERGY³³ y A to Z³⁴) no hubo diferencias en la incidencia de eventos isquémicos, pero la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores fue superior en los tratados con HBPM que en los asignados a HNF (el 9,1 frente al 7,6% en el estudio SYNERGY y el 4,4 frente al 2,8% en el A to Z). Una vez iniciado el tratamiento con una forma de heparina, se desaconseja su cambio, aunque sea haya iniciado tratamiento con HBPM y el paciente vaya a recibir una coronariografía y una angioplastia³⁵. Estos datos, junto con la más fá-

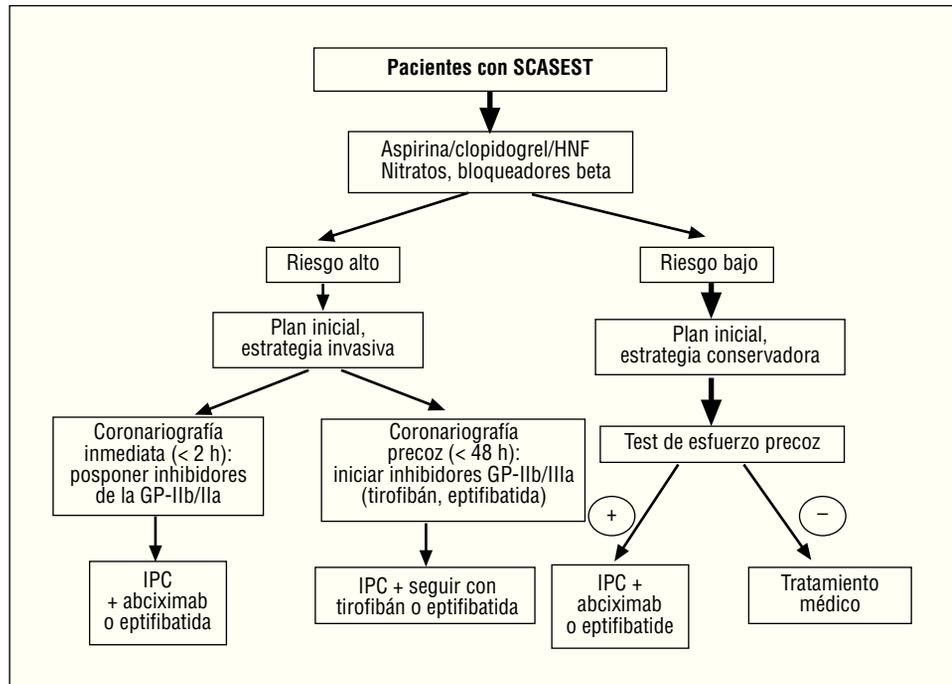


Fig. 6. Esquema de manejo del SCASEST propuesto por las Guías de Intervencionismo Percutáneo de la Sociedad Europea de Cardiología²⁵.

cil reversibilidad del tratamiento con HNF mediante protamina, han hecho que las más recientes Guías de la Sociedad Europea de Cardiología en intervencionismo coronario²⁵ consideren preferible la utilización de la HNF a la HBPM en los pacientes de riesgo alto con SCASEST en los que se planea una estrategia invasiva. Cuando estos pacientes, por la razón que sea, no vayan a ser tratados con una estrategia invasiva, la utilización de enoxaparina podría ser preferible por su potencial efecto de disminución de las complicaciones isquémicas²⁵.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

En múltiples estudios se ha evaluado la eficacia de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto del SCASEST o con parte de sus pacientes con SCASEST²⁴. En algunos de estos ensayos clínicos, la estrategia invasiva no estaba planificada o estaba claramente desaconsejada (GUSTO-IV-ACS³⁶ con abciximab, PRISM y PRISM-PLUS^{37,38} con tirofiban y PARAGON-A³⁹ con lamifiban), o se dejaba a criterio de los investigadores (PURSUIT⁴⁰ con eptifibatida y PARAGON-B con lamifiban⁴¹). Los otros estudios, aunque la intervención coronaria percutánea (ICP) estaba planificada (CAPTURE⁴², EPIC⁴³, EPILOG⁴⁴, EPISTENT⁴⁵, ERASER⁴⁶, ISAR-REACT⁴⁷, ESPRIT⁴⁸, IMPACT-II⁴⁹, TARGET⁵⁰ y RESTORE⁵¹), tenían también serias limitaciones: se excluía a los pacientes con implantación programada de un *stent*, se desaconsejaba el *stenting* electivo, se excluían determinados tipos de lesiones de alto riesgo, o el estu-

