

Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología de intervención coronaria percutánea

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Sigmund Silber, Coordinador* (Alemania), Per Albertsson (Suecia), Francisco F. Avilés (España), Paolo G. Camici (Reino Unido), Antonio Colombo (Italia), Christian Hamm (Alemania), Erik Jørgensen (Dinamarca), Jean Marco (Francia), Jan-Erik Nordrehaug (Noruega), Witold Ruzyllo (Polonia), Philip Urban (Suiza), Gregg W. Stone (Estados Unidos), William Wijns (Bélgica)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC): Silvia G. Priori (Presidente) (Italia), María Ángeles Alonso García (España), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Reino Unido), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Países Bajos), Enrique Fernández Burgos (España), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suecia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Keith McGregor (Francia), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turquía), Otto A. Smiseth (Noruega)

Revisores del documento: Jaap Deckers (Coordinador de revisión de las GPC) (Países Bajos), Jean-Pierre Bassand (Francia), Alexander Battler (Israel), Michel Bertrand (Francia), Amadeo Betriu Gibert (España), Dennis Cokkinos (Grecia), Nicolas Danchin (Francia), Carlo Di Mario (Italia), Pim de Feyter (Países Bajos), Kim Fox (Reino Unido), Ciro Indolfi (Italia), Karl Karsch (Reino Unido), Manfred Niederberger (Austria), Philippe Gabriel Steg (Francia), Michal Tendera (Polonia), Frans Van de Werf (Bélgica), Freek W.A. Verheugt (Países Bajos), Petr Widimski (República Checa)

Con permiso de *The European Society of Cardiology (ESC)*.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Presentación	679	3.4. Heparinas de bajo peso molecular	700
Preámbulo	680	3.5. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	702
1. Introducción y definiciones	681	3.6. Inhibidores directos de la trombina	705
1.1. Método de revisión	681	4. Técnicas y dispositivos complementarios en la ICP	708
1.2. Definición de los grados de recomendación	682	4.1. Braquiterapia intracoronaria en la reestenosis intra-stent	708
2. Indicación de ICP	682	4.2. Balón de corte	709
2.1. Indicación de ICP en la cardiopatía isquémica estable	682	4.3. Aterectomía rotacional	709
2.2. Indicación de ICP en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	685	4.4. Aterectomía coronaria direccional	709
2.3. Indicación de ICP en el SCA con elevación del segmento ST	687	4.5. Dispositivos de protección embólica	710
3. Medicación coadyuvante a la ICP	697	4.6. Tecnología diagnóstica complementaria	711
3.1. Ácido acetilsalicílico (AAS)	697	5. Stents liberadores de fármacos	712
3.2. Ticlopidina y clopidogrel	698	5.1. Tamaño del vaso, lesiones largas, diabetes	713
3.3. Heparina no fraccionada	700	5.2. Trombosis en stents liberadores de fármacos	714
		5.3. Indicaciones para la implantación de SLF	715
		Bibliografía	716

PRESENTACIÓN

La intervención coronaria percutánea (ICP) puede ser considerada como una valiosa herramienta para la revascularización inicial de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, de todos los pacientes con isquemia importante documentada y en presencia de prácticamente todo tipo de lesiones, con una única ex-

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por el Dr. Francisco Fernández-Avilés (Valladolid, España).

*Correspondencia. Coordinador: Prof. Sigmund Silber, MD, FACC, FESC, Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Am Isarkanal 36, 81379 München, Alemania. Tel.: +49 89 742 15130; fax: +49 89 742 151 31. Correo electrónico: sigmund@silber.com

cepción: las oclusiones totales crónicas que no pueden ser cruzadas. En los primeros estudios sobre este tema, se observó una ligera ventaja de la supervivencia tras la cirugía de *bypass* aortocoronario frente a la ICP sin implantación de *stents*. La incorporación del *stent* y de nueva medicación coadyuvante mejoró los resultados de la ICP. La decisión de recomendar ICP o cirugía cardíaca debe estar dictada por las innovaciones tecnológicas, tanto en el campo de la cardiología como de la cirugía, por la experiencia del centro y por las preferencias del paciente. En cualquier caso, y mientras no se demuestre lo contrario, la ICP se utilizará con reservas en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivasa y en pacientes con estenosis del tronco común izquierdo no protegida. La utilización de *stents* liberadores de fármacos podría cambiar esta situación.

Los pacientes que presentan síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) (angina inestable [AI] o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST]) deben ser, en primer lugar, estratificados por el riesgo de complicaciones trombóticas agudas. Sólo en los grupos de alto riesgo se ha demostrado un claro beneficio de la angiografía temprana (< 48 h) y, cuando es preciso, ICP o cirugía de *bypass* aortocoronario. El aplazamiento de la intervención no mejora los resultados. Se recomienda la implantación de *stents* de forma rutinaria en base a la previsibilidad del resultado y a la seguridad inmediata de esta técnica.

En los pacientes que presentan infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), la ICP primaria será el tratamiento de elección siempre que el hospital disponga de servicio de cardiología intervencionista y de personal experimentado. Los pacientes en los que la trombólisis esté contraindicada deben ser transferidos inmediatamente a ICP primaria, ya que ésta podría ser la única manera de abrir rápidamente la arteria coronaria obstruida. En presencia de shock cardiogénico, la revascularización completa mediante ICP urgente puede salvar la vida del paciente y, por tanto, debe ser considerada de forma precoz. En estudios aleatorizados se observaron mejores resultados clínicos en los pacientes transferidos a un «centro cardiovascular» para la realización de ICP primaria frente a los pacientes tratados con trombólisis, a pesar del retraso producido por el traslado del paciente y, por tanto, una mayor espera entre el momento de la aleatorización y el inicio del tratamiento. La superioridad de la ICP primaria frente a la trombólisis presenta mayor relevancia clínica durante el intervalo de 3 a 12 h desde la presentación de dolor torácico u otros síntomas debido a que la ICP permite una mayor protección del miocardio. Además, a mayor intervalo desde la presentación de los síntomas, se ha observado un aumento de la tasa de eventos cardíacos adversos graves tras la trombólisis, mientras que, tras la ICP primaria, esta tasa parece que se mantiene estable. Durante las 3 primeras horas tras la presentación de dolor

torácico u otros síntomas, ambas estrategias de reperfusión parecen igualmente efectivas en la reducción del tamaño del infarto y de la mortalidad. Por ello, la trombólisis sigue siendo una alternativa viable a la ICP primaria, siempre que se pueda administrar dentro de las 3 primeras horas del comienzo de los síntomas. La ICP primaria, comparada con la trombólisis, reduce significativamente los accidentes cerebrovasculares (ACV). En general, se prefiere la ICP primaria frente a la trombólisis durante las 3 primeras horas de presentación de dolor torácico para prevenir los ACV, y en pacientes con una evolución de los síntomas de 3-12 h para salvar miocardio además de prevenir los ACV. Por el momento, no existe evidencia que permita recomendar la ICP facilitada. Se recomienda la ICP de rescate siempre que fracase la trombólisis durante los 45-60 min tras el inicio de la administración.

En el caso de una trombólisis eficaz, se recomienda la realización de una angiografía coronaria de rutina e ICP, si está indicado, durante las primeras 24 h, incluso en pacientes asintomáticos, sin isquemia demostrable, para mejorar su evolución. Si no se dispone de un centro de cardiología intervencionista en 24 h, los pacientes que han respondido positivamente al tratamiento trombolítico, con evidencia de isquemia espontánea o inducible antes del alta hospitalaria, deben ser referidos para la realización de angiografía coronaria y, si fuera preciso, revascularización, independientemente de que reciban terapia farmacológica «máxima».

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre un tema específico para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y los beneficios de un diagnóstico particular o de un procedimiento terapéutico. Deberían ser útiles para la toma diaria de decisiones clínicas.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (en sus siglas inglesas, ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número de GPC y Documentos de Consenso de Expertos. Esta gran profusión puede poner en riesgo la autoridad y validez de las guías, que sólo pueden estar garantizadas si se han desarrollado mediante un proceso incuestionable de toma de decisiones. Ésta es una de las razones por las que la ESC y otras sociedades han hecho pública una serie de recomendaciones para abordar y formular las GPC y los Documentos de Consenso de Expertos.

A pesar de que los estándares para elaborar las GPC y los Documentos de Consenso de Expertos de calidad están bien definidos, algunas evaluaciones recientes de las GPC y los Documentos de Consenso de Expertos publicadas en revistas con evaluación por pares entre 1995 y 1998 han mostrado faltas en el cumplimiento

de los estándares metodológicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, es de la máxima importancia que las guías y recomendaciones se presenten en formatos que puedan ser fácilmente interpretados. En consecuencia, sus programas de implementación también deben ser correctamente realizados. En este sentido, se han llevado a cabo algunos intentos para determinar si las guías mejoran la calidad de la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios.

El Comité para las GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los grupos de trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. Se solicita a los expertos seleccionados para estos paneles que faciliten una declaración sobre todas sus posibles relaciones que puedan ser consideradas como causa de un conflicto de interés real o potencial. Estos formularios se guardan en forma de ficheros en la Casa Europea del Corazón, la oficina central de la ESC. El Comité es responsable también de la aprobación de estas GPC y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

El Grupo de Trabajo ha clasificado la utilidad o eficacia del procedimiento y/o tratamiento recomendados y el nivel de evidencia tal como se indica en la siguiente tabla:

GRADOS DE RECOMENDACIÓN (*)

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo;
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento;
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia;
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

(*) La eliminación de la Clase III de los Grados de Recomendación es una importante novedad de estas guías que contrasta con los 4 niveles de recomendación utilizados clásicamente por otras sociedades científicas (I, IIa, IIb y III), en las que la clase III «recomienda no recomendar» un determinado procedimiento para una determinada circunstancia por considerarlo en ese contexto «inútil/ineficaz y potencialmente peligroso». El Comité para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología considera que este grado de recomendación resulta confuso en la práctica clínica. Por tanto, desaconseja la utilización de la clase III, y considera que las contraindicaciones que pueda tener un determinado procedimiento diagnóstico o terapéutico en una determinada situación deben expresarse de forma explícita como tales.

NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

1. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

A partir del espectacular aumento del número de publicaciones científicas, las GPC se hacen cada vez más necesarias, ya que permiten hacer llegar al médico la información más relevante y, al mismo tiempo, permiten mejorar el cuidado de los pacientes en la evidencia^{1,2}. Además, estas guías son utilizadas de forma creciente por responsables de la asistencia sanitaria y políticos para evaluar «el uso apropiado de los recursos» y desarrollar programas o protocolos de actuación para el manejo de las enfermedades. Desde 1992, la ESC ha publicado anualmente informes y análisis sobre cardiología intervencionista³, no obstante, aún no se habían establecido las GPC para la ICP. El propósito de estas guías es ofrecer recomendaciones de orientación práctica sobre cuándo realizar una ICP partiendo de los datos disponibles en la actualidad procedentes de ensayos clínicos aleatorizados o no (*).

1.1. Método de revisión

Se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de la bibliografía aparecida en publicaciones especializadas a partir de Medline (PubMed). Para la elaboración de las GPC se desaconseja la utilización de *abstracts*. De acuerdo con las recomendaciones de la ESC para la creación de grupos de trabajo y emisión de informes, se incluyó los ensayos clínicos presentados en las reuniones científicas más importantes para la toma de decisiones, con la condición de que los autores proporcionaran un borrador del documento final enviado para su publicación⁴.

(*) Éstas son la primeras guías de actuación de la Sociedad Europea de Cardiología sobre intervención coronaria percutánea. Aparecen 5 años después de que la Sociedad Española de Cardiología publicase sus Guías de Práctica Clínica sobre «angioplastia coronaria y otras técnicas»¹. Aunque las guías europeas están exclusivamente enfocadas a las intervenciones coronarias terapéuticas, la estructura de ambos documentos es muy similar; el contenido del texto presente es una actualización de las recomendaciones realizadas por la Sociedad Española de Cardiología en el año 2000.

1. Esplugas E, Alfonso F, Alonso JJ, Asín E, Elízaga J, Iñiguez A, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cardiología intervencionista: angioplastia coronaria y otras técnicas. Rev Esp Cardiol. 2000;53:218-40.

1.2. Definición de los grados de recomendación

Los grados de recomendaciones fueron elaborados siguiendo las recomendaciones de la ESC⁴. A diferencia de los grados de recomendación propuestos por la ACC/AHA⁵, la ESC desaconseja el uso de la clase III («evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y que en algunos casos puede ser perjudicial»)⁴ (véase la tabla sobre los grados de recomendación). En todas las recomendaciones se alcanzó el consenso en base a la evidencia (véase la tabla sobre niveles de evidencia). Para verificar la aplicabilidad de las recomendaciones en un campo específico, el panel de expertos otorgó especial importancia al objetivo primario de los ensayos clínicos aleatorizados, dando alta prioridad a la demostración de mejoría significativa en la evolución de los pacientes como objetivo primario en estudios con una muestra con poder estadístico adecuado.

2. INDICACIÓN DE ICP

2.1. Indicación de ICP en la cardiopatía isquémica estable

2.1.1. Indicación general de ICP en la cardiopatía isquémica estable

2.1.1.1. ICP frente a tratamiento farmacológico. En 3 ensayos clínicos aleatorizados se comparó la ICP con el tratamiento farmacológico. El estudio ACME^{6,7} fue diseñado para evaluar si la ICP es superior a la terapia farmacológica óptima en el tratamiento de la angina en pacientes con afectación de 1 o 2 vasos. La ICP ofreció un alivio más completo y más temprano de la angina que la terapia farmacológica y estuvo aso-

ciado a una mejor tolerancia al ejercicio y/o menos isquemia durante la prueba de esfuerzo⁶. Algunos de los beneficios inmediatos de la ICP en pacientes con cardiopatía en un solo vaso se mantienen y por ello resulta una opción terapéutica atractiva para estos pacientes⁷. El ensayo ACIP⁸ se orientó a pacientes con isquemia severa en la vida cotidiana. Los pacientes presentaban tanto isquemia inducida por estrés como, al menos, un episodio de isquemia silente durante 48 h de monitorización por Holter (tabla 1). Dos años después de la aleatorización, la mortalidad total se redujo significativamente del 6,6% en el grupo guiado por la presencia de angina al 4,4% en el grupo guiado por la presencia de isquemia y al 1,1% en el grupo con estrategia de revascularización⁹. (*Recomendación de ICP para tratar isquemia importante documentada: I, A.*)

Sin embargo, en los pacientes con síntomas leves o asintomáticos la situación es diferente y es poco probable que se mejore mediante la ICP, como se demostró en el estudio AVERT^{10,11}. A los 18 meses, el 13% de los pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiante agresivo presentaron eventos isquémicos, frente al 21% de los pacientes que fueron sometidos a una ICP, como se había programado. Esta diferencia fue, en principio, estadísticamente significativa, pero perdió su relevancia tras el ajuste estadístico realizado para el análisis provisional. El estudio AVERT presenta 2 limitaciones importantes: *a)* no proponía una comparación objetiva entre la terapia farmacológica y la ICP debido a que se utilizó un tratamiento hipolipemiante más agresivo en el grupo asignado a terapia farmacológica; la implantación de *stents* sólo se realizó en el 30% de los pacientes y la reestenosis es más probable en el grupo asignado a ICP que en el grupo de tratamiento conservador, y *b)* el estudio AVERT no demostró el efecto antiisquémico de las estatinas, pero sí se observó que las estatinas pueden prevenir eventos coronarios agudos. El estudio

TABLA 1. Recomendaciones para la indicación de ICP en la cardiopatía isquémica estable

Indicación	Grado de recomendación y nivel de evidencia	Ensayos clínicos aleatorizados para los niveles A o B
Isquemia importante documentada	I A	ACME ^a ACIP ^b
Oclusión total crónica	Ila C	–
Cirugía de alto riesgo, FEVI < 35%	Ila B	AWESOME
Enfermedad multivazo/diabetes	Ilb C	–
Enfermedad de tronco común izquierdo no protegida en ausencia de otras opciones de revascularización	Ilb C	–
Implantación rutinaria de <i>stents</i> en lesiones <i>de novo</i> en arterias coronarias nativas	I A	BENESTENT-I STRESS
Implantación rutinaria de <i>stents</i> en lesiones <i>de novo</i> en injertos venosos	I A	SAVED VENESTENT

Asumiendo que las lesiones consideradas más significativas son técnicamente aptas para dilatación e implantación de *stents*, las clases de recomendación se refieren al uso de *stents* convencionales (de acero inoxidable, sin recubrir)

^aEl beneficio se limitó a una mejora de los síntomas y de la capacidad de ejercicio.

^bEl estudio ACIP no se trata de un ensayo clínico en el que se compara solamente la ICP frente a tratamiento farmacológico, ya que la mitad de los pacientes revascularizados fueron tratados con cirugía de *bypass* aortocoronario. La discusión sobre los *stents* liberadores de fármacos se realizará posteriormente.

RITA-2 fue un ensayo clínico aleatorizado en el que se compararon los efectos a largo plazo de la ICP frente a la terapia conservadora (farmacológica) en pacientes con cardiopatía isquémica considerados candidatos para ambas opciones de tratamiento¹². Después de un seguimiento medio de 2,7 años, la muerte o el infarto de miocardio documentado ocurrió en el 6,3% de los pacientes tratados con ICP y en el 3,3% de los tratados con tratamiento convencional ($p = 0,02$). Por otra parte, la ICP se asoció a una mejor evolución de los síntomas, especialmente en los pacientes con angina más severa. De cualquier modo, las conclusiones del estudio RITA-2 no son aplicables a la ICP moderna; sólo el 7,6% de los pacientes fueron sometidos a la implantación de *stents* y no se tuvo en consideración la ticlopidina, el clopidogrel ni los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa).

En un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados se observó que la ICP puede conducir a una mayor reducción de la angina, comparada con el tratamiento farmacológico; sin embargo, estos estudios no incluyeron un número suficiente de pacientes como para permitir realizar cálculos informativos del efecto de la ICP en el infarto de miocardio, la muerte o las revascularizaciones subsiguientes¹³. En el estudio TIME¹⁴ la supervivencia a largo plazo fue similar en los pacientes de 75 años de edad o mayores, con angina clase II o mayor según la clasificación de la CCS, que recibían 2 fármacos antianginosos, independientemente de su asignación a terapia invasiva o farmacológica. Los beneficios de ambos tratamientos en el alivio de la angina y la mejora de la calidad de vida se mantuvieron, pero en los pacientes asignados a terapia farmacológica se observó una mayor frecuencia de eventos no fatales. Las tasas de supervivencia fueron mejores en los pacientes que fueron revascularizados durante el primer año, independientemente de que el cateterismo se realizara de forma inmediata o sólo después del fracaso de la terapia farmacológica¹⁴. Los costes no deben suponer una objeción al manejo invasivo del paciente mayor con angina crónica¹⁵.

2.1.1.2. PCI frente a cirugía de bypass aortocoronario. Los datos utilizados en el análisis comparativo de la ICP frente a la cirugía de *bypass* aortocoronario (CABG) proceden de 13 estudios que incluyen 7.964 pacientes y fueron realizados entre 1987 y 1999. Durante un período de seguimiento de 8 años, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte entre las 2 estrategias de revascularización a 1 año, 3 y 8 años (excepto a los 5 años)¹⁶. El uso de *stents* desempeña un papel importante: en los primeros estudios, realizados sin *stents*, había una tendencia a favor de la CABG frente a la ICP en el seguimiento a los 3 años que, sin embargo, no se observó en los estudios más recientes, en los que se incorpora el uso de *stents*¹⁶. La tendencia a favor de la

cirugía de *bypass* desapareció a pesar de una reducción de la mortalidad en el grupo asignado a CABG del 5,2%, en los estudios sin *stents*, al 3,5% en los estudios más recientes con *stents*¹⁶. El *stent* redujo a la mitad la diferencia de riesgo de una nueva revascularización¹⁶. Tanto la ICP como la CABG son eficaces en el control de los síntomas.