dio estaba muy «contaminado» por pacientes no inestables. Por tanto, no hay estudios específicos sobre la eficacia de los inhibidores de la glucoproteína en pacientes con SCASEST de alto riesgo, bien diseñados y manejados, con una estrategia invasiva contemporánea desde el punto de vista mecánico (uso de *stent* siempre que sea posible) o farmacológico (combinado con aspirina, clopidogrel y heparina). Sin embargo, el análisis conjunto de estos estudios permite obtener algunas conclusiones con niveles de evidencia razonable²⁵: a) el abciximab o el eptifibatida administrados inmediatamente antes o en la 24 h previas al ICP reducen la incidencia de eventos isquémicos coronarios, y parece razonable mantenerlos durante 12 h después del cateterismo; b) el tirofiban o el eptifibatida parecen eficaces para la disminución de eventos coronarios administrados precozmente tras el ingreso del paciente cuando el ICP se va a realizar de manera tardía (en las primeras horas o días siguientes a su ingreso, 6 h para las Guías de la Sociedad Española de Cardiología¹² y más de 2,5 h para las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología²⁵), y c) considerando los beneficios (disminución de eventos coronarios) y los riesgos (complicaciones hemorrágicas), si la coronariografía y la intervención se van a realizar precozmente (menos de 4 h para las Guías de la Sociedad Española de Cardiología¹² y menos de 2,5 h para las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología²⁵) puede ser razonable no administrar ningún inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa y, si hay indicación una vez conocida la anatomía coronaria, se proponen las siguientes actuaciones:

TABLA 2. Clasificación de riesgo de los pacientes de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en los pacientes con SCASEST

Grupo de alto riesgo: enfermos que presentan alguno de los siguientes criterios:

- Inestabilidad hemodinámica: shock, edema agudo de pulmón, hipotensión arterial o insuficiencia mitral.
- Angina recurrente con tratamiento adecuado.
- Angina de reposo con cambios del segmento ST ≥ 1 mV durante la crisis
- Alteraciones marcadas o persistentes del segmento ST
- Troponina marcadamente elevada (troponina T = 10 veces su valor medio normal [0,01 x 10 = 0,1 ng/ml]. Para troponina I hay varios métodos con valores diferentes pero es válido también el criterio de aumento 10 veces)
- Angina postinfarto
- Arritmias ventriculares graves
- FEVI < 0,35

Grupo de riesgo intermedio: enfermos que no presentan ninguna de los criterios anteriores pero sí alguna de las siguientes circunstancias:

- Angina de reposo o angina prolongada con cambios en el ECG en las 24-48 h previas
- Angina de reposo con descenso del segmento ST < 1mV
- Onda T negativa profunda en varias derivaciones
- Antecedentes de infarto de miocardio o de revascularización coronaria
- Afección vascular de otros territorios (cerebral, periférico, etc.)
- Diabetes mellitus
- Edad > 70 años
- Troponina moderadamente elevada

Grupo de bajo riesgo: enfermos que no presentan ninguno de los criterios ni circunstancias mencionados.

Tomada de López-Bescós et al¹².

- Administrar eptifibatida o abciximab en el laboratorio de cateterismo cardíaco si se va a realizar IPC.
- No administrar nada si el paciente va a ser operado.
- Utilizar tirofiban o eptifibatide si el paciente es de alto riesgo sin posibilidades de revascularización.

IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LA ESTRATEGIA INVASIVA EN EL TRATAMIENTO DEL SCASEST

En los apartados previos de esta revisión ha quedado claro que los pacientes en los que se ha demostrado un claro beneficio de una estrategia invasiva, en relación con otras más conservadoras, en el manejo del SCASEST, son los de riesgo alto. Por tanto, parece imprescindible una adecuada estratificación. Los pacientes de mayor riesgo se benefician de una forma clara de la estrategia intervencionista, mientras que en los de riesgo bajo ningún estudio ha demostrado que su evolución clínica mejore con un manejo invasivo. Las diferentes sociedades científicas^{12,24,25} y grupos de investigadores, como el grupo TIMI⁵², han desarrollado sistemas de puntuación y recomendaciones que permiten clasificar a los pacientes en grupos de riesgo para, en función de éstos, instaurar una estrategia invasiva o conservadora.

El sistema de estratificación más extendido fue desarrollado y publicado por el grupo TIMI⁵² en el año 2000. En función de parámetros clínicos sencillos (edad, factores de riesgo, enfermedad coronaria conocida, tratamiento previo con aspirina o evolución temporal de las crisis anginosas) detectables en el momen-

to del ingreso del paciente, hallazgos electrocardiográficos y determinación de marcadores de daño miocárdico, el sistema permite obtener una puntuación y asignar un riesgo. Los pacientes de riesgo intermedio (puntuación 3-4) o alto (puntuación 5-7) se benefician de una estrategia invasiva, mientras que los pacientes de bajo riesgo evolucionan igual con cualquiera de las estrategias.

La Sociedad Española de Cardiología ha emitido recientemente unas recomendaciones sobre la indicación de una u otra estrategia¹². Divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo (tabla 2) y, en función de ello, propone un esquema de manejo (fig. 5). De igual forma, la Sociedad Europea de Cardiología propone en sus Guías de ICP (tabla 3) la estratificación de los pacientes en 2 grupos de riesgo, alto y bajo, y recomienda un esquema manejo que se resume en la figura 6.

En general se propone una estrategia invasiva para todos los pacientes clasificados, con cualquiera de los sistemas usuales, como de alto riesgo. En estos pacientes se debe iniciar de inmediato el tratamiento médico (aspirina, nitratos y bloqueadores beta) y la anticoagulación con heparina (preferiblemente HNF si seguimos las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología en intervencionismo coronario). El inicio en este momento del tratamiento con clopidogrel es objeto de controversia y discrepancia, como se ha comentado previamente. Las últimas Guías publicadas (Sociedad Europea de Cardiología en intervencionismo coronario) recomiendan su inicio inmediato salvo que, por las características clínicas, sea muy probable una indicación quirúrgica a corto plazo. Al mismo tiempo se debe planificar el cateterismo (el tiempo óptimo, como

TABLA 3. Características de los pacientes con SCASEST que los definen como de alto riesgo según las Guías de Intervencionismo de la Sociedad Europea de Cardiología

Criterios de alto riesgo:

1. Angina recurrente
2. Cambios dinámicos del segmento ST: descenso del ST $\geq 0,1$ mV o elevación transitoria (< 30 min) ≥ 1 mV
3. Elevación de valores de troponina I, o T o CK-MB
4. Inestabilidad hemodinámica durante el período de observación
5. Arritmias graves (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)
6. Angina inestable postinfarto
7. Diabetes mellitus

Marcadores de enfermedad coronaria grave y de riesgo a largo plazo que pueden ayudar en la valoración:

1. Edad > 65 -70 años
2. Historia de enfermedad coronaria conocida, infarto de miocardio previo, angioplastia previa o cirugía de revascularización
3. Elevación de marcadores de inflamación (PCR, fibrinógeno, IL-6)
4. BNP o NT-Pro-BNP en los cuartiles superiores
5. Insuficiencia renal

CK-MB: isoenzima MB de la creatinincinasa; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva. Tomada de Silber et al²⁵.