2.1.2. Indicación de ICP en subgrupos especiales de pacientes estables

2.1.2.1. Oclusión total crónica. La oclusión total crónica (OTC) todavía representa el subgrupo anatómico asociado con las tasas más bajas de éxito en la ICP. En los casos en los que se puede cruzar la oclusión con una guía hasta la luz distal, la implantación de *stents* ofrece resultados satisfactorios, tal y como ha sido demostrado en varios ensayos clínicos cuyos objetivos primarios eran fundamentalmente angiográficos (GISSOC¹⁷, PRISON¹⁸, SARECCO¹⁹, SICCO²⁰, SPACTO²¹, STOP²² y TOSCA²³), a pesar de un alto porcentaje de reestenosis, que oscila entre el 32 y el 55%. En la actualidad se está evaluando la eficiencia de los *stents* liberadores de fármacos en relación con este tema. En el estudio PACTO, el tratamiento de la OTC con la implantación del *stent* Taxus redujo considerablemente los eventos cardíacos adversos mayores (MACE) y la reestenosis, eliminando prácticamente la incidencia de reoclusión, todas ellas secuelas frecuentes de los *stents* no recubiertos²⁴. Los primeros resultados del registro realizado con el *stent* Cypther fueron alentadores²⁵. Antes de intentar recanalizar una OCT, es preciso considerar el posible aumento del riesgo de oclusión de una rama lateral o de perforación. (*Recomendación de ICP en pacientes con oclusión total crónica: Ila, C.*)

2.1.2.2. ICP en pacientes de alto riesgo quirúrgico. En el estudio AWESOME²⁶ se comprobó la hipótesis de que la ICP es una alternativa segura y efectiva a la CABG para los pacientes con isquemia refractaria y alto riesgo de resultados adversos. En un análisis de pacientes que habían sido tratados previamente con CABG, las tasas de supervivencia libre de cirugía repetida y de ICP a los 3 años fueron del 73 y el 76%, respectivamente²⁷. Los pacientes con la función ventricular izquierda severamente afectada parecen beneficiarse de la revascularización mediante ICP, especialmente cuando hay evidencia sugestiva de viabilidad residual en el miocardio disfuncionante. Un «registro de las preferencias de los pacientes» reveló que la mayoría de los pacientes tratados previamente con CABG prefieren la ICP a la CABG²⁷. Las conclusiones del ensayo aleatorizado y registro AWESOME son aplicables al subgrupo de pacientes que presentaban una baja fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)²⁸. (*Recomendación de ICP en pacientes con alto riesgo quirúrgico: Ila, B.*)

2.1.2.3. ICP en pacientes con enfermedad multivaso y/o diabetes mellitus. En pacientes con enfermedad coronaria multivaso y otros factores de alto riesgo, la CABG se asoció a mayor supervivencia que la ICP tras el ajuste del perfil de riesgo²⁹. Sin embargo, las diferencias iniciales en costes y calidad de vida entre la CABG y la ICP no fueron significativas en el seguimiento a los 10-12 años en los pacientes con enfermedad multivaso³⁰. La decisión de realizar una revascularización completa o restringida al vaso causante puede ser tomada de forma individual, dependiendo de cada paciente³¹.

A pesar de que por el momento no disponemos de un estudio formal que evalúe la ICP frente a la CABG en el paciente diabético, todos los análisis de subgrupos o análisis *post-hoc* muestran invariablemente que el resultado de los pacientes diabéticos fue peor tras la ICP comparado con la CABG. En el estudio ARTS^{32,33}, en el que se comparó la ICP con la cirugía de *bypass* en pacientes con enfermedad multivaso, el resultado de los pacientes diabéticos fue malo en ambos grupos de tratamiento, pero incluso peor tras la ICP. Después de 3 años, la mortalidad en el grupo de ICP fue del 7,1% y en el grupo de CABG del 4,2% y, además, se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de eventos, que en el grupo de ICP fue del 52,7% y en el grupo asignado a CABG fue del 81,3%³³. En los pacientes con enfermedad multivaso, la ICP en los pacientes con 1 o 2 lesiones hemodinámicamente significativas identificadas por una reserva fraccional del flujo (RFF) < 0,75 (véase apartado 4.6.2) ofreció un resultado favorable, similar a la CABG en pacientes con 3 o más vasos causantes, a pesar de que la extensión de la enfermedad era angiográficamente similar³⁴. (*Recomendación de ICP en pacientes con enfermedad multivaso y/o diabetes mellitus: IIB, C.*) Los datos que aparecerán próximamente sobre el uso de los *stents* liberadores de fármacos en los pacientes con enfermedad multivaso y/o diabetes mellitus podrían cambiar esta situación.

2.1.2.4. ICP en la enfermedad del tronco común izquierdo no protegida. La presencia de una estenosis en el tronco común izquierdo identifica a un subgrupo anatómico que todavía precisa de la cirugía de *bypass* aortocoronario para su revascularización. En la enfermedad de tronco común izquierdo protegida (protegida parcialmente por un *bypass*) se puede realizar ICP, aunque la tasa de MACE del 25% al año sigue siendo muy alta y puede reflejar un aumento de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica severa que hayan sido tratados previamente con cirugía de *bypass* aortocoronario^{35,36}. Una tasa de mortalidad periprocedimiento del 2% y una tasa de supervivencia al año del 95% tras la implantación de *stents* en la enfermedad del tronco común izquierdo protegida son comparables a los resultados de la cirugía CABG repetida, pero con

la primera se evita la morbilidad potencial asociada a la repetición de la intervención quirúrgica³⁶.

La implantación de *stents* en la enfermedad de tronco común izquierdo no protegida sólo debe ser considerada cuando no existan otras opciones de revascularización³⁶. En este subgrupo de pacientes se recomienda ICP siempre que la cirugía de *bypass* presente un riesgo perioperatorio muy alto (EuroSCORE > 10%). Los datos iniciales sobre el uso de *stents* liberadores de fármacos en la enfermedad de tronco común izquierdo no protegida son muy prometedores^{37,38}. (*Recomendación de ICP en pacientes con estenosis en el tronco común izquierdo no protegida, en ausencia de otras opciones de revascularización: IIB, C.*) (*)

2.1.3. ¿Implantación provisional o electiva de *stents* en la cardiopatía isquémica estable?

Los *stents* son, sin lugar a dudas, una herramienta muy valiosa en el tratamiento de disecciones que suponen una amenaza de oclusión del vaso y cuando los resultados de la angioplastia con balón no son satisfactorios. Por lo general, la implantación de *stents* se considera superior a la angioplastia con balón (BENESTENT-I³⁹, STRESS⁴⁰, REST⁴¹ y otros estudios⁴²⁻⁴⁵) en base a las siguientes razones:

- La fractura de la placa y la disección provocadas por la angioplastia con balón resultan a menudo en un procedimiento pseudoexitoso en el que se obtiene un aumento limitado de la luz del vaso.
- Mientras que la oclusión aguda durante las primeras 48 h tras la angioplastia con balón es relativamente frecuente (hasta el 15% en presencia de una disección residual severa), tras la implantación de *stents* la lesión tratada muestra una mayor estabilidad aguda y subaguda.
- Los resultados angiográficos que se pueden obtener tras la implantación de *stents* son predecibles, independientemente de la complejidad de la estenosis.

(*) Las recomendaciones de estas guías sobre la realización de una ICP en el tronco común izquierdo no protegido reflejan la doble intención de conjugar la evidencia científica con la realidad clínica cotidiana. A pesar de los indudables avances técnico-instrumentales, la recomendación clase IIB-C es concordante con la metodología empleada e inevitable¹. Por otra parte, teniendo en cuenta la práctica cotidiana en nuestro medio, debe destacarse de estas guías la consideración del alto riesgo quirúrgico en la toma de decisiones, la desaparición de la clase III y la ausencia de una alusión explícita a la contraindicación de la técnica en este escenario. También es relevante el comentario final acerca de la importancia de tener en cuenta la experiencia local y las preferencias del paciente².

1. Soriano Triguero J. Intervencionismo percutáneo en la enfermedad del tronco común izquierdo: ¿es hora de cambiar las guías de actuación? Rev Esp Cardiol. 2004;57:1009-13.

2. López-Palop R, Pinar E, Saura D, Pérez-Lorente F, Lozano I, Teruel F, et al. Resultados a corto y medio plazo del intervencionismo coronario percutáneo sobre el tronco coronario común izquierdo no protegido en pacientes malos candidatos para revascularización quirúrgica. Rev Esp Cardiol. 2004;57:1035-44.

- A medio y a largo plazo, la implantación de *stents* resulta en un número menor de oclusiones o reoclusiones y en tasas más bajas de reestenosis clínica.

En un metaanálisis de 29 ensayos clínicos que incluían a 9.918 pacientes, la implantación de *stents* coronarios, comparada con la angioplastia con balón, redujo la tasa de reestenosis y la necesidad de repetición de la ICP en aproximadamente el 50%⁴⁶. En otro metaanálisis⁴⁷ realizado recientemente, se observó que la implantación de *stents* está asociada a una mayor reducción de la mortalidad que la angioplastia con balón y que los pacientes tratados con *stents* presentaban un riesgo de MACE significativamente menor cuando la revascularización de la lesión tratada estaba incluida en los objetivos del estudio⁴⁸. Los beneficios de la implantación rutinaria de *stents* son incluso más evidentes cuando se trata de arterias coronarias pequeñas⁴⁹. Se ha observado beneficios similares en los injertos de vena safena (SAVED⁵⁰, VENESTENT⁵¹). Tras la implantación de *stents* convencionales, los resultados clínicos a los 5 años muestran una progresión de la enfermedad hacia segmentos diferentes del de la lesión tratada, permaneciendo ésta relativamente estable^{52,53}. (*Recomendación de la implantación rutinaria de stents en lesiones de novo en arterias coronarias nativas o en injertos de vena safena en pacientes con cardiopatía isquémica estable: I, A.*)

2.1.4. Elevación de los valores de troponina tras ICP en la cardiopatía isquémica estable

La liberación de troponina es relativamente frecuente tras ICP en la cardiopatía isquémica estable y está asociada a complicaciones del procedimiento, como la oclusión de ramas laterales, la formación de trombos, intervención en injerto de vena safena, utilización de varios *stents* y utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa^{54,55}. En los pacientes que no presentan infarto agudo de miocardio, la elevación de la troponina I tras ICP no es un predictor de mortalidad⁵⁶ y la elevación superior a 3 veces el límite normal no representa un incremento del riesgo de resultados clínicos adversos a los 8 meses⁵⁷. Un metaanálisis en el que se incluye a 2.605 pacientes sugiere que, tras la ICP, las concentraciones que se utilizan como valor de corte en el límite bajo no se correlacionan con un aumento de la incidencia de eventos adversos (muerte cardíaca, infarto de miocardio, cirugía de *bypass* o repetición de la ICP en el vaso tratado) y que, por lo tanto, sería más apropiado utilizar algún múltiplo de tal valor de corte para la predicción de eventos adversos⁵⁸. En un estudio reciente, se observó que la elevación de los niveles de troponina I a 5 veces por encima del límite superior de la normalidad no fue un predictor de eventos tras el alta hospitalaria⁵⁹. Consecuentemente y en referencia a la elevación periprocedimiento de los marcadores cardíacos,

hay cada vez más evidencia de que solo la elevación de la fracción MB de la creatinina (CK-MB) a más de 5 veces del límite normal (y no cualquier elevación del valor de troponina I) está asociada a una mayor mortalidad durante el seguimiento, mientras que una elevación moderada de la CK-MB (de 1 a 5 veces del límite normal) se considera, de forma creciente, como un evento común relacionado con el procedimiento y con una relevancia pronóstica muy limitada⁵⁶.

*En resumen, las ICP pueden ser consideradas como una valiosa herramienta para la revascularización inicial de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, pacientes con isquemia importante documentada y en presencia de casi cualquier tipo de lesiones, con una única excepción: las oclusiones totales crónicas que no pueden ser cruzadas. En los primeros estudios sobre este tema, se observó una ligera ventaja de la supervivencia tras la cirugía de *bypass* aortocoronario frente a la ICP sin implantación de *stents*. La incorporación del *stent* y de nueva medicación coadyuvante mejoró los resultados de la ICP. La decisión de recomendar ICP o cirugía cardíaca debe estar dictada por las innovaciones tecnológicas, tanto en el campo de la cardiología como de la cirugía, por la experiencia del centro y por las preferencias del paciente. En cualquier caso, y mientras no se demuestre lo contrario, la ICP sólo se utilizará con reservas en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivascular y en pacientes con estenosis del tronco común izquierdo no protegida. La utilización de *stents* liberadores de fármacos podría cambiar esta situación.*

2.2. Indicación de ICP en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

La ESC publicó recientemente una guía para el manejo general de los síndromes coronarios agudos (SCA) en pacientes que no presentan una elevación persistente del segmento ST (SCASEST)⁶⁰. Esta guía se centra en la utilización de la ICP para optimizar el manejo del paciente con SCASEST. Los pacientes que presentan una elevación demostrada de los marcadores séricos (troponina [Tn]-I, Tn-T o CK-MB) se considerarán pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST).

2.2.1. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

La importancia de la clasificación de los pacientes con AI o IAMSEST en grupos de alto riesgo y grupos de bajo riesgo radica en que sólo se ha informado de beneficios claros de la angiografía precoz y, en caso necesario, ICP en los grupos de alto riesgo⁶¹⁻⁶⁵.

TABLA 2. Características de los pacientes con SCASEST y alto riesgo trombotico agudo de progresión de la enfermedad a infarto de miocardio o muerte, en los que se debe realizar una angiografía coronaria en menos de 48 h

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

CK-MB: isoenzimal MB de la creatinincinasa.

De acuerdo con la guía de la ESC sobre el manejo del SCASEST⁶⁰, las características de los pacientes con alto riesgo de evolución rápida a infarto de miocardio o muerte, y que deben ser sometidos a una angiografía coronaria durante las primeras 48 h, se pueden consultar en la tabla 2⁶⁶⁻⁷⁶.

Por otra parte, los siguientes marcadores de enfermedad subyacente severa, es decir, con alto riesgo a largo plazo, pueden ser útiles a la hora de valorar el riesgo en el SCASEST^{63-73,77-80}:

- Edad $> 65-70$ años.
- Historia de cardiopatía isquémica conocida, IAM previo, ICP o CABG previas.
- Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, nuevo soplo de regurgitación mitral.
- Marcadores inflamatorios elevados (como PCR, fibrinógeno, interleucina [IL] 6).
- BNP o NT-proBNP en cuartiles superiores.
- Insuficiencia renal.

Un análisis a posteriori del estudio TACTICS-TIMI 18 sugirió que la estrategia invasiva de rutina mejoraba significativamente los resultados de la isquemia en pacientes mayores con SCASEST⁸¹.

2.2.2. ¿Estrategia conservadora, estrategia invasiva inmediata o invasiva temprana?

Algunos estudios publicados recientemente revelan que menos del 50% de los pacientes con SCASEST son tratados con procedimientos invasivos (GRACE⁸² y CRUSADE⁸³). Los defensores de la estrategia conservadora en el manejo de la AI y del IAMSEST basan su opinión en los resultados de los estudios TIMI IIB⁸⁴, MATE⁸⁵ y VANQWISH⁸⁶. Sin embargo, en los estudios mencionados se observa una serie de problemas metodológicos (altas tasas de *crossover*, uso mínimo o nulo de *stents*, ausencia de inhibidores de la GP IIb/IIIa), que sugieren que sus conclusiones no

son aplicables en el momento actual. En el estudio GUSTO IV-ACS, la revascularización durante los 30 primeros días se asoció a un mejor pronóstico⁸⁷. La tasa relativamente alta de mortalidad en los pacientes asignados a tratamiento farmacológico podría estar relacionada, parcialmente, a la selección de los pacientes.

Además de 2 estudios europeos pequeños (TRUCS⁸⁸ y VINO⁸⁹), la elección de terapia invasiva precoz frente a una estrategia conservadora inicial se basa en los resultados de 6.487 pacientes incluidos en 3 estudios: FRISC II⁹⁰, TACTICS-TIMI 18⁹¹ y RITA-3⁹² (tablas 3 y 4, fig. 1). (*Recomendación de ICP temprana en pacientes con SCASEST de alto riesgo: I, A.*)

Aunque es preciso interpretar los datos con prudencia, parece que existen diferencias entre los 2 sexos⁹³. En la actualidad se están desarrollando otros estudios (como el estudio ICTUS) que incluyen un régimen antiplaquetario más agresivo y que podrían modificar las recomendaciones relativas al uso de la estrategia invasiva. En el estudio ISAR-COOL⁹⁴ se comparó el tratamiento farmacológico («de enfriamiento») frente a ICP inmediata en pacientes de alto riesgo con depresión del segmento ST (65%) o de elevación de los valores de troponina T (67%). El intervalo para la realización del cateterismo fue de 86 h (mediana) en el grupo con estrategia de «enfriamiento» y de 2,4 h en el grupo de intervencionismo inmediato. En sólo el 5,8% de los pacientes del primer grupo fue preciso adelantar el cateterismo. El objetivo primario, definido como muerte por cualquier causa e IAM extenso pero no mortal a los 30 días, ocurrió en el 11,6% de los pacientes asignados a terapia «de enfriamiento» («pretratamiento antitrombótico prolongado») frente al 5,9% en los pacientes asignados a estrategia invasiva inmediata ($p = 0,04$). Este resultado se podría atribuir a eventos ocurridos antes del cateterismo. Los investigadores concluyeron que, en los pacientes de alto riesgo con SCASEST, el retraso de la intervención no mejoraba los resultados y que el pretratamiento antitrombótico debía ser reducido al tiempo mínimo requerido para organizar el cateterismo y la revascularización cardíaca. (*Recomendación de ICP inmediata, aprox. 2,5 h, en pacientes con SCASEST de alto riesgo: IIa, B.*)

En la mayoría de los estudios en los que se evaluó el uso de ICP en la AI o en el IAMSEST, la implantación de *stents* fue el tratamiento final más frecuente. (*Recomendación de la implantación rutinaria de stents en lesiones de novo en pacientes con SCASEST de alto riesgo: I, C.*)

En resumen, los pacientes que presentan SCASEST (AI o IAMSEST) deben ser inicialmente estratificados según el riesgo de complicaciones tromboticas agudas. Sólo se ha demostrado un beneficio claro de la angiografía temprana (< 48 h) y, en caso necesario, de ICP o cirugía CABG en los grupos de alto riesgo. El retraso de la intervención no mejora los resultados.

TABLA 3. Tres ensayos clínicos, aleatorizados y controlados, que comparan una estrategia inicialmente conservadora (con cateterismo cuando es preciso) con una estrategia inicialmente invasiva (cateterismo rutinario con revascularización cuando es preciso) en pacientes con SCASEST

	FRISC II	TACTICS-TIMI 18	RITA 3
Período de reclutamiento	1996-1998	1997-1999	1997-2001
Número de pacientes	2.457	2.220	1.810
Características de los pacientes (criterios de inclusión)	AI/IAMSEST	AI/IAMSEST	AI/IAMSEST
Anticoagulación	Inicialmente abierta (HNF o HBPM dalteparina) hasta 72 h, después aleatorización en 4 grupos	Todos HNF	Antes de aleatorización: 84% HBPM enoxaparina) 11% HNF (igual en ambos grupos); Tras aleatorización: todos enoxaparina
Uso de inhibidores GP IIb/IIIa (%) en base sólo a los casos de ICP (conservadora temprana/ invasiva temprana)	Abciximab 10/10	Tirofiban 59/94	Cualquiera 25
Estrategias	Conservadora temprana (invasiva selectiva) frente a invasiva de rutina: (ICP < 7 días tras el inicio del tratamiento abierto)	Conservadora temprana (invasiva selectiva) frente a invasiva rutinaria temprana (< 4-48 h tras la aleatorización y revascularización, cuando fue necesario)	Conservadora temprana (invasiva selectiva) frente a invasiva rutinaria (angiografía coronaria < 72 h tras aleatorización); la mayoría de los pacientes fueron transferidos a centros de ICP
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 de <i>stents</i> (%) (conservadora/invasiva a 4 o 6 meses)	70/61	86/83	90/88
Cualquier tipo de revascularización (%) (conservadora/invasiva a 4 o 6 meses)	37/77	45/64	10/44
Objetivo primario	Muerte/IAM	Muerte/IAM no fatal/ rehospitalización por SCA	Muerte/IAM/angina refractaria
Período (meses)	6 meses	6 meses	4 meses
Resultados del 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

Los 3 estudios alcanzaron su *end-point* primario.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

^ap < 0,05.

Se recomienda la implantación rutinaria de stents sobre la base de la previsibilidad del resultado y de su seguridad inmediata ().*

2.3. Indicación de ICP en el SCA con elevación del segmento ST (SCAEST)

La ESC ha publicado recientemente una guía sobre el manejo general de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), es decir, pacientes que refieren dolor torácico/malestar asociado a una elevación persistente del segmento ST o (sospecha) un nuevo bloqueo de rama⁹⁵. La presente guía se centra más específicamente en el uso de la ICP en esta enfermedad (fig. 2).

(*) En este punto las presentes guías de actuación presentan algunas diferencias marcables en comparación con las recomendaciones previas de la Sociedad Española de Cardiología^{1,2}. La más relevante es la consideración de 2 únicos niveles de riesgo en la estratificación inicial. Ello se debe a la ausencia de datos que apoyen la superioridad del manejo invasivo precoz frente al conservador en individuos de «no alto riesgo», y tiene fuertes implicaciones desde el punto de vista logístico y organizativo. El esquema derivado de este hecho sienta las bases para el desarrollo de sistemas locales de estratificación de este proceso que permitan seleccionar sobre bases sencillas a aquellos individuos.

1. Esplugas E, Alfonso F, Alonso JJ, Asín E, Elízaga J, Iñiguez A, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cardiología intervencionista: angioplastia coronaria y otras técnicas. Rev Esp Cardiol. 2000;53:218-40.

2. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las 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.

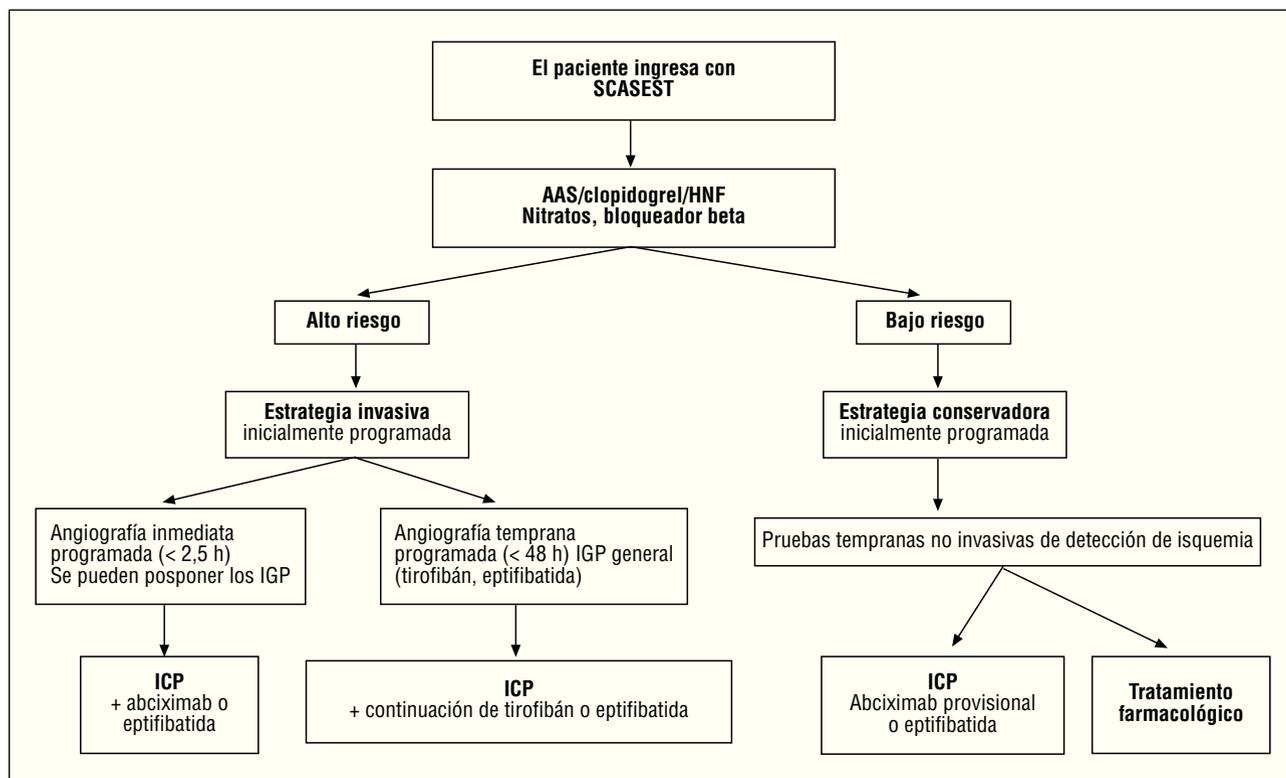


Fig. 1. Planificación de la angiografía coronaria e intervención coronaria percutánea (ICP) (si fuera necesaria), de acuerdo con la estratificación del riesgo en pacientes con SCASEST (angina inestable o IAMSEST). Si por algún motivo la demora entre el cateterismo diagnóstico y la ICP programada llega a 24 h, se puede administrar también abciximab. En caso de no ser aplicable la estrategia invasiva, la enoxaparina puede sustituir a la heparina no fraccionada (HNF) en pacientes de alto riesgo con SCASEST. (Las clases de recomendación se detallan en las tablas 4, 8 y 13.) AAS: ácido acetilsalicílico; IGP: inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa; SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

La realización de ICP en el tratamiento del IAMSEST requiere de un grupo experimentado de cardiólogos intervencionistas que cuenten con personal de apoyo bien formado. Esto implica que sólo los hospitales con un servicio de cardiología intervencionista bien establecido deben usar ICP en el IAMSEST en lugar de trombólisis intravenosa. La mayoría de los estudios diseñados para comparar la trombólisis frente a la ICP primaria se realizaron en centros con un alto volumen de casos, con cardiólogos intervencionistas experimentados y una pronta respuesta de actuación. Es por ello que los resultados de estos estudios no se pueden extrapolar a otro tipo de circunstancias. Se han documentado grandes variaciones entre distintas instituciones⁹⁶⁻¹⁰⁴. Por lo general, para realizar ICP primaria se requiere un nivel más alto de experiencia y mayor

volumen de pacientes que para la ICP en los pacientes con cardiopatía isquémica estable¹⁰⁴. En los pacientes con enfermedad multivazo, la ICP primaria debe estar dirigida solamente a la arteria relacionada con el infarto (vaso causante); la decisión de tratar con ICP las lesiones no causantes debe estar basada en evidencia objetiva de isquemia residual en el seguimiento posterior¹⁰⁵.

Afortunadamente, se ha demostrado que la implementación de las GPC en pacientes con IAM agudo ha mejorado la calidad de los cuidados médicos¹⁰⁶. En un estudio se observó que los pacientes tratados fuera de los horarios normales de servicio tuvieron una mayor incidencia de angioplastias fallidas y, por tanto, peores resultados clínicos en comparación con los pacientes tratados durante el horario normal¹⁰⁷. En otro estudio,

TABLA 4. Recomendaciones para indicación de ICP en el SCASEST (AI o IAMSEST)

Procedimiento	Indicación	Grados de recomendación y niveles de evidencia	Estudios aleatorizados para los niveles A o B
ICP temprana (< 48 h)	SCASEST de alto riesgo	I A	FRISC-II, TACTICS-TIMI 18, RITA-3
ICP inmediata (< 2,5 h)	SCASEST de alto riesgo	Ia B	ISAR-COOL
Implantación rutinaria de <i>stents</i> en lesiones <i>de novo</i>	Todos los SCASEST	I C	—

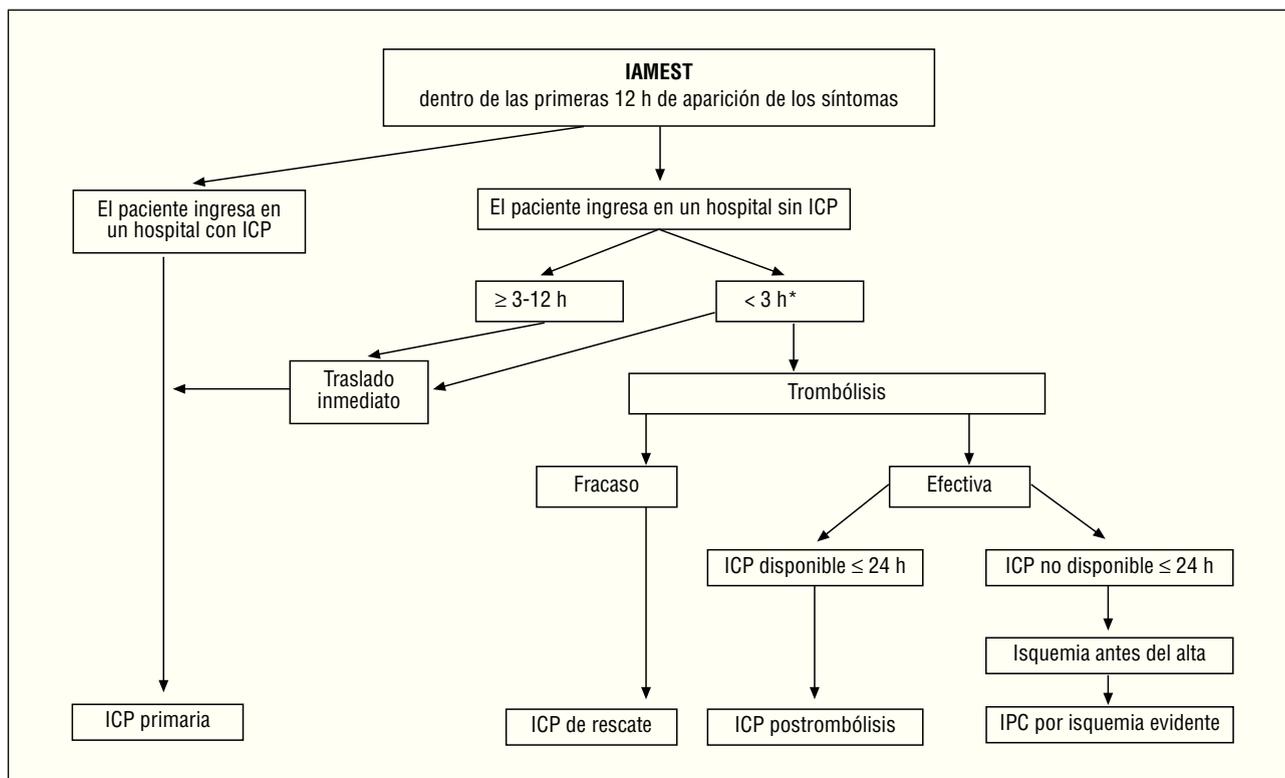


Fig. 2. Durante las primeras 3 horas de aparición de dolor torácico u otros síntomas, la trombólisis es una alternativa viable a la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria.

*Si la trombólisis está contraindicada o el paciente presenta alto riesgo, se recomienda el traslado inmediato del paciente para la realización de una ICP primaria. La razón fundamental para la elección de ICP primaria frente a la trombólisis durante las primeras 3 horas de evolución de los síntomas es la prevención del accidente cerebrovascular (ACV). Las razones fundamentales para la elección de ICP primaria frente a la trombólisis durante las primeras 3-12 h es salvar el miocardio y prevenir los ACV. Si se prefiere la trombólisis, ésta no debe ser considerada el tratamiento final. Incluso tras la trombólisis efectiva, se debe considerar la realización de una angiografía coronaria durante las primeras 24 h e ICP si fuera preciso. El shock cardiogénico se discute en el apartado 2.3.4. Las clases de recomendación se presentan en la tabla 7.

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

los pacientes tratados mediante ICP primaria fuera del horario laboral normal alcanzaron tasas de flujo TIMI grado 3, una mortalidad a los 30 días y 1 año, una mejora de la fracción de eyección y contractilidad regional miocárdica similares a los pacientes tratados durante el horario normal de servicio¹⁰⁸.

2.3.1. ICP primaria

La ICP primaria se define como una intervención del vaso causante durante las primeras 12 h de la presentación del dolor torácico u otros síntomas, sin terapia trombolítica previa (completa o concomitante) u otro tratamiento para la disolución de trombos. La ICP primaria se realizó por primera vez en 1979¹⁰⁹, es decir, sólo 2 años después de la introducción de esta técnica¹¹⁰. Desde entonces, numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la superioridad de la ICP primaria frente a la trombólisis intravenosa en el tratamiento inmediato del IAMEST (restauración más efectiva de la permeabilidad coronaria, menos isquemia miocárdica recurrente, menos reoclusión corona-

ria, menos IAM recurrente, mejora de la función ventricular izquierda residual y mejores resultados clínicos, incluidos los ACV). También se cree que las mujeres¹¹¹ y los pacientes mayores¹¹² se benefician especialmente de la ICP primaria frente al tratamiento trombolítico.

Un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados¹¹³, que incluían a un total de 7.739 pacientes con IAMEST, candidatos para tratamiento trombolítico y asignados a ICP primaria o bien a medicación trombolítica, reveló los siguientes hallazgos: la ICP primaria fue mejor que la terapia trombolítica en la reducción de la mortalidad total a corto plazo (definida como mortalidad a las 4-6 semanas) (el 9,3 frente al 7,0%, $p = 0,0002$), reinfarcto no fatal (el 6,8 frente al 2,5%, $p < 0,0001$), desarrollo de ACV (el 2,0 frente al 1,0%, $p = 0,0004$) y el objetivo combinado de muerte, reinfarcto no fatal y ACV (el 14,5 frente al 8,2%, $p < 0,0001$). En el seguimiento a largo plazo (6-18 meses), los resultados de la ICP primaria seguían siendo mejores que los observados en la terapia trombolítica: el 12,8 frente al 9,6% para la mortali-

TABLA 5. Resultados clínicos de pacientes transferidos para ICP primaria comparados con tratamiento trombolítico iniciado en el hospital

	Limburg	PRAGUE-1	PRAGUE-2	Air-PAMI	DANAMI-2
Período de reclutamiento	1995-1997	1997-1999	1999-2002	2000-2001	1997-2001
Número de pacientes	224	300	850	138	1.572
Criterios de inclusión	IAMEST con < 6 h de evolución	IAMEST con < 6 h de evolución (incluido nuevo BCRI)	IAMEST con < 12 h de evolución	IAMEST de alto riesgo con < 12 h de evolución (incluido nuevo BCRI)	IAMEST con < 12 h de evolución
Número de pacientes (trombólisis/ICP)	75/75	99/101	421/429	66/71	782/790
Tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el ingreso o aleatorización (min)	125 ± 80	110 (122)	173 ± 119	N/A	105-107 (54-202)
Medicación trombolítica	Alteplasa (t-PA)	Estreptoquinasa	Estreptoquinasa	Estreptoquinasa (32%) o alteplasa/reteplasa (68%)	Alteplasa (t-PA)
Utilización de stents (%)	21	79	63	34	93
Distancia de traslado de los pacientes para ICP primaria	25-50 km	5-74 km	5-120 km	51 ± 58 km; vía aérea: 92 ± 80 km; vía terrestre: 42 ± 45 km	50 (3-150) km
Tiempo de traslado de los pacientes transferidos a ICP primaria (min)	20 (máximo 30)	35	48 ± 20	33 ± 29	32 (20-45)
Promedio de la demora desde urgencias o la aleatorización a ICP (minutos)	85 ± 25	95	94 (20 ± 9 + 48 ± 20 + 26 ± 11)	17 ± 80	Hospital de referencia: 90 (74-108) Centros de ICP: 63 (49-77)
Promedio de la demora desde urgencias o aleatorización hasta inicio de la trombólisis (minutos)	10	22	12 ± 10	63 ± 39	Hospital de referencia: 20 (15-30) Centros de ICP: 20 (13-30)
Objetivo primario definido	Muerte e IAM recurrente (objetivo secundario)	Muerte (por cualquier causa)/ reinfarto/ ACV	Muerte (por cualquier causa)	Muerte/reinfarto no fatal/ACV discapacitante	Muerte/evidencia clínica de reinfarto/ ACV discapacitante
Período (días)	42	30	30	30	30
Resultados del objetivo primario (trombólisis/ICP, %)	16/8	23/8 ^a	10,0/6,8	13,6/8,4	13,7/8,0 ^a
Objetivo primario alcanzado	N/A (estudio piloto)	N/A (sin cálculo de poder estadístico)	N/A (terminado prematuramente)	N/A (terminado prematuramente)	Sí

Los tiempos se presentan como valor medio + DE (Limburg, PRAGUE-1 y 2, Air-PAMI) o la media y rangos intercuartiles (DANAMI-2). Sólo 2 de estos 5 estudios fueron estadísticamente significativos y sólo 1 estudio alcanzó el *end-point* primario.

NA = no aplicable.

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

^ap < 0,05.

dad, el 10,0 frente al 4,8% para el IAM no fatal y el 19 frente al 12% para el objetivo combinado de muerte, reinfarto no fatal y ACV¹¹³⁻¹¹⁶.

La diferencia más llamativa entre la trombólisis y la ICP primaria fue la significativa reducción de la isquemia recurrente, del 21% con terapia trombolítica al 6% tras la ICP primaria en el seguimiento a corto pla-

zo (p < 0,0001) y también a largo plazo (el 39 frente al 22%, p < 0,0001)¹¹³. (*Recomendación de ICP primaria en el IAMEST: I, A.*)

Los estudios más importantes que apoyan el grado de evidencia A para la ICP fueron los estudios PAMI¹¹⁷, GUSTO-IIb¹¹⁸, C-PORT¹¹⁹, PRAGUE-1¹²⁰, PRAGUE-2¹²¹ y DANAMI-2¹²² (tabla 7).

TABLA 6. Resultados clínicos y tamaño del infarto en pacientes referidos de forma rutinaria a angiografía coronaria y, cuando fue preciso, a ICP de rutina tras tratamiento trombolítico comparado con trombolisis aislada y estrategia invasiva sólo ante la evidencia de isquemia

	SIAM-III	GRACIA-1	CAPITAL-AMI	LPLS
Número de pacientes	197	500	170	164
Criterios de inclusión	IAMEST con < 12 h de evolución	IAMEST con < 12 h de evolución	IAMEST con < 6 h de evolución	IAMEST con < 4 h de evolución
Trombolisis realizada	Intrahospitalaria	Intrahospitalaria	Intrahospitalaria	Prehospitalaria
Medicación trombolítica	Reteplasa, dosis completa	Alteplasa, dosis acelerada	Tenecteplasa, dosis completa	Reteplasa, media dosis, con abciximab
Tiempo transcurrido entre la trombolisis y angiografía coronaria de rutina en el grupo de ICP	< 6 h	< 24 h	Transferencia inmediata	Transferencia inmediata
Objetivo primario	Objetivo combinado de muerte, reinfarto, eventos isquémicos, RLD	Objetivo combinado de muerte, reinfarto, RLD	Objetivo combinado de muerte, reinfarto, isquemia recurrente, ACV	Tamaño del infarto determinado por RNM
Período	6 meses	12 meses	30 días	6 meses
Resultado del objetivo primario (trombolisis sola/trombolisis más angiografía coronaria de rutina con o sin ICP)	50,6/25,6% ^a	21/9% ^a	21,4/9,3% ^a	11,6/6,7% ^a
Objetivo primario alcanzado	Sí	Sí	Sí	Sí

Estos 4 estudios alcanzaron su objetivo primario.

RLD: revascularización de la lesión diana.

^ap < 0,05.