también se ha comentado, puede ser objetivo de discrepancias en el futuro). Si seguimos las recomendaciones de las sociedades Europea y Española de Cardiología, se debería realizar en las primeras 48 h. En los pacientes estratificados como de riesgo intermedio (Sociedad Española de Cardiología), la ventana se amplía unos días. En los pacientes de riesgo alto, salvo que el cateterismo se haga precozmente (primeras horas), se debe iniciar tratamiento con tirofiban o eptifibatida y mantenerlo hasta 12-24 h después del ICP si se ha efectuado con éxito. Si, en función del cateterismo, el paciente no es susceptible de revascularización, parece razonable mantener la perfusión del tirofiban o eptifibatida hasta que el episodio se considere controlado. Si, por la razón que sea, el paciente llega al laboratorio de cateterismo sin pretratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, debe contemplarse la administración de abciximab o eptifibatida en el laboratorio si se va a realizar ICP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meier B. Indications. En: Meier B editor. Coronary angioplasty. Oralndo: Grune 6 Stratton; 1987. p. 49-76.
2. De Feyter PJ, Serruys PW, Van den Brand M, Balakumaran K, Mochtar B, Soward AL, et al. Emergency coronary angioplasty in refractory unstable angina. *N Engl J Med*. 1985;313:342-6.
3. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIB clinical trial: a randomised comparison of tissue-type plasminogen activator vs placebo and early invasive vs early conservative strategies in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:1643-50.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non Q-wave myocardial infarction assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: VANQWISH Trial. *N Engl J Med*. 1998;338:1785-92.
5. Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with «stabilized» unstable angina. *Circulation*. 1995;91:2319-24.
6. Metha SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spackek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.
7. Fernández-Avilés F, De la Fuente L, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Alonso JJ, et al. Papel de la angioplastia en los síndromes coronarios agudos en la era del stent. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52 Supl 1:131-40.
8. Alfonso F, Rodríguez P, Phillips P, Goicolea J, Hernández R, Pérez-Vizcayno MJ, et al. Clinical and angiographic implications of coronary stenting in thrombus-containing lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:725-33.
9. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Gimeno F, Ramos B, Duran JM, Bermejo J, et al. Safety of coronary stenting early after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: One-and six-month clinical and angiographic evolution. *Cathet Cardiovasc Inter*. 2002;55:467-76.
10. Boden WE. «Routine invasive» versus «selective invasive» approaches to non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Management in the post-Stent/platelet inhibition era. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:S113-22.
11. Alonso JJ, Talavera P, Serrano JM, Tarín MN, Cristobal C, Curcio A. Estrategia invasiva y conservadora en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En: Alonso JJ, editor. Manual del síndrome coronario agudo. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2004. p. 119-36.
12. López Bescós L, Arós F, Lidón RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de la Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
13. FRISC Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354:708-15.
14. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, for the FRISC investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.

15. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
16. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360:743-51.
17. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:596-605.
18. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography /angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. *Eur Heart J.* 2002;23:230-8.
19. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al, TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405-12.
20. Alonso JJ, Duran JM, Gimeno F, Ramos B, Serrador A, Fernández-Avilés F. Angioplastia coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1185-200.
21. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Peruchoud AP, et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:245-50.
22. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:3124-9.
23. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
24. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-40.
25. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
26. Van't Hof AW, De Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoortje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003;24:1401-5.
27. De Winter RJ. Invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes (ICTUS). Presented at: the European Society of Cardiology Congress; August 29, 2004; Munich, Germany.
28. The Anti-thrombotic Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial Investigators. 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.
30. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation.* 2002;106:2284-7.
31. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefit and risk of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
32. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology Web Site. Disponible en: <http://acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf>.
33. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Godman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.
34. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:55-64.
35. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for anti-trombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004;292:89-96.
36. The GUSTO-IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1915-24.
37. The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med.* 1998;338:1498-505.
38. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms. *N Engl J Med.* 1998;338:1488-97.
39. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation.* 1998;97:2386-95.
40. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1998;339:436-43.
41. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105:316-21.
42. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet.* 1997;349:1429-35.
43. The EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1994;330:956-61.

44. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med.* 1997;336:1689-96.
45. The EPISTENT investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 1998;352:87-92.
46. The ERASER investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation.* 1999;100:799-806.
47. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004;350:232-8.
48. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, Chandler AB, Cohen EA, Gilchrist IC, et al; for the ESPRIT Investigators. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary Stent intervention. *JAMA.* 2002;287:618-21.
49. The IMPACT II investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. Integrelin to minimise platelet aggregation and coronary thrombosis-II. *Lancet.* 1997;96:1445-53.
50. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines C, Cohen DJ, et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001;344:1888-94.
51. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation.* 1997;96:1445-53.
52. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Pappachis G, et al. The TMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.