2.3.1.1. Traslado de pacientes para la realización de ICP primaria. No hay duda de que los pacientes que se presentan durante las primeras 12 h de la aparición de dolor torácico u otros síntomas en hospitales que no

disponen de servicio de cardiología intervencionista y que tienen contraindicación para la trombolisis deben ser trasladados de inmediato a otro hospital para la realización de una angiografía coronaria y, cuando sea

TABLA 7. Recomendaciones para la ICP en el SCAEST (IAMEST)

Procedimiento	Indicación	Grados de recomendación y nivel de evidencia	Estudios aleatorizados para los niveles A o B
ICP primaria	Pacientes con < 12 h de evolución del dolor torácico/ otros síntomas y preferiblemente hasta 90 min del primer contacto médico cualificado; la ICP debe ser realizada por un equipo experimentado	I A	PAMI GUSTO-IIb C-PORT PRAGUE-1 y -2 DANAMI-2
Implantación primaria <i>stents</i>	Implantación rutinaria de <i>stents</i> durante la ICP primaria	I A	Zwolle Stent-PAMI CADILLAC
ICP primaria	Cuando existe contraindicación a la trombolisis	I C	–
ICP primaria	Preferible a la trombolisis para los pacientes que presentan entre > 3 h y < 12 h de evolución de dolor torácico/otros síntomas	I C	–
ICP de rescate	Si fracasa la trombolisis, entre 45-60 min tras el inicio de la administración	I B	REACT
ICP urgente (multivaso)	Shock cardiogénico asociado a BCIA incluso > 12 a < 36 h	I C	–
Angiografía coronaria de rutina e ICP (cuando es preciso) posttrombolisis	Hasta 24 h después de la trombolisis, independientemente de presencia de angina y/o isquemia	I A	SIAM III GRACIA-1 CAPITAL-AMI
ICP por evidencia de isquemia tras trombolisis efectiva	Angina y/o isquemia antes del alta hospitalaria después de IAMEST (primero) tratado con trombolisis	I B	DANAMI-1

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtica.

posible, ICP primaria, ya que ésta podría ser la única posibilidad de abrir rápidamente la arteria coronaria obstruida. Los siguientes cuadros clínicos son una contraindicación total para la trombólisis: la disección aórtica, el período post-ACV hemorrágico, cirugía/trauma severo reciente, sangrado gastrointestinal durante el último mes o un problema conocido de sangrado⁹⁵. Los pacientes con contraindicación para la trombólisis tienen una morbilidad y mortalidad más alta que los pacientes elegibles para este tratamiento¹²³. La ICP primaria no se ha evaluado formalmente en ningún ensayo clínico aleatorizado con este subgrupo de pacientes, pero se ha observado que, en la mayoría de los casos, es viable y segura¹²⁴. (*Recomendación de ICP primaria en pacientes con contraindicación a la trombólisis: I, C.*)

La decisión de transferir a un paciente a un centro de cardiología intervencionista depende también de la evaluación del riesgo clínico individual en cada caso. La elección entre ICP o trombólisis está normalmente condicionada por las dificultades logísticas y los retrasos en el traslado¹²⁵. Los estudios en los que se ha investigado la posible superioridad de la ICP primaria a pesar del traslado del paciente a otro hospital con servicio de cardiología intervencionista son los estudios Limburg (LIMI)¹²⁶, PRAGUE-1¹²⁰, PRAGUE-2¹²¹, Air-PAMI¹²⁷ y DANAMI-2¹²². Los detalles sobre estos estudios se pueden consultar en la tabla 5.

El estudio DANAMI-2¹²² fue el primero en demostrar una reducción significativa en el objetivo primario de muerte, reinfarto y ACV a los 30 días post-ICP, a pesar de los retrasos producidos por el traslado del paciente (tabla 5). El estudio PRAGUE-2¹²¹ se interrumpió prematuramente debido a que en el grupo asignado a trombólisis la mortalidad registrada excedía en 2,5 veces en los pacientes tratados después de > 3 h de la aparición de los síntomas. En los pacientes aleatorizados > 3 h después de la presentación de los síntomas, la mortalidad en el grupo de trombólisis alcanzó el 15,3% comparado con el 6% en el grupo asignado a ICP ($p < 0,02$). En los pacientes reclutados durante < 3 h de la aparición de los síntomas no hubo diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado con trombólisis (7,4%) y el grupo transferido a ICP primaria (7,3%). Aproximadamente 2 tercios de los pacientes fueron aleatorizados después de > 3 h tras la aparición del dolor torácico, por lo que el PRAGUE-2 no pudo alcanzar el objetivo primario.

Durante las primeras 3 h de la aparición de dolor torácico, la trombólisis constituye una alternativa viable, como se demostró en los estudios PRAGUE-2¹²¹, STOPAMI-1 y 2¹²⁸, MITRA y MIR¹²⁹ así como en el CAPTIM¹³⁰, en el que se utilizó trombólisis prehospitalaria¹³¹ (fig. 2). Podemos afirmar, por tanto, que durante las primeras 3 horas

tras la presentación de dolor torácico, ambas estrategias de reperfusión parecen igualmente efectivas en la reducción del tamaño del infarto y de la mortalidad. Las dudas acerca de la superioridad de la ICP primaria respecto de la trombólisis durante las primeras 3 horas se podrían resolver mediante el análisis combinado de los estudios STOPAMI-1 y 2¹²⁸. Sin embargo, el «índice de miocardio salvado» no fue estadísticamente diferente entre la trombólisis y la ICP primaria durante los primeros 165 min (0,45 frente a 0,56), pero mostró una superioridad altamente significativa en la ICP primaria pasados 165-280 min (0,29 frente a 0,57, $p = 0,003$) y después de 280 min (0,20 frente a 0,57). Esta superioridad de la ICP primaria, que depende del intervalo transcurrido desde la presentación de los síntomas, comparada con la trombólisis (es decir, al aumentar el tiempo desde la presentación de los síntomas, las tasas de MACE aumentan tras la trombólisis pero parece que permanecen relativamente estables tras la ICP) había sido observada previamente en el metaanálisis PCAT que incluía a 2.635 pacientes¹³² y en pacientes con un retraso prehospitalario > 3 h (registros MITRA y MIR¹²⁹). Por lo tanto, «llegar tarde no implica llegar demasiado tarde»¹³³.

La razón más importante para la elección de una ICP primaria frente a trombólisis, incluso durante las primeras 3 horas tras la presentación de los síntomas, es la prevención de ACV. Un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados¹¹³ mostró que la ICP primaria, comparada con la trombólisis, reduce significativamente el total de ACV (el 2,0 frente al 1,0%). Según el metaanálisis PCAT¹³², la ventaja de la reducción del ACV por la ICP primaria frente a la trombólisis es del 0,7% en pacientes que se presentan durante las primeras 2 horas, del 1,2% durante las primeras 2-4 horas y del 0,7% durante las 4-12 horas entre la aparición del dolor torácico y el ingreso en el hospital. Estos datos son consistentes con los resultados del estudio CAPTIM, en el que se observó un 1% (4/419) de ACV en el grupo de trombólisis y un 0% (0/421) en el grupo de ICP primaria¹³⁰. Un metaanálisis realizado sobre ensayos clínicos con «traslado de pacientes» reveló una reducción significativa del 1,2% en la aparición de ACV, del 1,88 (trombólisis) al 0,64% (ICP primaria)¹³⁴. Por lo tanto, la razón más importante para la elección de la ICP primaria frente a la trombólisis en los pacientes que se presentan entre 3 y 12 h tras la aparición del dolor torácico no es solamente salvar el miocardio, sino también prevenir los ACV. (*Recomendación de ICP primaria en pacientes que se presentan entre 3 y 12 horas tras la aparición del dolor torácico: I, C.*)

Los estudios PRAGUE-2 y DANAMI-2 tienen especial importancia porque han demostrado que la ICP primaria en el IAMEST se puede aplicar en grandes

zonas parcialmente urbanizadas de Europa con buenos resultados¹³⁵. La ICP primaria en pacientes de alto riesgo con IAMEST en hospitales que no disponen de servicio de cirugía cardíaca parece ser segura y eficaz^{136,137}.

2.3.1.2. Implantación rutinaria de stents en el IAMEST. Los resultados de un ensayo clínico sugieren que la implantación directa de *stents* (sin dilatación previa de balón) se asocia a una resolución más completa del segmento ST¹³⁸. Tres estudios han documentado la utilidad de la implantación de *stents* en pacientes con IAMEST: Zwolle¹³⁹, Stent-PAMI¹⁴⁰ y CADILLAC¹⁴¹. (*Recomendación de implantación rutinaria de stents en el IAMEST: I, A.*)

2.3.2. ICP facilitada

La ICP facilitada se define como la intervención coronaria programada en las primeras 12 h tras la presentación de dolor torácico u otros síntomas y poco tiempo después de la administración de medicación capaz de disolver el trombo, que se utiliza para salvar el tiempo transcurrido entre el primer contacto médico y la realización de la ICP primaria. Sin embargo, el término «ICP facilitada» no se utiliza de forma uniforme: debe referirse a la ICP planeada inicialmente, que se realiza poco tiempo después del inicio de la administración de trombolíticos y/o inhibidores de la GP IIb/IIIa. Por lo tanto, en los estudios aleatorizados que evalúan el concepto de ICP facilitada, todos los pacientes (con/sin pretratamiento) deben ser tratados con ICP primaria programada.

2.3.2.1. ICP primaria facilitada con trombólisis. La ICP facilitada fue evaluada en pequeños subgrupos de los estudios PRAGUE-1¹²⁰ y SPEED (GUSTO-4 Pilot¹⁴²). Los nuevos conceptos sobre la administración de media dosis de t-PA antes de la ICP primaria sistemática se asociaron a una mejora de las tasas del flujo TIMI-3 a la llegada del paciente al laboratorio de hemodinámica, pero esta mejora no se tradujo en beneficios clínicos relevantes (estudio PACT¹⁴³). En el estudio BRAVE¹⁴⁴, se asignó a los pacientes al grupo de pretratamiento con media dosis de reteplasa más abciximab o abciximab solo antes de ser transferidos a la ICP planeada con implantación de *stents*; la administración temprana de reteplasa más abciximab no llevó a una reducción del tamaño del infarto comparado con el abciximab solo. Aunque el concepto de «trombólisis a dosis bajas»¹⁴⁵ combinada con clopidogrel e inhibidores de la GP IIb/IIIa poco tiempo antes de la implantación de *stents* en el IAMEST resulta muy interesante, los estudios dedicados a evaluar la ICP facilitada sugieren que no se obtienen beneficios e incluso se podría incurrir en daños potenciales¹¹⁶. Se esperan los datos de los estudios ASSENT-4 (asignación a ICP primaria facilitada con TNK frente a ICP primaria con in-

hibidores de la GP IIb/IIIa cuando se consideren indicados) y FINESSE¹⁴⁶ (asignación a ICP primaria facilitada con reteplasa o abciximab o ICP primaria no facilitada). Por el momento, no hay evidencia que apoye la recomendación de ICP facilitada con trombólisis.

2.3.2.2. ICP primaria facilitada con inhibidores de la GP IIb/IIIa. En el estudio ADMIRAL¹⁴⁷, el análisis del subgrupo predefinido de pacientes que recibieron abciximab en el servicio de urgencias o en la ambulancia mostró mejores resultados que el grupo de pacientes al que se administró el fármaco más tarde, lo que sugiere ciertas ventajas de la ICP facilitada. En el estudio ON-TIME¹⁴⁸, los pacientes fueron aleatorizados de forma prospectiva a iniciación prehospitalaria (precoz) de tirofiban o a iniciación en el laboratorio de hemodinámica (tardía). En la angiografía basal, se documentó un flujo TIMI 3 en el 19% del grupo de iniciación precoz y en el 15% del grupo de iniciación tardía (no significativo). No se observaron efectos beneficiosos en la angiografía post-ICP ni en los resultados clínicos. No obstante, el estudio piloto TIGER-PA¹⁴⁹ y el estudio BRIDGING¹⁵⁰ sugieren que la administración precoz de tirofiban o abciximab mejora los resultados angiográficos de los pacientes tratados con ICP primaria. Aunque en un metaanálisis realizado sobre 6 ensayos clínicos aleatorizados¹⁵¹ la administración temprana de inhibidores de la GP IIb/IIIa en el IAMEST parece que mejora la permeabilidad coronaria y muestra una tendencia favorable para los resultados clínicos, por el momento no se puede elaborar una recomendación basada en la evidencia para la utilización de la ICP primaria facilitada con inhibidores de la GP IIb/IIIa a efectos de mejorar los resultados de los pacientes.

2.3.3. ICP de rescate tras fracaso de la trombólisis

La ICP de rescate se define como una ICP en una arteria coronaria que permanece ocluida a pesar de la terapia trombolítica. Generalmente, se sospecha del fracaso de la trombólisis cuando el dolor torácico persistente y la falta de resolución de la elevación del segmento ST son evidentes a los 45-60 min del inicio de la administración. Entonces, se confirma angiográficamente (estenosis coronaria epicárdica significativa y afectación del flujo, TIMI < 3). Un estudio de la Cleveland Clinic investigó la utilidad de la ICP de rescate tras el fracaso de la trombólisis¹⁵². Los pacientes fueron asignados a aspirina, heparina y vasodilatadores coronarios (terapia conservadora) o a la misma terapia farmacológica además de ICP. La incidencia del objetivo primario (muerte o insuficiencia cardíaca severa) se redujo significativamente en el grupo de ICP de rescate (del 17 al 6%). El metaanálisis de los estudios

RESCUE I, RESCUE II y de otros ensayos clínicos sugiere un beneficio probable de la ICP de rescate¹⁵³. Por otra parte, en el estudio MERLIN¹⁵⁴, la ICP de rescate no mejoró la supervivencia a los 30 días, pero mejoró la supervivencia libre de eventos, debido casi por completo a una reducción de nuevas revascularizaciones. Sin embargo, la limitación más importante del estudio MERLIN fue su escaso poder estadístico¹⁵⁵. El estudio REACT¹⁵⁶, que ha sido recientemente finalizado (con pacientes que en el ECG realizado a los 90 min no presentan una resolución de > 50% de los cambios del segmento ST), indica que la ICP de rescate es superior a la repetición de la trombólisis o al tratamiento conservador en los pacientes que no alcanzan una buena reperfusión tras la trombólisis. La incidencia de cualquier tipo de eventos a los 6 meses se redujo aproximadamente a la mitad en el grupo de ICP de rescate, comparado con los grupos de repetición de la trombólisis o terapia conservadora (muerte: el 18 frente al 9%). Comparado con el estudio MERLIN, en este estudio el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa y de *stents* fue mayor y el tiempo de espera para la realización de la ICP de rescate fue menor. Al igual que en la ICP primaria, en la ICP de rescate la implantación de *stents* fue superior a la angioplastia con balón¹⁵⁷. (*Recomendación de ICP de rescate tras el fracaso de la trombólisis: I, B.*)

2.3.4. ICP de urgencia en el shock cardiogénico

El shock cardiogénico se define como un estado clínico de hipoperfusión caracterizado por una presión sistólica < 90 mmHg y una presión de enclavamiento capilar > 20 mmHg o un índice cardíaco < 1,8 l/min/m² (GPC de la ESC sobre el IAMEST⁹⁵). La ICP o cirugía de urgencia deben ser consideradas en una fase temprana ya que pueden salvar la vida del paciente⁹⁵. En caso de no poder realizarse una ICP o cirugía de urgencia, se administrará terapia trombolítica⁹⁵. Las mujeres presentan una mortalidad más elevada que los hombres, independientemente del tratamiento recibido.

En 2 estudios aleatorizados y controlados (SHOCK^{158,159} y SMASH¹⁶⁰) se ha evaluado la revascularización temprana (ICP o cirugía CABG) en pacientes con shock cardiogénico provocado por disfunción ventricular izquierda tras un IAMEST. La ICP en este tipo de pacientes se diferencia de la ICP en pacientes con IAMEST «normal» en que: el intervalo de tiempo de espera recomendado de 12 h tras la aparición de los síntomas es más amplio¹⁶¹ y la ICP multivaso debe ser seriamente considerada. En todos los estudios sobre ICP primaria se ha analizado la estrategia de limitar el procedimiento de revascularización aguda al vaso causante. Sólo en caso de shock cardiogénico hay consenso sobre la recomendación de intentar una ICP multivaso en pacientes seleccionados que presentan estenosis críticas múltiples. Siempre debe plantearse el uso de balón de contrapul-

sación intraaórtico (BCPIA). Si la enfermedad multivaso no responde a una revascularización percutánea relativamente completa, en estos pacientes se considerará la cirugía¹⁶¹. En el estudio Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry (25.136 pacientes), la mortalidad intrahospitalaria fue más elevada en los pacientes tratados solamente con terapia farmacológica (32,5%) que en los pacientes referidos a intervenciones percutáneas (18,8%) y quirúrgicas (19,2%)¹⁶². Conviene recordar que los pacientes con shock cardiogénico e IAMEST presentan una mortalidad intrahospitalaria similar a los pacientes con shock e IAMEST¹⁶³. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con IAM complicado con shock cardiogénico sigue siendo alta, incluso cuando se ha practicado una ICP temprana¹⁶⁴. Entre los pacientes mayores de 75 años con IAM y shock cardiogénico, los resultados pueden ser mejores de los que se creía anteriormente cuando son revascularizados de forma precoz. En este grupo, el 56% de los pacientes sobrevivió hasta el alta hospitalaria y, de ellos, la supervivencia al año fue del 75%¹⁶⁵. En los últimos años se ha observado un aumento en el número de revascularizaciones realizadas en pacientes con IAM y shock cardiogénico, posiblemente debido a un número mayor de ingresos de este tipo de pacientes en hospitales que disponen de cardiología intervencionista¹⁶⁶. (*Recomendación de ICP de urgencia en pacientes con shock cardiogénico: I, C.*)

2.3.5. Angiografía de rutina tras la trombólisis

En el estudio ALKK¹⁶⁷, 300 pacientes (inicialmente diseñado para 800) fueron aleatorizados a ICP o a tratamiento farmacológico. Antes de la asignación de tratamiento, se administró trombólisis al 63% del grupo de ICP y al 57% del grupo de terapia farmacológica. La ICP se realizó en un intervalo medio de 24 días tras el IAMEST. La supervivencia libre de eventos al año mostró una tendencia favorable a la ICP (el 90 frente al 82%). Esta tendencia está asociada fundamentalmente a la diferencia en la necesidad de (re)intervención (el 5,4 frente al 13,2%, $p = 0,03$). Un análisis multinivel de los pacientes incluidos en el estudio ASSENT-2 demostró una mortalidad más baja en los países con las tasas más altas de ICP tras tratamiento trombolítico¹⁶⁸. Un metaanálisis de los estudios TIMI 4, 9 y 10B e InTIME-II (20.101 pacientes) reveló que la ICP realizada durante la hospitalización del paciente está asociada a una tasa más baja de IAM recurrente intrahospitalario (el 4,5 frente a 1,6%, $p < 0,001$) y a una menor incidencia de la mortalidad a los 2 años (el 11,6 frente al 5,6%, $p < 0,001$)¹⁶⁹. Los resultados de un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes del Registro Nacional Sueco de Causas de Muerte (Swedish National Cause of Death Registry)¹⁷⁰ apoyan el uso de una estrategia invasiva precoz tras el IAM. En el estudio GUSTO-I, las tasas de cateterismos cardíacos y re-

vascularizaciones durante el ingreso en pacientes de Estados Unidos fueron 2 veces mayores a las tasas de los pacientes canadienses¹⁷¹. La tasa de mortalidad a los 5 años fue del 19,6% entre los pacientes de Estados Unidos y del 21,4% entre los pacientes canadienses ($p = 0,02$). Por lo tanto, la estrategia conservadora comparada con la revascularización precoz tuvo un efecto negativo en la supervivencia a largo plazo¹⁷¹.

Los resultados de 4 estudios aleatorizados han contribuido a la recomendación de la angiografía coronaria de rutina e ICP (cuando es preciso) poco tiempo después del tratamiento trombolítico. Los datos sobre estos estudios (SIAM III¹⁷², GRACIA-1¹⁷³, CAPITAL-AMI¹⁷⁴ y Leipzig Prehospital Lysis Study-[LPLS]¹⁷⁵) se pueden consultar en la tabla 6.

Los estudios SIAM III, GRACIA-1, CAPITAL-AMI, LPLS, ALKK, el análisis del ASSENT-2, el metaanálisis del TIMI 4, 9 y 10B y del InTIME-II, así como el estudio GUSTO-I, han contribuido a la solución de un viejo pero importante problema: la incidencia del reinfarto, el «talón de Aquiles» de la trombólisis. La trombólisis, pues, aun en el caso de que sea eficaz no debe considerarse como el tratamiento final: «trombólisis primero, *stent* después»¹⁷⁶. (*Recomendación de angiografía coronaria de rutina e ICP, si es preciso, tras la trombólisis efectiva: I, A.*)

2.3.6. ICP por evidencia de isquemia tras la trombólisis

El estudio DANAMI-1¹⁷⁷ fue el primer ensayo clínico, y el único prospectivo y aleatorizado, en el que se comparó una estrategia invasiva (ICP/CABG) con una estrategia conservadora en pacientes que presentaban una isquemia miocárdica inducible antes del alta hospitalaria y después de haber recibido tratamiento trombolítico debido a un primer IAMEST. La incidencia del objetivo primario (muerte, reinfarto e ingreso por angina inestable) se redujo significativamente del 29,5 al 15,4% al año, del 36,6 al 23,5% a los 2 años y del 44,0 al 31,7% a los 4 años. Con estos datos, los pacientes tratados con trombolíticos por un primer IAMEST e isquemia inducible antes del alta deben ser referidos a angiografía coronaria y revascularización (si fuera preciso) –independientemente de que reciban tratamiento farmacológico «máximo»–. (*Recomendación de ICP por evidencia de isquemia tras trombólisis efectiva: I, B.*)

2.3.7. ICP en pacientes que no han sido reperfundidos en las primeras 12 h

Muy frecuentemente los pacientes acuden al médico demasiado tarde y o no son tratados con una terapia de reperfusión o esta terapia fracasa en la recanalización de la arteria. La terapia de reperfusión tardía se define como la trombólisis o la ICP que se inicia > 12 h después de la aparición de los síntomas (para la

ICP tardía en el shock cardiogénico véase el apartado 2.3.4). La terapia trombolítica en el tratamiento tardío de los pacientes que refieren IAMEST no reduce el tamaño del infarto ni conserva la función ventricular izquierda, posiblemente debido a que no puede reestablecer la permeabilidad coronaria¹⁷⁸.

Si se interpretan con prudencia los resultados de los estudios PCAT¹³², PRAGUE-2²²¹ y CAPTIM¹³⁰, se podría observar un posible efecto beneficioso de la ICP tardía. Sin embargo, esta consideración no es consistente con los resultados del estudio TOAT¹⁷⁹ (más pequeño que los anteriores), en el que se observó un efecto adverso de la ICP tardía sobre el remodelado ventricular izquierdo. En el estudio DECOPI¹⁸⁰, 212 pacientes con un primer IAM con onda Q y un vaso infartado y ocluido fueron asignados a ICP (realizada entre 2 y 15 días tras la presentación de los síntomas) o a terapia farmacológica. El objetivo primario fue el combinado de muerte cardíaca, IAM sin muerte o taquiarritmia ventricular. A pesar de que a los 6 meses la FEVI fue significativamente superior (5%) en el grupo de terapia invasiva frente al grupo de terapia farmacológica y que un número significativamente mayor de pacientes mantenían la permeabilidad de la arteria (el 82,8 frente al 34,2%), en el seguimiento medio a los 34 meses, la incidencia del objetivo primario fue similar en el grupo de terapia farmacológica y en el de terapia invasiva (el 8,7 frente al 7,3%, respectivamente). En cualquier caso, este estudio carece de poder estadístico adecuado, debido a que el número de pacientes reclutados y las tasas de eventos fueron inferiores a lo que se había planeado inicialmente. Es por ello que, a pesar de que la «hipótesis de la arteria abierta a largo plazo» resulta muy atractiva¹⁸¹, debemos esperar todavía los resultados del estudio OAT. Hoy día, no hay acuerdo sobre las recomendaciones de tratamiento para este grupo de pacientes.

2.3.8. Reducción máxima de los tiempos de demora

Existe un acuerdo unánime de que se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para minimizar el tiempo transcurrido entre la presentación del dolor torácico/otros síntomas y el inicio de una estrategia de reperfusión segura y eficaz en los pacientes con IAMEST^{182,183} (consultar la tabla 7, Recomendaciones para la ICP en el SCAEST [IAMEST]). La reducción del tiempo total de isquemia es fundamental, no solamente para la terapia trombolítica, sino también para la realización de la ICP primaria¹⁸⁴ (fig. 3). La reducción de la demora entre la presentación de los síntomas y el tratamiento mejora significativamente los resultados clínicos, mientras que el aumento de este intervalo está asociado a una perfusión miocárdica afectada, independientemente del flujo epicárdico¹⁸⁵. Los esfuerzos deben comenzar con la educación del paciente e incluyen también mejoras en la organización del servicio de ambulancias y la optimización de los procedimientos inter-

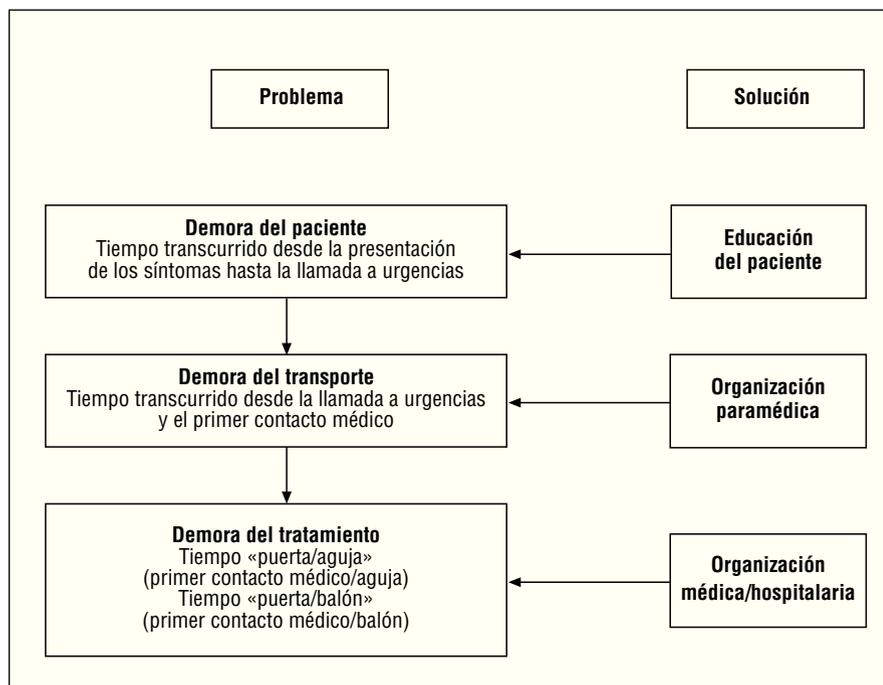


Fig. 3. Posibles causas de demora desde la aparición de los síntomas hasta el comienzo de la terapia de reperfusión en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Las soluciones para reducir al mínimo la suma de estas demoras («tiempo total de isquemia») incluyen la optimización de la organización de los servicios de ambulancias y de la organización interhospitalaria pública o privada. Una de las medidas más importantes es la educación de los pacientes para minimizar el retraso entre la presentación de los síntomas y la llamada al servicio de urgencias.

hospitalarios, públicos y privados (fig. 3). En cuanto a la ICP primaria, los esfuerzos deben dirigirse a mantener un intervalo medio entre el primer contacto médico y la ICP inferior a 90 min (incluido el intervalo «puerta-balón»). Si se prescinde del servicio de urgencias y se transfiere directamente al paciente con IAMEST al laboratorio de hemodinámica, podemos reducir adicionalmente este intervalo. No obstante, los pacientes que presentan una evolución de los síntomas > 3 h deben ser tratados igualmente con ICP primaria. Sólo cuando se prevé un retraso importante (> 2-3 h) en la realización de la ICP primaria, se debe considerar la administración de una terapia de reperfusión con agentes fibrinolíticos de segunda o tercera generación¹⁸⁶.

En resumen, la ICP primaria debe ser el tratamiento de elección para los pacientes que refieren IAMEST en los hospitales que disponen de un servicio de cardiología intervencionista y un equipo médico experimentado. En caso de contraindicación a la trombólisis, el paciente debe ser transferido inmediatamente para ICP primaria, ya que ésta podría ser la única posibilidad de abrir rápidamente la arteria obstruida. En presencia de shock cardiogénico, la revascularización completa mediante ICP urgente puede salvar la vida del paciente y, por tanto, debe ser tomada en consideración de forma temprana. En varios estudios aleatorizados se observaron mejores resultados clínicos en los pacientes transferidos a un «centro cardiovascular» para la realización de ICP primaria frente a los pacientes tratados con trombólisis, a pesar del retraso producido por el traslado del paciente y, por

tanto, una mayor espera entre el momento de la aleatorización y el inicio del tratamiento. La superioridad de la ICP primaria frente a la trombólisis presenta mayor relevancia clínica durante el intervalo de 3 a 12 h desde la presentación de dolor torácico u otros síntomas, debido a que la ICP permite una mayor protección del miocardio. Además, a mayor intervalo desde la presentación de los síntomas, se ha observado un aumento de la tasa de eventos cardíacos adversos graves tras la trombólisis, mientras que tras la ICP primaria parece que se mantiene estable.

Durante las primeras 3 horas tras la presentación de dolor torácico u otros síntomas, ambas estrategias de reperfusión parecen igualmente efectivas en la reducción del tamaño del infarto y de la mortalidad. Por ello, la trombólisis sigue siendo una alternativa viable a la ICP primaria, siempre que se pueda administrar dentro de las primeras 3 horas del comienzo de los síntomas. La ICP primaria, comparada con la trombólisis, reduce significativamente el índice de ACV. En general, se prefiere la ICP primaria frente a la trombólisis durante las primeras 3 horas de presentación de dolor torácico para prevenir el infarto y, en pacientes con una evolución de los síntomas de 3-12 h, para salvar el miocardio y también prevenir los ACV. Por el momento, no existe evidencia que permita recomendar la ICP facilitada.

Se recomienda la ICP de rescate siempre que fracase la trombólisis durante los 45-60 min tras el inicio de la administración. En caso de eficacia de la trombólisis, se recomienda la realización de una angiografía coronaria de rutina durante las primeras 24 h e ICP, si está indicado, incluso en pacientes asintomáticos, sin isquemia de-

mostrable, para mejorar su evolución. Si no se dispone de un centro de cardiología intervencionista en 24 h, los pacientes que han respondido positivamente al tratamiento trombolítico, con evidencia de isquemia espontánea o inducible antes del alta hospitalaria, deben ser referidos a angiografía coronaria y, si fuera preciso, revascularización, independientemente de recibir terapia farmacológica «máxima» ().*

3. MEDICACIÓN COADYUVANTE A LA ICP

Se recomienda el pretratamiento de rutina con bolo intracoronario de nitroglicerina (NTG) a efectos de

(*) Las recomendaciones de la ESC sobre el papel de la angioplastia en el IAMEST incluyen novedades importantes. Quizá las más relevantes son el reconocimiento de la equivalencia entre angioplastia primaria y trombólisis en pacientes con retraso inferior a 3 h desde el comienzo de los síntomas, y la recomendación explícita de estrategias farmacomecánicas de reperusión como una alternativa razonable a la angioplastia primaria cuando ésta no es posible o exige un retraso superior al recomendado.

Efectivamente, la demostración de que la trombólisis muy temprana (en las primeras 3 h) puede abortar el infarto y tiene un efecto dramático sobre la mortalidad¹ choca con las dificultades reconocidas para realizar la angioplastia primaria dentro del límite temporal útil para recuperar miocardio e influir sobre el pronóstico². Ello está consolidando el concepto de que en materia de reperusión miocárdica «todo tratamiento retrasado es un tratamiento denegado»³ y cuestiona la conveniencia de denegar el tratamiento trombolítico a pacientes que contactan con el sistema sanitario muy pronto (atención móvil u hospitalaria en las primeras 3 h), pero que por motivos logísticos o de infraestructura no pueden ser sometidos inmediatamente a angioplastia primaria.

En relación con lo anterior, es evidente por datos procedentes del mundo real y de estudios observacionales y aleatorizados que, en la era actual, la combinación de trombólisis y angioplastia complementaria rutinaria con *stent* es segura y beneficiosa^{4,6}. Todo ello dibuja un nuevo panorama en el que la angioplastia primaria y la trombólisis dejan de verse como mutuamente excluyentes y parecen tener un efecto sinérgico que puede beneficiar a una alta proporción de pacientes con IAMEST independientemente de las barreras logísticas⁷.

1. Taher T, Fu Y, Wagner GS, Goodman SG, Fresco C, Granger CB, et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:38-43.

2. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, NRM Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 analysis. *Circulation.* 2005;111:761-7.

3. Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation.* 2004;109:1223-5.

4. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. GRACIA Group (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda). Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;3:1045-53.

5. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CP, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the TIMI trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:7-16.

6. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularization and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002;359:1805-11.

7. Sánchez PL, Fernández-Avilés F. Angioplastia facilitada: ni blanco ni negro. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:111-8.

descartar el vasospasmo, valorar el tamaño verdadero del vaso y reducir el riesgo de reacciones vasospásticas durante el procedimiento (*Recomendación para el uso de NTG: I C*). Dependiendo de la presión sanguínea, el bolo se puede repetir durante y después del procedimiento. En el caso poco frecuente de un espasmo resistente a la NTG, el verapamilo es una buena alternativa.

En relación a la presencia de «no reflujo» o «flujo lento» (véase el apartado 4.5), existen numerosas investigaciones sobre la aplicación intracoronaria de verapamilo y adenosina en diferentes dosis¹⁸⁷. El nitroprusiato, un donante directo de óxido nítrico, también puede ser un tratamiento efectivo y seguro en caso de reducción del flujo sanguíneo o fenómeno de «no reflujo» asociado a la ICP^{188,189}. Además el balón de contrapulsación intraaórtica también podría ser útil. La combinación de adenosina y nitroprusiato se tradujo en una mejora del flujo coronario, superior a la obtenida con adenosina intracoronaria sola¹⁹⁰. (*Recomendación de uso de adenosina, verapamilo y nitroprusiato en el fenómeno de no reflujo o flujo lento: Ila, C.*)

3.1. Ácido acetilsalicílico (AAS)

Desde los comienzos de la cardiología intervencionista, los fármacos antiplaquetarios han sido la piedra angular de la medicación coadyuvante debido a la activación plaquetaria producida por el trauma inducido por la ICP en el endotelio y en otras capas más profundas de la pared arterial. En un documento de consenso¹⁹¹ elaborado recientemente por la ESC se detallan las aplicaciones farmacológicas básicas y las aplicaciones clínicas generales de los agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La presente guía trata de forma más específica la utilización de estos agentes en la ICP.

3.1.1. Ácido acetilsalicílico en la cardiopatía isquémica estable

En el metaanálisis Antithrombotic Trialists Collaboration, se observó una reducción del 22% de la muerte por causas vasculares, IAM o ACV en los pacientes con alto riesgo de eventos vasculares asignados a tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS), comparados con el grupo placebo¹⁹². El estudio M-HEART II¹⁹³ fue el único ensayo clínico en ICP que comparó un grupo control a placebo con el tratamiento con AAS, demostrando la superioridad de este tratamiento en comparación con el placebo en la evolución clínica (el 30 frente al 41%). La tasa de IAM se redujo de forma significativa con el tratamiento con aspirina, del 5,7 al 1,2%. En la actualidad, el AAS continúa desempeñando un papel importante en la reducción de las complicaciones isquémicas de la ICP. En caso de que los pacientes no se encuentren en tratamiento crónico con

AAS o si existen dudas sobre el seguimiento de este tratamiento, se administrará una dosis oral de carga de 500 mg, 3 h antes de la intervención o un mínimo de 300 mg por vía intravenosa inmediatamente antes del procedimiento. Este tratamiento sólo se omitirá en aquellos pacientes con alergia conocida al AAS. Como se ha señalado en el documento de consenso de la ESC, en el tratamiento crónico no se requieren dosis superiores a los 100 mg diarios¹⁹¹. (*Recomendación de administración de AAS en la ICP para la cardiopatía isquémica estable: I, B.*)

3.1.2. Ácido acetilsalicílico en el SCASEST

El metaanálisis citado en el apartado anterior reveló también una reducción del 46% en la muerte por causas vasculares, IAM o ACV (del 13,3 al 8,0%)¹⁹². A pesar de que los estudios fueron realizados antes del uso extendido del ICP, sus conclusiones llevaron a la recomendación universal de la administración de AAS como terapia estándar en el SCASEST, con o sin ICP. (*Recomendación para la administración de AAS en la ICP para el SCASEST: I, C.*)

3.1.3. Ácido acetilsalicílico en el SCAEST (IAMEST)

En el ensayo ISIS-2 se comprobó la eficacia del AAS comparado con placebo, demostrándose que el AAS era casi tan efectivo como la estreptoquinasa¹⁹⁴. La administración de ambos fármacos fue aditiva. A pesar de las limitaciones y de los efectos secundarios del AAS, debe ser administrado a todos los pacientes con IAMEST (si se justifica clínicamente) tan pronto como sea posible tras el establecimiento del diagnóstico⁹⁵. (*Recomendación para la administración de AAS en la ICP para el IAMEST: I, B.*)

Recientemente se ha planteado el problema de la «resistencia a la aspirina»¹⁹⁵. Sin embargo, son necesarios más estudios que permitan relacionar tal falta de respuesta a la aspirina con el desarrollo de eventos clínicos adversos.

3.2. Ticlopidina y clopidogrel

3.2.1. Tienopiridinas (ticlopidina/clopidogrel) en la cardiopatía isquémica estable

La ticlopidina y el clopidogrel son 2 compuestos con un alto poder antiplaquetario. Existe evidencia convincente de que, para la reducción de la trombosis aguda y subaguda del *stent* tras ICP con implantación de *stents*, la terapia combinada a base de una tienopiridina más AAS es superior al AAS aislado o al AAS más un anticoagulante oral (Milán/Tokio¹⁹⁶, ISAR¹⁹⁷, STARS¹⁹⁸, FANTASTIC¹⁹⁹ y MATTIS²⁰⁰). Según los

resultados de 3 estudios aleatorizados y controlados (CLASSICS²⁰¹, TOPPS²⁰², Bad Krozingen²⁰³) y de acuerdo con una serie de registros y metaanálisis²⁰⁴⁻²⁰⁹, el clopidogrel parece ser, como mínimo, tan eficaz como la ticlopidina. Comparado a la ticlopidina, el clopidogrel tiene menos efectos secundarios y se tolera mejor. (*Recomendación para la administración de ticlopidina o clopidogrel durante 3-4 semanas además de AAS tras la implantación de stents convencionales en la cardiopatía isquémica estable: I, A.*)

En la actualidad, la gran mayoría de los procedimientos de ICP concluyen con la implantación de *stents*, por ello, se debe considerar el pretratamiento con clopidogrel en todos los pacientes programados para ICP, se haya previsto o no la implantación²¹⁰. Sin embargo, el tratamiento previo con 300 mg, 2,5 h antes del procedimiento, podría ser insuficiente²¹¹. Para asegurar una actividad antiplaquetaria completa, se debe iniciar la administración de clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg al menos 6 h antes del procedimiento y, si fuera posible, el día anterior a la ICP programada (estudio CREDO²¹² y análisis TARGET²¹³). De lo contrario, se administrará una dosis de carga de 600 mg al menos 2 h antes de la ICP; hay datos procedentes de estudios aleatorizados que apoyan esta indicación, aunque no han sido publicados en su totalidad (estudio ARMYDA-2)^{94,214-216}. En caso de que la angiografía diagnóstica sea negativa o si no se realiza la implantación de *stents* o cuando esté indicada la cirugía cardíaca, se puede interrumpir la administración del clopidogrel. Los pacientes que no hayan sido pretratados con clopidogrel, pueden recibir una dosis de carga (posiblemente más alta) inmediatamente después del procedimiento. (*Recomendación para el pretratamiento con 300 mg de clopidogrel al menos 6 h antes de la ICP: I, C.*)

Tras la implantación de *stents*, no es necesario prolongar el tratamiento (> 4 semanas) en pacientes con angina estable, a excepción de los pacientes tratados con braquiterapia o *stents* recubiertos (tabla 8; véase también el capítulo 5). (*Recomendación para la administración de clopidogrel tras la braquiterapia durante 12 meses o tras la implantación de stents recubiertos durante 6-12 meses: I, C.*)

3.2.2. Clopidogrel en el SCASEST

El momento óptimo para el inicio de la terapia con clopidogrel en los pacientes con SCASEST es motivo de discusión. Por una parte, en el estudio CURE²¹⁷ se observó que la frecuencia de eventos adversos se redujo significativamente con la administración de clopidogrel durante las primeras horas tras la entrada en el estudio²¹⁸. Por otra parte, en los pacientes tratados con clopidogrel y referidos a cirugía cardíaca, la pérdida de sangre perioperatoria durante la cirugía constituye un motivo de preocupación. En el estudio CURE no se

TABLA 8. Recomendaciones para la administración de clopidogrel como medicación coadyuvante en la ICP

Indicación	Inicio y duración del tratamiento	Grados de recomendación y niveles de evidencia	Estudios aleatorizados para los niveles A o B
Pretratamiento en la ICP programada en la cardiopatía isquémica estable	Dosis de carga de 300 mg al menos 6 h antes de la ICP, preferiblemente el día anterior	I C	–
Pretratamiento en la ICP primaria en el IAMEST o ICP inmediata en el SCASEST o ICP <i>ad hoc</i> en la cardiopatía isquémica estable	Dosis de carga de 600 mg, inmediatamente después del primer contacto médico, si está clínicamente justificado	I C	–
Tras la implantación de <i>stents</i> convencionales	3-4 semanas	I A	CLASSICS TOPPS Bad Krozingen
Tras braquiterapia vascular	12 meses	I C	–
Tras la implantación de <i>stents</i> liberadores de fármacos	6-12 meses	I C	–
Tras SCASEST	Mantenido durante 9-12 meses	I B	CURE

observó un exceso significativo de episodios importantes de hemorragias tras la cirugía de *bypass* aortocoronario (el 1,3 frente al 1,1%). En los pacientes que no interrumpieron la medicación del estudio hasta 5 días antes de la cirugía, la tasa de sangrados importantes fue mayor en el grupo de clopidogrel (el 9,6 frente al 6,3%)²¹⁷. En suma, los beneficios obtenidos por la iniciación del tratamiento con clopidogrel al ingreso del paciente parecen ser superiores a los riesgos, incluso en los pacientes referidos a cirugía de *bypass* durante el mismo ingreso hospitalario²¹⁹. En varios casos fue necesario administrar concentrados plaquetarios. Se observó un incremento del riesgo de sangrado con el aumento de la dosis de AAS de 100 a 100-200 mg o ≥ 200 mg en pacientes tratados con AAS solo (el 1,9, el 2,8, el 3,7% de sangrados importantes) y con AAS más clopidogrel (el 3,0, el 3,4, el 4,9%)²²⁰. Los datos disponibles sugieren que, en los pacientes con SCASEST, una dosis diaria de AAS en el rango de 75-100 mg puede ser considerada óptima²²⁰.

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA para el manejo de los pacientes con SCASEST²²¹, en muchos hospitales en los que los pacientes con AI o IAMEST son sometidos a un cateterismo diagnóstico durante las primeras 24-36 h del ingreso, no se administra clopidogrel hasta que se decida si el paciente va a ser referido a cirugía de *bypass* en los días siguientes. El amplio seguimiento actual de la estrategia invasiva precoz, combinada con la implantación de *stents* y el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa, reduce la posibilidad de la cirugía cardíaca de urgencia en la mayoría de los pacientes de riesgo. En base a los efectos positivos del clopidogrel²¹⁸, recomendamos el inicio de la administración de este fármaco lo antes posible, siempre que esté clínicamente justificado. (Recomendación para la administración inmediata de clopidogrel en el SCASEST: I, B.)

Tras la fase aguda del SCASEST, la administración de AAS y clopidogrel durante 9-12 meses es beneficiosa (CURE²¹⁷, PCI-CURE²²²). (Recomendación para

la administración de clopidogrel durante 9-12 meses tras el SCASEST: I, B.)

3.2.3. Clopidogrel en el SCAEST (IAMEST)

Aunque no pueden ser considerados estudios sobre ICP, los estudios CLARITY (dosis de carga de 300 mg) y COMMIT CCS-2 (sin dosis de carga) mostraron que el AAS más clopidogrel fue más efectivo en el IAMEST que el AAS solo. En referencia a la ICP primaria y a la implantación de *stents* en el IAMEST, se administrará adicionalmente clopidogrel a estos pacientes, preferiblemente con una dosis de carga de 600 mg. En relación con la duración del tratamiento con clopidogrel, se podrían extrapolar los resultados obtenidos en el SCASEST pero este extremo debe ser científicamente comprobado.

Ciertos hallazgos de laboratorio previenen sobre la combinación del clopidogrel con estatinas de metabolización hepática, especialmente la atorvastatina²²³, aunque estos hallazgos no parecen tener importancia clínica²²⁴. La cuestión suscitada sobre una posible resistencia al clopidogrel requiere ser estudiada con más profundidad^{225,226}.

En resumen, la «doble» terapia antiplaquetaria a base de AAS y clopidogrel constituye un estándar para el pretratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica estable que van a ser sometidos a una ICP, con o sin implantación de stents programada. Tras la implantación de stents no recubiertos, se continuará el tratamiento con clopidogrel durante 3-4 semanas y el de AAS debe ser indefinido. En los pacientes que ingresan con SCASEST, el tratamiento con AAS y administración inmediata de clopidogrel, si está justificado clínicamente, se considera el régimen antiplaquetario estándar básico. Tras la fase aguda, el tratamiento con AAS (100 mg/día) más clopidogrel (75 mg/día) durante 9-12 meses es benefi-

cioso. Se administrará AAS por vía intravenosa a todos los pacientes con IAMEST lo antes posible, cuando se haya establecido el diagnóstico y si está clínicamente justificado. En base al concepto de ICP primaria e implantación primaria de stents en el IAMEST, se administrará adicionalmente clopidogrel a estos pacientes. Tras la braquiterapia se administrará clopidogrel, además de AAS, durante 12 meses y tras la implantación de stents recubiertos con fármacos durante 6-12 meses para evitar la trombosis tardía del vaso.

3.3. Heparina no fraccionada

3.3.1. Heparina no fraccionada para la ICP en la cardiopatía isquémica estable

Desde los inicios de la ICP, se ha utilizado la heparina no fraccionada (HNF) para prevenir el desarrollo de trombosis sobre el instrumental y minimizar la formación de trombos sobre el daño vascular y la rotura de placa iatrogénicos. Por razones obvias, no existen estudios con grupo placebo sobre la ICP, ya que la omisión de la anticoagulación no es posible en este tipo de intervenciones. La HNF se administra en bolo intravenoso y la dosis se calcula en base al tiempo de coagulación activado (TCA del rango de 250-350 s o 200-250 s, cuando se administra un inhibidor de la GP IIb/IIIa) o ajustada al peso (normalmente 100 U/kg o ~50-60 U/kg, cuando se administra un inhibidor de la GP IIb/IIIa). Debido a la marcada variabilidad de la biodisponibilidad de la HNF, se recomienda el cálculo de la dosis en base al TCA, especialmente en procedimientos largos en los que probablemente serán necesarios bolos adicionales. Por lo general, la respuesta terapéutica a la HNF es difícil de predecir. Existe evidencia de que su efecto beneficioso está asociado a una dosis efectiva, aunque se han utilizado dosis bajas (5.000 U o menos) en procedimientos de rutina²²⁷. Tras la finalización del procedimiento, no se recomienda la administración de heparina, especialmente antes o después de la retirada del introductor.

3.3.2. HNF para la ICP en el SCASEST

Normalmente, se recomienda la adición de HNF al régimen estándar en base a los resultados de un metaanálisis realizado sobre 6 ensayos clínicos aleatorizados, en el que se observó una tasa del 7,9% de muerte/IAM en pacientes con angina inestable tratados con AAS más heparina, comparada a una tasa del 10,3% en pacientes tratados sólo con AAS²²⁸. La interrupción de la HNF en los pacientes con AI está asociada al riesgo inherente de un efecto rebote²²⁹.

3.3.3. HNF para la ICP en el SCAEST (IAMEST)

La HNF forma parte de la terapia estándar de los pacientes con IAMEST, especialmente de los pacientes que van a ser sometidos a una ICP primaria. La HNF se ha utilizado como tratamiento del grupo control en numerosos ensayos clínicos en los que se investigó el efecto de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM; véase apartado 3.4.3) o de la bivalirudina. (*Recomendación para la administración de heparina en todos los procedimientos de ICP: I, C.*)

3.4. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Tanto la HNF como la HBPM actúan uniéndose a la antitrombina III (AT-III) y, por tanto, acelerando el efecto de este agente inhibidor de la trombina. Sin embargo, la HNF presenta algunas limitaciones: debido a su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, los efectos antitrombóticos de la HNF son variables y las concentraciones de heparina libre son impredecibles. La HNF inhibe en la misma medida los factores Xa y la trombina, mientras que la HBPM inhibe predominantemente y más extensamente el factor Xa. En base a que sus valores en plasma son más consistentes, la HBPM se considera un anticoagulante más predecible, que no requiere monitorización de laboratorio.

3.4.1. HBPM para la ICP en la cardiopatía isquémica estable

Los datos sobre la utilización de la HBPM como único anticoagulante durante la ICP en pacientes con cardiopatía isquémica estable son escasos. Se recomienda actuar con precaución y administrar adicionalmente HNF a los pacientes que ingresan pretratados con HBPM; la dosis dependerá del intervalo transcurrido desde la última dosis de HBPM.

3.4.2. HBPM para la ICP en el SCASEST

El resultado clínico, valorado como objetivo primario, del uso de HBPM comparado con el de la HNF fue investigado en 4 ensayos clínicos importantes que incluían a un total de 12.048 pacientes con SCASEST. Estos estudios han sido ampliamente revisados en la guía sobre el SCASEST de la ESC⁶⁰ y en otros documentos²³⁰. No obstante, es preciso señalar que estos estudios no son aplicables a la ICP, ya que la ICP fue excluida (dalteparina, FRIC²³¹), no recomendada en las primeras 24 h (enoxaparina, TIMI-11B^{232,233}), o realizada a discreción del especialista (enoxaparina-ESSENCE^{233,234} y nadroparina-FRAXIS²³⁵).

La dalteparina fue superior a la HNF en los pacientes inestables (FRISC-II²³⁶). Sin embargo, esta superioridad sólo fue demostrada en el brazo no invasivo; en los pacientes revascularizados de forma temprana, la daltepari-

TABLA 9. Ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos sobre la utilidad de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con SCASEST cuando la ICP no estaba programada para todos los pacientes

	GUSTO- IV ACS	PRISM	PRISM-PLUS	PURSUIT	PARAGON-A	PARAGON-B
Fármaco	Abciximab	Tirofiban	Tirofiban	Eptifibatida	Lamifiban	Lamifiban
Período de reclutamiento	1998-2000	1994-1996	1994-1996	1995-1997	1995-1996	1998-1999
Número de pacientes	7.800	3.232	1.915	10.948	2.282	5.225
Características de los pacientes	SCAEST no persistente	Angina inestable	Angina inestable e IAM sin onda Q	SCAEST no persistente	Angina inestable e IAM sin onda Q	SCAEST no persistente (< 30 min)
Administración del fármaco a ICP	No programada	N/A	Al menos 48 h antes de la ICP (general)	< 72 h antes de la ICP (general)	Al menos 3-5 días en pacientes estables	Promedio de 3 días antes de la ICP
Heparina combinada con fármaco	Sí (HNF o HBPM)	No	No/Sí	Sí	No/Sí (a dosis bajas y altas)	Sí (HNF o HBPM)
ICP	Desaconsejable, realizada en 1,6% < 48 h, en 19% < 30 días	No programada (realizada sólo en el 1,9% de pacientes)	Cuando fue necesaria por isquemia refractaria o nuevo IAM, se aconseja posponerla durante 48 h, realizada en el 30,5%	A discreción del especialista, realizada en el 11,2% en < 72 h	No recomendable durante las primeras 48 h, excepto cuando es clínicamente necesaria; realizada electiva en el 10-15% y emergente en 1,5-2,4%	Realizada en el 28%
Utilización de <i>stents</i> (incluidos los no urgentes)	N/A	N/A	N/A	50%	N/A	76%
Objetivo primario definido	Muerte/IAM	Muerte/IAM/reintervención	Muerte/IAM/reintervención	Muerte/IAM	Muerte (por cualquier causa)/IAM	Muerte/IAM/isquemia severa recurrente
Período de tiempo	30 días	48 h	7 días	30 días	30 días	30 días
Resultados del objetivo primario (placebo/fármaco, %)	(Placebo/fármaco durante 24 h/fármaco durante 48 h) 8,0/8,2/9,1	5,6/3,8 ^a	Hep/tirof/hep + tirof 16,9 (17,9)/17,1/11,6 (12,9) ^a	15,7/14,2 ^a	Placebo/dosis baja ± heparina/dosis alta ± heparina: 11,7/10,3/10,8/12,3/11,6	12,8/11,8
Objetivo primario alcanzado	No	Si (tirofiban solo)	Sí (tirofiban + heparina)	Sí	No	No

La ICP se realizó a discreción de los médicos; desaconsejada o no programada.
 HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.
^ap < 0,05.

na no fue superior⁹⁰. En los estudios ESSENCE²³⁴ y TIMI 11 B²³² se observó una superioridad de la enoxaparina sobre la HNF en la estrategia predominantemente conservadora en pacientes de alto riesgo con SCASEST, a coste de un incremento significativo de hemorragias menores⁶⁴. En el estudio SYNERGY²³⁷, 9.978 pacientes con SCASEST fueron aleatorizados a tratamiento con HNF o a enoxaparina (más AAS) con una estrategia invasiva precoz. Los criterios de inclusión (alto riesgo) fueron los síntomas isquémicos mantenidos durante al menos 10 min y aparecidos durante las 24 h previas al reclutamiento del paciente y además 2 de los siguientes factores: ≥ 60 años de edad, elevación de los valores de troponina o creatinina sobre el límite superior de la normalidad o cambios del segmento ST en el ECG. El objetivo combinado de muerte e IAM después de 30 días fue del 14,5 frente al 14,0%. La incidencia de sangrados importantes (según criterios TIMI) aumentó significativamente en el grupo de enoxaparina (el 7,6 frente al 9,1%). Estos resultados son consistentes con los resultados del estudio A-to-Z²³⁸, en el que no se observaron beneficios clínicos de la enoxaparina, comparada con la HNF, en pacientes con SCASEST tratados con una estrategia invasiva precoz y AAS más tirofiban, pero la tasa de sangrados fue significativamente mayor en los grupos de ICP con enoxaparina (el 4,4 frente al 2,8%).

Por lo general, se debe evitar el cambio de tratamiento de HNF a HBPM o viceversa²³⁹. Cuando se haya administrado HBPM antes de la ICP, la administración de una terapia anticoagulante adicional depende del intervalo transcurrido desde la última dosis de HBPM²⁴⁰.

De acuerdo con el análisis combinado de los resultados de los estudios ESSENCE, TIMI 11B, SYNERGY y A-to-Z, se recomienda la elección de HNF en los pacientes de alto riesgo con SCASEST que van a ser tratados mediante una estrategia invasiva programada (fig. 1). Además, y a pesar de que se puede administrar enoxaparina antes de la ICP en pacientes con SCASEST²⁴¹, el Grupo de Trabajo de la ESC recomienda la utilización de HNF ya que su efecto es reversible mediante la administración de protamina. No existe evidencia concluyente sobre la seguridad de la utilización de enoxaparina en el laboratorio de hemodinámica, pero esta posibilidad está siendo investigada en la actualidad.

Si la estrategia invasiva, por alguna razón, no está indicada en los pacientes de alto riesgo con SCASEST, se recomienda la administración de enoxaparina para reducir el riesgo de complicaciones isquémicas²⁴². (*Recomendación para la administración de HBPM en sustitución de la HNF en pacientes de alto riesgo con SCASEST, cuando no está indicada una estrategia invasiva: I, C.*)

3.4.3. HBPM para la ICP en el SCAEST (IAMEST)

El uso de la HBPM en el IAMEST fue investigado en varios estudios angiográficos. En el estudio HART

II²⁴³ se observó una tendencia hacia la mayor eficacia del uso inmediato de la enoxaparina con un activador del plasminógeno tisular (t-PA), comparado con la HNF, en la obtención de la permeabilidad de la arteria causante del infarto (flujo TIMI 2 y 3), 90 min después del inicio del tratamiento. Los pacientes del grupo de enoxaparina presentaron una tasa de reoclusión a los 5-7 días significativamente inferior, sin aumento de hemorragias importantes. En los pacientes tratados con una dosis completa de tenecteplasa (TNK) o media dosis de TNK más abciximab, la enoxaparina se asoció a una tasa de flujo TIMI-3 similar a la HNF (estudio ENTIRE-TIMI-23²⁴⁴). El estudio PENTALYSE²⁴⁵ evaluó la eficacia y seguridad del uso de fondaparinux en pacientes con IAMEST en evolución. Los pacientes estudiados mediante angiografía coronaria a los 90 min y a los 5-7 días mostraron tasas similares de flujo TIMI 3 a los 90 min. No hay, pues, evidencia que recomiende el uso de la HBPM respecto de la HNF para la ICP en pacientes con IAMEST, mientras no se conozcan más datos de investigaciones importantes.

En resumen, la HNF se administra en un bolo intravenoso, dependiendo la dosis del TCA. Con sus ventajas farmacológicas, la HBPM se considera un anticoagulante más predecible, que no requiere monitorización analítica. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes sobre el uso de la HBPM como único anticoagulante para la ICP en los pacientes con cardiopatía isquémica estable. Es preferible el uso de la HNF en pacientes de alto riesgo con SCASEST que van a ser tratados con una estrategia invasiva y en pacientes de bajo riesgo tratados con una estrategia conservadora. Cuando la estrategia invasiva, por alguna razón, no esté indicada en los pacientes de alto riesgo con SCASEST, se recomienda la administración de enoxaparina, considerando el aumento de sangrados menores. La HNF es el tratamiento estándar para los pacientes con IAMEST que van a ser sometidos a una ICP primaria.

3.5. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) son los compuestos farmacológicos antiplaquetarios más potentes que actúan bloqueando los receptores del fibrinógeno.

3.5.1. Inhibidores de la GP IIb/IIIa para el ICP en la cardiopatía isquémica estable

En el estudio ISAR-REACT²¹⁵ se asignó de forma aleatoria tratamiento con abciximab o placebo a pacientes de bajo riesgo con cardiopatía isquémica, excluyendo los SCA, la diabetes dependiente de insulina y los trombos visibles (tabla 10). El abciximab no alcanzó el

TABLA 10. Ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos sobre la utilidad de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con angina estable y/o SCASEST

	CAPTURE	EPIC	EPILOG	EPISTENT	ERASER	ISAR-REACT	ESPRIT	IMPACT-II	RESTORE
Fármaco	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Eptifibatida	Eptifibatida	Tirofiban
Período reclutam.	1993-1995	Antes de 1994	1995	1996-1997	1996-1997	2002-2003	1999-2000	1993-1994	1995
N.º de pacientes	1.265	2.099	2.792	2.399	225	2.159	2.064	4.010	2.212
Características de los pacientes	AI refractaria, reclutados < 24 h de la angiografía	AI severa, IAM en evolución o morfología coronaria de alto riesgo	ICP urgente o electiva, IAMEST e IAMSEST excluidos	43% angina estable, 57% AI o IAM reciente	Población de bajo riesgo; excluidos IAM y evidencia de trombo coronario	Bajo riesgo (excluidos SCA, IAM < 14 días, diabetes depend. de insulina, trombo visible)	Cardiopatía isquémica estable: 49%; AI/IAM no Q: 46%; IAMEST: 5%	ICP electiva, urgente o emergente	AI o IAM (68% AI, ICP primaria en el 6% de IAM)
Administración del fármaco en relación con la ICP	18-24 h antes de la ICP	Al menos 10 min antes de la ICP	10-60 min antes de la ICP	Hasta 60 min antes de la ICP	Inmediatamente antes de la ICP	Inmediatamente antes de la ICP	Inmediatamente antes de la ICP	10-60 min antes de la ICP	Al inicio de ICP
Utilización de stents (placebo/fármaco, %)	7,4/7,8	0,6-1,7 (desaconsejado el uso de stents)	N/A (stent programado = criterio de exclusión)	Stents en el 67% (aleatorizados a placebo o fármaco) Todas las ACTP asignadas a fármaco (33%)	Programado en todos los pacientes	91%	Programado en todos los pacientes	3,6/4,5 (stent sólo permitido para tratar una oclusión abrupta)	N/A (stent desaconsejable)
Objetivo primario definido	Muerte (por cualquier causa)/IAM/reintervención	Muerte (por cualquier causa)/IAM/reintervención/stent no programado/BCIA	Muerte (por cualquier causa)/IAM/revascularización urgente no programada	Muerte/IAM/revascularización urgente no programada	Porcentaje del volumen de la obstrucción intra-stent (por IVUS)	Muerte/IAM/RVD urgente	Muerte/IAM/RVD urgente/ GP IIb/IIIa de rescate	Muerte/IAM/revascularización urgente no programada/stent de rescate	Muerte (por cualquier causa)/IAM/reintervención/stent de rescate
Período de tiempo	30 días	30 días	30 días	30 días	6 meses	30 días	48 h	30 días	30 días
Resultados del objetivo primario (placebo/fármaco, %)	15,9/11,3 ^a	Placebo/bolo/bolo + infusión: 12,8/11,4/8,3 ^a	Placebo/fármaco + dosis baja de hep/fármaco + dosis estándar de hep: 11,7/5,2 ^a /5,4 ^a	Stent + placebo/stent + fármaco/balón + fármaco: 10,8/5,3 ^a /6,9 ^a	Placebo/infusión 12 h /infusión 24 h: 25,1/27,04/29,15	4,0/4,2	10,5/6,6 ^a	Placebo/bolo + infusión a dosis baja/bolo + infusión a alta: 11,4/9,2/9,9	12,2/10,3
Objetivo primario alcanzado	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No

A pesar de que la ICP estaba programada en todos los pacientes, estos ensayos clínicos no reflejan el estado actual de las ICP.

ACTP: angioplastia con balón; AI: angina inestable; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtica; hep: heparina.

^ap < 0,05.

objetivo primario en estos pacientes de bajo riesgo programados para la implantación electiva de *stents*.

A pesar de que el análisis retrospectivo del subgrupo de pacientes diabéticos del EPISTENT²⁴⁶, que incluía una población mixta con cardiopatía isquémica estable e inestable (tabla 10), sugiere un beneficio pronóstico del abciximab en el grupo de *stents*, los resultados del estudio prospectivo ISAR-SWEET, en pacientes con cardiopatía isquémica estable (excluidos los SCA y el trombo visible), no permiten corroborar este extremo²⁴⁷. En base al bajo riesgo de la ICP en los pacientes con cardiopatía isquémica estable, al riesgo potencial de los inhibidores de la GP IIb/IIIa de incrementar las complicaciones de hemorragia y a su alto coste, estos fármacos no están incluidos en la medicación estándar periprocedimiento. A pesar de que los resultados de un importante metaanálisis (20.186 pacientes) sugieren la administración rutinaria de inhibidores de la GP IIb/IIIa en la ICP²⁴⁸, y de los resultados de otro metaanálisis reciente (8.004 pacientes) que sugieren una reducción de la mortalidad mediante el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa en los pacientes tratados con *stents* y enfermedad coronaria no aguda (cardiopatía isquémica no aguda)⁴⁷, la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa en la ICP de pacientes con angina estable debe ser estudiada caso por caso. Siempre que haya un riesgo elevado (superior a la media) de complicaciones en los pacientes con cardiopatía isquémica estable, los inhibidores de la GP IIb/IIIa son una herramienta útil en las lesiones inestables, como medicación de rescate en caso de oclusión del vaso (posible/confirmada), en presencia de trombo visible o del fenómeno de «no reflujo/flujo lento». Los inhibidores de la GP IIb/IIIa resultan útiles también en las intervenciones complejas²⁴⁹. (*Recomendación para la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa para la ICP en la cardiopatía isquémica estable con lesiones complejas, oclusión posible/confirmada del vaso, trombo visible, fenómeno de «no reflujo/flujo lento»: IIa, C.*)

3.5.2. Inhibidores de la GP IIb/IIIa para la ICP en el SCASEST

En la guía sobre los SCASEST de la ESC⁶⁰ se han revisado de forma pormenorizada todos los estudios sobre el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con SCASEST.

En relación con la ICP, los estudios que investigan la utilidad de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en el SCASEST se pueden dividir en 2 grupos: los que incluyen la ICP programada por protocolo y los que desaconsejan una terapia invasiva. La ICP no estaba programada o incluso estaba desaconsejada en los estudios GUSTO-IV-ACS (abciximab)²⁵⁰, PRISM²⁵¹ y PRISM-PLUS²⁵² (tirofiban) y PARAGON-A²⁵³ (lamifiban). La ICP se realizó a discreción del especialista en los estu-

dios PURSUIT²⁵⁴ (eptifibatida) y PARAGON-B²⁵⁵ (lamifiban). Por tanto, las tasas de ICP en estos estudios son bajas y varían entre el 1,6 y el 30,5% (tabla 9).

Los estudios sobre la utilidad de los inhibidores de la GP IIb/IIIa con ICP programada aparecen detallados en la tabla 10. En general, se recomienda el uso de cualquiera de los 3 inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con SCASEST que van a ser sometidos a una ICP y presentan alto riesgo de complicaciones trombóticas agudas⁶⁰ (fig. 1). El abciximab administrado antes de la intervención es superior al placebo en la reducción del riesgo de complicaciones isquémicas agudas (CAPTURE²⁵⁶, EPIC²⁵⁷, EPILOG²⁵⁸, EPISTENT²⁵⁹). Aunque se pueden considerar estudios sobre la ICP, conviene recordar que la implantación programada de *stents* fue un criterio de exclusión en el estudio EPILOG, el porcentaje de *stents* fue muy bajo (7,6%) en el CAPTURE e inferior al 2% en el EPIC, en el que se desaconsejó su uso (tabla 10). En el estudio EPIS-TENT, el 43% de los pacientes tenía angina estable y en el ERASER²⁶⁰, con implantación de *stent* programada, los pacientes con trombo intracoronario evidente fueron excluidos (tabla 10).

Se observan resultados similares en el análisis retrospectivo de subgrupos en estudios realizados con eptifibatida (ESPRIT²⁶¹, IMPACT-II²⁶²), mientras que la evidencia relativa al tirofiban es menos concluyente (RESTORE²⁶³). La eptifibatida ofrece una eficacia antiplaquetaria superior al AAS y al clopidogrel en los pacientes con IAMSEST (estudio PEACE)²⁶⁴. Sin embargo, la administración rutinaria y precoz de eptifibatida en el servicio de urgencias, con un porcentaje bajo de ICP, no modificó las medidas serológicas del tamaño del infarto en pacientes con SCASEST (estudio EARLY)²⁶⁵.

En el estudio TARGET^{266,267}, la comparación directa del abciximab con tirofiban en pacientes tratados con ICP reveló una eficacia menor del tirofiban en el subgrupo de pacientes de alto riesgo. El objetivo primario combinado de muerte, IAM no fatal o revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días tuvo una incidencia significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con tirofiban, comparado con el grupo de abciximab (el 7,6 frente al 6,0%). Sin embargo, a los 6 meses no se observaron diferencias estadísticas entre los 2 grupos. Se ha cuestionado si estos resultados se deben a una dosis insuficiente de tirofiban y si los resultados mejorarían con un incremento de la dosis de 2 o de 2,5 veces²⁶⁸⁻²⁷⁰. El estudio TENACITY ha sido diseñado para la comparación directa de una dosis más elevada de tirofiban que la utilizada en TARGET con el abciximab.

En las condiciones actuales de la ICP, un estudio que pretenda comparar la utilidad del uso de un inhibidor de la GP IIb/IIIa administrado de forma rutinaria (antes de la angiografía coronaria) o en el laboratorio de cateterismos (antes de la ICP), debería cumplir los siguientes requisitos: inclusión únicamente de pacien-

tes de alto riesgo con SCASEST, ICP programada para todos los pacientes e implantación de *stents* programada para todos los pacientes. Debido a que no disponemos de dicho estudio (tablas 9 y 10), las siguientes recomendaciones se han elaborado partiendo de estudios más antiguos: para el manejo general del paciente (inicio de la terapia al ingreso del paciente, antes del cateterismo diagnóstico), el tirofiban y la eptifibatida muestran un claro beneficio^{271,272}. En una población tratada mayoritariamente sin uso de *stents*, el abciximab fue efectivo cuando se administró dentro de las 24 h desde el cateterismo diagnóstico y la ICP programada. En una población no seleccionada con AI/IAMSEST y cuando la ICP no estaba programada, el abciximab no ofreció ningún beneficio²⁵⁰. De hecho, el abciximab es innecesario en los pacientes tratados con una estrategia no invasiva^{221,273}. En los pacientes de alto riesgo con SCASEST y cuando no se prevea la realización del cateterismo cardíaco en las siguientes 2,5 h, se iniciará el tratamiento con tirofiban o eptifibatida²⁷⁴⁻²⁷⁶ (fig. 1). En caso contrario (si se prevé el cateterismo en menos de 2,5 h), se puede iniciar el tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa (abciximab o eptifibatida) en el laboratorio de hemodinámica^{274,275,277} (fig. 1). Generalmente, el abciximab se administra durante 12 h y la eptifibatida durante 16 h tras la ICP²⁷⁸. (*Recomendación para la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa en los pacientes de alto riesgo con SCASEST e ICP programada o realizada: I, C.*)

3.5.3. Inhibidores de la GP IIb/IIIa para la ICP en el SCASEST (IAMEST)

El efecto del tirofiban y de la eptifibatida en los pacientes con IAMEST ha sido menos estudiado que en pacientes con SCASEST. El abciximab ha sido evaluado en 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RAPPORT²⁷⁹, ISAR-2²⁸⁰, CADILLAC¹⁴¹, ADMIRAL¹⁴⁷ y ACE²⁸¹) en asociación a la ICP primaria (tabla 11). Un reciente metaanálisis²⁸², que incluía también un pequeño estudio con ICP de rescate²⁸³, concluyó que el abciximab, como medicación coadyuvante a la ICP, reduce la mortalidad, la revascularización del vaso diana (RVD) y los MACE a los 6 meses tras el IAMEST. Los beneficios a largo plazo del abciximab administrado durante la implantación de *stents* coronarios requieren más investigación²⁸⁴. (*Recomendación para la administración de abciximab en la ICP primaria: IIa, A.*)

3.6. Inhibidores directos de la trombina

3.6.1. Inhibidores directos de la trombina para la ICP en la cardiopatía isquémica estable

A diferencia de los análogos de la hirudina (desirudina y lepirudina), la inhibición de la trombina por

medio de la bivalirudina es reversible, y sus efectos duran ~25 min. Los estudios sobre la hirudina han mostrado repetidas veces un aumento del riesgo de hemorragias, mientras que los resultados de la bivalirudina en la ICP son bastante esperanzadores²⁸⁷. El estudio CACHET²⁸⁸ fue el primer ensayo clínico aleatorizado en el que se sugirió que, en pacientes estables, el tratamiento provisional con abciximab y bivalirudina, como agente antitrombótico de base, puede ser, como mínimo, equivalente al tratamiento con abciximab y heparina para todos los pacientes sometidos a una ICP. Hoy día, se sugiere la sustitución de la HNF por la bivalirudina²⁸⁹ en base a la reducción de sangrados, comparada con la HNF sola (estudio BAT²⁹⁰). Además, el grupo asignado a bivalirudina del estudio REPLACE-2 fue comparado, indirectamente pero de forma y prospectiva, con un grupo control imputado (heparina)²⁹¹. Respecto de la heparina sola, la razón de riesgo fue de 0,62, cumpliendo los criterios estadísticos de superioridad de la bivalirudina respecto de la heparina²⁹¹. En los pacientes tratados con bivalirudina, el TCA se normalizó en un intervalo significativamente menor, a pesar de que la media de los TCA era significativamente mayor, y se observó un número significativamente menor de TCA subterapéuticos²⁹². (*Recomendación para la sustitución de la HNF o de la HBPM por bivalirudina para reducir las complicaciones de sangrado: IIa, C.*)

Actualmente, se recomienda unánimemente la sustitución de la HNF (y HBPM) por la bivalirudina en pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina (TIH). En el estudio ATBAT, 52 pacientes con TIH fueron sometidos a una ICP con bivalirudina: ningún paciente presentó trombocitopenia significativa (recuento plaquetario < 150.000/100 ml). La bivalirudina parece segura y proporciona una anticoagulación efectiva durante la ICP en este subgrupo especial de pacientes²⁹³. (*Recomendación para la sustitución de la HNF o de la HBPM por bivalirudina en pacientes con TIH: I, C.*)

3.6.2. Inhibidores directos de la trombina para la ICP en el SCASEST

Existen 2 ensayos clínicos aleatorizados, considerados estudios «puros» sobre ICP, en los que se comparó un inhibidor directo de la trombina con la HNF (tabla 12). En el estudio HELVETICA, no se alcanzó el objetivo primario (reducción de la supervivencia libre de eventos a los 7 meses) con la hirudina, comparada con la HNF²⁹⁴. Los resultados del estudio BAT²⁹⁰ (angioplastia con bivalirudina) fueron inicialmente publicados para el análisis por protocolo. Según este análisis, no se alcanzó el objetivo primario (muerte en el hospital, IAM, oclusión abrupta del vaso o rápido deterioro clínico por causas cardíacas). La bivalirudina redujo significativamente las compli-

TABLA 11. Ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos sobre la utilidad del abciximab en pacientes con IAMEST para los que se ha programado una ICP

	RAPPORT	ISAR-2	CADILLAC	ADMIRAL	ACE	Análisis conjunto
Período de reclutamiento	1995-1997	1997-1998	1997-1999	1997-1998	2001-2002	
Número de pacientes	483	401	2.082	300	400	
Características de los pacientes	IAMEST < 12 h	IAMEST < 48 h (incluido shock cardiogénico)	IAMEST < 12 h	IAMEST < 12 h (incluido shock cardiogénico)	Ingreso a < 6 h de la aparición de los síntomas o entre > 6 < 24 h, en caso de evidencia de isquemia continuada (incluido shock cardiogénico)	
Utilización de <i>stents</i>	Desaconsejada, realizada en el 14,5%	Programada en todos los pacientes	Programada en el 50% de balón, 98,0/97,7 en los grupos de <i>stent</i>	Programada en todos los pacientes	Programada en todos los pacientes	
Objetivo primario definido	Muerte (por cualquier causa)/reinfarto/cualquier RVD	Pérdida luminal tardía	Muerte (por cualquier causa)/reinfarto/RVD por evidencia de isquemia/ACV con incapacidad	Muerte/IAM/RVD urgente	Muerte (por cualquier causa)/reinfarto/RVD/ACV	
Período de tiempo	6 meses	6 meses	6 meses	30 días	30 días	
Resultados del objetivo primario (placebo/fármaco, %)	28,1/28,2	1,21 mm/1,26 mm	Balón/balón + fármaco/ <i>stent/stent</i> + fármaco 20,0/16,5 ^a /11,5 ^a /10,2	14,6/6,0 ^a	10,5/4,5 ^a	
Objetivo primario alcanzado	No	No	Sí (sólo balón), No (<i>stent</i>)	Sí	Sí	
Muerte, reinfarto, RVD (%) (control/abciximab)	11,3/5,8 ^a	10,5/5,0 ^a	6,8/4,5 ^a	14,6/6,0 ^a	10,5/4,5 ^a	8,8/4,8 ^a
Muerte, reinfarto (%) (control/abciximab)	5,8/4,6	6,0/2,6	3,2/2,7	7,9/4,7	8,55/4,0	4,8/3,2 ^a
Muerte (%) (control/abciximab)	2,1/2,5	4,5/2,0	2,35/1,9	6,6/3,4	4,0/3,5	3,1/2,3

El análisis conjunto de los resultados clínicos se refiere a los 30 días^{285,286}.

RVD: revascularización del vaso diana.

^ap < 0,05.

TABLA 12. Estudios aleatorizados sobre la ICP con inhibidores directos de la trombina predominantemente en pacientes con SCASEST

	HELVETICA	BAT por protocolo	BAT según «intención de tratar»
Fármaco	Hirudina (i.v./i.v. + subcutánea)	Bivalirudina	Bivalirudina
Administración (en relación con ICP)	Antes de la ICP	Inmediatamente antes de la ICP	Inmediatamente antes de la ICP
Aleatorizados a grupo control	Heparina (HNF): bolo 10.000 U 24 h infusión 15 U/kg/h	Heparina (HNF): bolo 175 U/kg 18-24 h infusión 15 U/kg/h	Heparina (HNF): bolo 175 U/kg 18-24 h infusión 15 U/kg/h
Características de los pacientes	AI	AI/angina post-IAM	AI/angina post-IAM
Período de reclutamiento	1992-1993	1993-1994	1993-1994
Número de pacientes	1.141	4.098	4.312
ICP	Programada en todos los pacientes	Programada en todos los pacientes	Programada en todos los pacientes
Utilización de <i>stents</i>	El <i>stent</i> programado fue un criterio de exclusión	Se desaconsejó la programación de <i>stents</i>	Se desaconsejó la programación de <i>stents</i>
Sangrado importante (control/fármaco, %)	6,2/5,5/7,7	9,8/3,8 ^a	7 días: 9,3/3,5 ^a , 90 días: 9,3/3,7 ^a , 180 días: 9,3/3,7 ^a
Objetivo primario definido	Supervivencia libre de eventos	Muerte/IAM/oclusión abrupta del vaso/ rápido deterioro clínico de origen cardíaco	Muerte/IAM/revascularización
Período de tiempo	7 meses	Intrahospitalaria	7, 90, 180 días
Resultados del <i>end-point</i> primario (control/fármaco, %)	67,3/63,5/68,0	12,2/11,4	7 días: 7,9/6,2 ^a , 90 días: 18,5/15,7 ^a , 180 días: 24,7/23,0
Objetivo primario alcanzado	No	No	Sí (7 y 90 días)

AI: angina inestable; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: por vía intravenosa.

^ap < 0,05.

TABLA 13. Recomendaciones para el uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa y bivalirudina como medicación coadyuvante en la ICP

Medicación	Indicación	Grados de recomendación y niveles de evidencia	Ensayos aleatorizados para los niveles A o B
Abciximab, eptifibatida, tirofibrán, en la cardiopatía isquémica estable	Lesiones complejas, amenaza/evidencia de oclusión del vaso, trombo visible, fenómeno de «no reflujo/flujo lento»	Ila C	—
Abciximab, eptifibatida en el SCASEST	Inmediatamente antes de la ICP en pacientes de alto riesgo	I C	—
Tirofibrán, eptifibatida en el SCASEST	Pretratamiento antes de la angiografía diagnóstica y posible ICP en las primeras 48 h en pacientes de alto riesgo (general)	I C	—
Abciximab en el SCASEST	En pacientes de alto riesgo con anatomía coronaria conocida en las 24 h previas a la ICP programada	I C	—
Abciximab en el IAMEST	Todas las ICP primarias (preferiblemente en pacientes de alto riesgo)	Ila A	ADMIRAL, ACE
Bivalirudina	En sustitución de HNF o HBPM (+ inhibidores de la GP IIb/IIIa) para reducir complicaciones de sangrado	Ila C	—
Bivalirudina	En sustitución de HNF en TIH	IC	—

TIH: trombocitopenia inducida por la heparina.

caciones de sangrado del 9,8 al 3,8%. El informe final fue publicado con el análisis «por intención de tratar» de la base de datos completa, utilizando objetivos adjudicados²⁹⁵. El objetivo combinado de muerte, IAM o repetición de la revascularización (definido a los 7, 90 y 180 días) se alcanzó a los 7 y 90 días. Por lo tanto, el informe final apoya la hipótesis de que la bivalirudina reduce las complicaciones isquémicas y la hemorragia tras la ICP, comparada a la HNF a dosis altas (tabla 13).

El estudio REPLACE-1²⁹⁶ comparó la eficacia de la bivalirudina y de la heparina en pacientes aleatorizados a revascularización urgente o electiva. En cuanto a la eficacia, el objetivo combinado de muerte, IAM o repetición de la revascularización antes del alta hospitalaria o durante las primeras 48 h ocurrió en el 6,9% y

en el 5,6% de los pacientes en los grupos de heparina y bivalirudina, respectivamente (no significativo). El estudio REPLACE-2²⁹¹ determinó la eficacia y seguridad del tratamiento con bivalirudina sola comparada con la heparina y un inhibidor de la GP IIb/IIIa, en relación con la protección ante complicaciones hemorrágicas e isquémicas perioperatorias, en pacientes sometidos a una ICP. A los 30 días, el objetivo primario combinado (muerte, IAM, repetición urgente de la revascularización o sangrado intrahospitalario importante) había ocurrido en el 9,2% de los pacientes del grupo de bivalirudina frente al 10,0% de los pacientes del grupo de heparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa (no significativo). A pesar de una tendencia inicial hacia una frecuencia más elevada del IAM (por determinación enzimática) en el grupo de bivalirudina, después de un año se observó una tendencia a una mortalidad más baja en este grupo (1,89%), comparada con el grupo de heparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa (2,46%, $p = 0,16$)²⁹⁷. Por lo tanto, los resultados clínicos a largo plazo de la bivalirudina y el uso provisional de los inhibidores GP IIb/IIIa son comparables con los del tratamiento con heparina más inhibición programada de la GP IIb/IIIa en las ICP modernas²⁹⁷. Para la elaboración de las recomendaciones finales sobre la utilización de la bivalirudina en el SCASEST, se esperan los resultados del estudio ACUTY, actualmente en fase de desarrollo.

3.6.3. Inhibidores directos de la trombina para la ICP en el SCAEST (IAMEST)

En la actualidad, incluso tras el análisis específico de los subgrupos de ICP, no hay evidencia que recomiende el uso de los inhibidores directos de la trombina para la ICP en el IAMEST^{298,299}.

En resumen, dado el bajo riesgo de la ICP en los pacientes con cardiopatía isquémica estable y sobre el riesgo potencial de los inhibidores de la GP IIb/IIIa de incrementar las complicaciones de hemorragia y a su alto coste, estos fármacos no están incluidos en la terapia periprocedimiento estándar. La administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa en la ICP de pacientes con angina inestable debe ser estudiada de forma electiva: siempre que exista un riesgo superior a la media de complicaciones en los pacientes con cardiopatía isquémica estable (intervenciones complejas, lesiones inestables, como tratamiento de rescate ante la amenaza/presencia de oclusión vascular; trombo visible o fenómeno de «no reflujo/flujo lento»), los inhibidores de la GP IIb/IIIa pueden ser muy útiles.

En el SCASEST, sólo se administrarán inhibidores de la GP IIb/IIIa a los pacientes de alto riesgo para los que se haya programado una estrategia invasiva. Para el manejo «general» del paciente (cuando se inicia la terapia al ingreso del paciente, antes del catete-

rismo diagnóstico o cuando no se prevé su realización en las siguientes 2,5 h), el tirofiban y la eptifibatida muestran un claro beneficio. Cuando se prevé la realización del cateterismo cardíaco en las próximas 2,5 h, los inhibidores de la GP IIb/IIIa se pueden posponer y el tratamiento con abciximab o eptifibatida se iniciará en el laboratorio de hemodinámica. Si por alguna razón la demora entre el cateterismo diagnóstico y la ICP programada llega hasta 24 h, también se puede administrar abciximab.

El efecto del tirofiban y de la eptifibatida en los pacientes con IAMEST ha sido menos estudiado. En el IAMEST, la implantación de stents y el uso de abciximab parece una estrategia de reperfusión apoyada por más evidencia. La bivalirudina se propone hoy día como tratamiento sustitutivo de la HNF (o HBPM), en una posible reducción significativa de las hemorragias, comparada con la HNF sola o con la HNF más inhibidores de la GP IIb/IIIa. En la actualidad, se recomienda unánimemente la sustitución de la HNF (y HBPM) por la bivalirudina en pacientes con TIH.

4. TÉCNICAS Y DISPOSITIVOS COMPLEMENTARIOS EN LA ICP

4.1. Braquiterapia intracoronaria en la reestenosis intra-stent

La reestenosis intra-stent se debe a la hiperplasia de la íntima dentro del stent e incluso en sus bordes. A pesar de que la angioplastia de balón se considera segura para el tratamiento de la reestenosis intra-stent, está asociada a elevadas tasas de recurrencia (hasta el 80%)^{300,301}. Los factores de riesgo para la reestenosis intra-stent están bien perfilados y, fundamentalmente, son los siguientes: una estenosis larga (> 30 mm), un stent largo, diámetro del vaso pequeño (< 2,5 mm), diámetro luminal final pequeño, oclusiones totales crónicas, localización en el ostio o en segmentos en bifurcación y la presencia de diabetes mellitus³⁰²⁻³⁰⁴.

En una serie de estudios aleatorizados y controlados con placebo, la braquiterapia intracoronaria mostró una

TABLA 14. MACE a los 2 años de seguimiento en estudios aleatorizados y controlados sobre la braquiterapia intracoronaria en la reestenosis intra-stent

Estudio	Tipo de radiación	MACE (%) (control)	MACE (%) (braquiterapia)
SCRIPPS-I	Gamma	72,4	38,5 ^a
GAMMA-1	Gamma	72,0	48,0 ^a
WRIST	Gamma	52,0	41,0 ^a
START	Beta	40,1	31,3 ^a

^a $p < 0,05$.

MACE: eventos cardíacos adversos mayores.

mejora significativa de los resultados clínicos y angiográficos en arterias coronarias nativas (GAMMA-I³⁰⁵, WRIST³⁰⁶, LONG-WRIST³⁰⁷, START³⁰⁸, INHIBIT³⁰⁹) y en injertos de vena safena (SVG-WRIST³¹⁰). Estos resultados reflejaban la situación del «mundo real», como se confirmó en el registro europeo RENO³¹¹. La reestenosis en los bordes del *stent* fue una de las mayores preocupaciones al comienzo de la era de la braquiterapia. El riesgo del «fenómeno del borde» se minimiza con la utilización de fuentes largas (o secuenciales, como en el caso de la técnica de *pull-back*) que permiten la radiación efectiva de todo el segmento a tratar. Los resultados clínicos a largo plazo, con una reducción significativa y mantenida de MACE, observados en el estudio START³¹² con radiación beta fueron comparables a los obtenidos con radiación gamma en los estudios SCRIPPS-I³¹³, GAMMA-1³¹⁴ y WRIST³¹⁵ (tabla 14).

Se han comunicado buenos resultados a largo plazo, en el seguimiento a 3 y 5 años, mediante la utilización de radiación gamma^{316,317}. Para prevenir la oclusión tardía del vaso, generalmente se recomienda la administración de clopidogrel durante 1 año tras la terapia de radiación^{318,319}. (*Recomendación de braquiterapia en la reestenosis intra-stent en arterias coronarias nativas: I, A; recomendación de braquiterapia para el tratamiento de la reestenosis intra-stent en injertos de vena safena: I, B.*)

4.2. Balón de corte

El balón de corte (BC) incorpora 3 o 4 cuchillas metálicas que permiten la realización de incisiones longitudinales en la placa en el momento de la dilatación. Teóricamente, estas incisiones permiten una redistribución favorable de la placa a una presión de dilatación inferior a la utilizada en la angioplastia de balón.

En el «estudio global del balón de corte» se probó el concepto de «dilatación controlada» en una población de 1.238 pacientes con estenosis *de novo*³²⁰. El objetivo primario (la tasa binaria de reestenosis angiográfica a los 6 meses) fue del 31,4% para el BC y del 30,4% para la angioplastia con balón; por lo que el mecanismo propuesto de dilatación controlada no redujo la tasa de reestenosis angiográfica en el grupo de BC comparado con la angioplastia de balón convencional. En base a una serie de estudios retrospectivos y a varios estudios aleatorizados pequeños, se ha propuesto la utilización del BC para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*. Sin embargo, los datos del estudio aleatorizado RESCUT³²¹ no justifican el uso del BC en estos casos. El BC podría ser útil en el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* porque evita el desplazamiento involuntario del balón, reduciendo el trauma infligido al vaso. Combinado con la braquiterapia, el balón de corte es una elección razonable a efectos de reducir la posibilidad de «pérdida geográfica» mediante la reducción de los desplazamientos involuntarios de los

dispositivos. (*Recomendación de uso de balón de corte para la reducción del trauma vascular ocasionado por el desplazamiento involuntario durante la ICP de la reestenosis intra-stent: Ila, C.*)

4.3. Aterectomía rotacional

La aterectomía rotacional (AR) utiliza una fresa recubierta de polvo de diamante que, al girar a alta velocidad (140.000-180.000 rpm), pulveriza la placa de aterosclerosis. Debido a la mayor incidencia de espasmos y del fenómeno de «no reflujo/flujo lento», es preciso estar preparado para resolver estas complicaciones (estudio CARAFE³²²), en especial, las asociadas directamente con esta tecnología. El estudio COBRA³²³ fue diseñado para probar la eficacia de la AR en lesiones *de novo* complejas, comparada con la angioplastia de balón. Los resultados no demostraron ningún beneficio a largo plazo. El estudio STRATAS³²⁴ no demostró ninguna ventaja de la utilización de una AR más agresiva y el estudio CARAT³²⁵ demostró que la AR más agresiva, utilizando fresas de mayor tamaño, se tradujo en una tasa de complicaciones más alta y en peores resultados clínicos que la AR menos agresiva. También se ha propuesto la AR para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*, basándose en que la ablación de la placa podría ser más efectiva que la compresión o extrusión mediante angioplastia convencional. Sin embargo, esta estrategia continúa siendo un motivo de controversia. El estudio ARTIST³²⁶ obtuvo resultados significativamente peores con la utilización de la AR que con la angioplastia con balón. Por otra parte, en el estudio ROSTER³²⁷ la tasa de MACE al año fue significativamente mejor en el grupo de AR. En este estudio, se utilizó el ultrasonido intravascular (IVUS) en todos los pacientes para excluir a aquéllos en los que la expansión del *stent* no se consideró adecuada. En términos generales, no recomendamos el uso de la AR para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*.

Con el aumento del uso de los *stents* recubiertos, que requieren la liberación homogénea del fármaco basada en la aposición óptima de los filamentos del *stent* en las estenosis calcificadas, la AR podría volver a tener un papel más relevante. En términos prácticos, sabemos que las estenosis que han sido cruzadas con la guía de angioplastia, pero que no se pueden dilatar de forma adecuada y homogénea incluso con balones no distensibles, podrían ser tratadas, en algunos casos, mediante AR³²⁸. (*Recomendación para el uso de la AR en lesiones fibróticas o severamente calcificadas, que no se pueden cruzar o dilatar adecuadamente con balón, antes de la implantación programada de stents: I, C.*)

4.4. Aterectomía coronaria direccional

La posibilidad de eliminar la placa ateromatosa obstructiva para obtener una luz mayor del vaso (en lugar

de comprimir la placa) mediante aterectomía coronaria direccional (ACD) resulta muy interesante. Sin embargo, el estudio CAVEAT-I³²⁹ dio como resultado una tasa más elevada de complicaciones tempranas, a un mayor coste y sin beneficios clínicos. El estudio CAVEAT-II³³⁰ comparó la ACD y la angioplastia con balón en injertos de vena safena (IVS), sin obtener diferencias en las tasas de reestenosis a los 6 meses. En los estudios BOAT³³¹, CCAT³³² y OARS³³³, la ACD no tuvo ningún impacto en los resultados clínicos en un período de 18 meses. En el estudio AMIGO³³⁴, algunos de los resultados negativos podrían tener su explicación en la existencia de marcadas diferencias entre los centros participantes. En el campo de la investigación histológica, la aterectomía es la única técnica percutánea que permite obtener tejido de las placas ateromatosas obstructivas o de lesiones reestenóticas de forma segura. (*Recomendación de ACD para el tratamiento de lesiones de novo localizadas en el ostio coronario o en bifurcación, realizada por un equipo experto: Iib, C.*)

4.5. Dispositivos de protección embólica

La mayoría de los pacientes tratados con una ICP están potencialmente expuestos a una embolización coronaria distal³³⁵, especialmente en los casos de intervención en IVS³³⁶. La ICP de las estenosis *de novo* en IVS debe ser considerada intervención de alto riesgo^{337,338}. El análisis conjunto de 5 ensayos clínicos aleatorizados reveló que la utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa no mejora los resultados tras ICP en IVS³³⁹. El uso de *stents* recubiertos de una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE) no redujo la tasa de eventos clínicos producidos por la embolización distal (STING³⁴⁰, RECOVERS³⁴¹ y SYMBIOT-III).

El fenómeno de «no reflujo» se caracteriza por un flujo insuficiente a nivel tisular, a pesar de la dilatación/abertura completa de una arteria coronaria epicárdica. Estas zonas miocárdicas de «no reflujo» pueden estar causadas por alteraciones microvasculares, disfunción endotelial, edema miocárdico o por la embolización de residuos trombóticos o ateromatosos, y pueden resultar en un deterioro hemodinámico crítico³⁴². Por esta razón, se están estudiando diferentes métodos para prevenir la embolización distal, utilizando dispositivos de filtros³⁴³ o de aspiración³⁴⁴ de las partículas embólicas.

4.5.1. Dispositivos de protección distal (filtro, bloqueo)

La utilización de un sistema de protección consistente en un balón de obstrucción distal y un catéter de aspiración (Guard-Wire) mejora significativamente el grado de perfusión miocárdica en la ICP del IVS³⁴⁵. Este tema fue investigado en el estudio SAFER en pacientes tratados con una ICP en el IVS³⁴⁶. El objetivo

primario (muerte, IAM, *bypass* de urgencia o revascularización de la lesión diana [RLD] a los 30 días) se redujo significativamente, del 16,5 al 9,6%. Esta reducción relativa del 42% en los MACE se debe especialmente a la reducción de la incidencia del IAM (el 14,7 frente al 8,6%) y del fenómeno de «no reflujo» (el 9 frente al 3%)³⁴⁶. A diferencia del balón de oclusión, la protección distal con filtros incorporados a un catéter ofrece la ventaja inherente de permitir la perfusión anterógrada. El estudio FIRE fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado, de «no inferioridad», en el que se compararon 2 dispositivos de protección distal diferentes en lesiones localizadas en el IVS³⁴⁷. La incidencia del objetivo combinado de muerte, IAM o RVD a los 30 días, ocurrió en el 9,9% de los pacientes tratados con el dispositivo FilterWire EX y en el 11,6% del grupo GuardWire. En el estudio CAPTIVE, el CardioShield no fue capaz de demostrar «no inferioridad» comparado con el GuardWire, en la reducción de los émbolos durante la ICP en el IVS. El TriActiv es otro sistema de protección distal que incorpora un mecanismo de succión y que, en el estudio PRIDE, no fue inferior al GuardWire y al FilterWire. Sin embargo, un número considerable de pacientes con estenosis en IVS presentan unas características anatómicas que no pueden ser abordadas con la tecnología de protección distal actual³⁴⁸ y, por tanto, son necesarios nuevos avances. (*Recomendación para el uso de sistemas de protección distal en la ICP realizada en el IVS: I, A.*)

Por otra parte, los resultados positivos obtenidos en los IVS no se corroboraron en la ICP primaria realizada en vasos nativos en pacientes con IAMEST. En el estudio EMERALD, el tamaño del infarto se redujo en el 17% del grupo de protección distal y en el 16% del grupo control³⁴⁹.

4.5.2. Dispositivos de protección proximal (succión, trombectomía)

Una de las limitaciones de la protección distal mediante un balón de oclusión o de filtro es la necesidad de cruzar la lesión sin lacerarla y buscar una «zona de despliegue» adecuada para el balón o el filtro. Posiblemente, sería más conveniente la utilización de dispositivos alternativos de succión instantánea y/o balones de oclusión proximal. La técnica más sencilla sería utilizar como «dispositivo de succión» el propio catéter guía. En un ensayo clínico aleatorizado, el dispositivo de succión AngioJet se comparó con una infusión de uroquinasa, en pacientes con trombo en el IVS documentado por angiografía (estudio VeGAS-2³⁵⁰); no se observaron diferencias en la incidencia del objetivo primario combinado de MACE. El AngioJet también fracasó en la reducción del tamaño del infarto en pacientes con IAMEST (estudio AiMI). El X-SIZER es otro dispositivo de succión que podría resultar útil en pacientes con infarto agudo de miocardio^{351,352}. En el

estudio aleatorizado X-TRACT, pacientes con IVS o arterias coronarias nativas con contenido trombotico fueron asignados a implantación de *stents* solamente o a implantación de *stents* con trombectomía previa mediante el dispositivo X-SIZER³⁵³. El IAM a los 30 días ocurrió en el 15,8% de los pacientes asignados al grupo de trombectomía (X-SIZER) frente al 16,6% del grupo control (no significativo). Un análisis de subgrupo indicó que la trombectomía mediante el X-SIZER puede reducir la extensión, pero no la incidencia de la necrosis miocárdica. No se observó una mejora de la supervivencia libre de eventos a corto y largo plazo mediante el uso rutinario de trombectomía con este dispositivo. La protección distal con un dispositivo de filtrado podría ser útil en las lesiones con alto potencial embólico³⁵⁴. (Recomendación para el uso de sistemas de protección distal y proximal en la ICP de lesiones con alta carga trombotica: IIb, C.)

Para el manejo urgente de las perforaciones coronarias, se recomienda el uso de *stents* recubiertos de PTFE («*stents* graft») sobre la base del consenso de expertos (clase de recomendación: I, C) (tabla 15)³⁵⁵.

En resumen, se ha demostrado que la braquiterapia intracoronaria es el único tratamiento no quirúrgico basado en la evidencia para la reestenosis intra-stent. Para prevenir la oclusión tardía del vaso, se recomienda la administración de clopidogrel durante un año tras la terapia de radiación.

Se recomienda el uso de la AR en lesiones fibróticas o severamente calcificadas, que no se pueden cruzar o dilatar adecuadamente mediante balón convencional, antes de la implantación programada de stents. Es preciso estar preparado para el manejo de las complicaciones inherentes a la AR.

La ICP en el IVS o la ICP primaria en el SCA con una alta carga trombotica presentan un riesgo elevado de embolización coronaria. Dos dispositivos de protección distal (GuardWire y FilterWire EX) han demostrado ser seguros y eficaces como mecanismos complementarios de la ICP en lesiones localizadas en el IVS.

El hecho de que los sistemas de balón de oclusión y aspiración o los catéteres de filtrado sean aplicables en otros contextos clínicos, como por ejemplo la ICP primaria en el IAMEST, precisará de más estudios aleatorizados con un objetivo primario clínico. Por el momento, no se pueden establecer recomendaciones definitivas en relación con el uso de dispositivos de protección embólica en los casos de IAMEST.

4.6. Tecnología diagnóstica complementaria

4.6.1. Ecografía intravascular

Mientras que la angiografía representa el perfil bidimensional de la luz vascular, el IVUS permite una va-

TABLA 15. Recomendaciones para el uso de técnicas/dispositivos complementarios en la ICP

Técnica/dispositivo	Indicación	Grados de recomendación y niveles de evidencia	Ensayos aleatorizados para los niveles A o B
Braquiterapia	Reestenosis intra- <i>stent</i> en arterias coronarias nativas	I A	SCRIPPS-I, GAMMA-1, WRIST, LONG-WRIST, START, INHIBIT
Braquiterapia	Reestenosis intra- <i>stent</i> en injertos de vena safena	I B	SVG-WRIST
Balón de corte	Reestenosis intra- <i>stent</i> , combinado con braquiterapia para evitar pérdida geográfica, desplazamiento del balón que pone en peligro segmentos adyacentes	IIa C	–
Aterectomía rotacional	Lesiones fibróticas o severamente calcificadas que no pueden ser cruzadas por un balón o dilatadas de forma adecuada antes de la implantación programada de <i>stents</i>	I C	–
Aterectomía coronaria direccional	Lesiones <i>de novo</i> en el ostio coronario o en bifurcación, realizada por cardiólogos intervencionistas experimentados	IIb C	–
Dispositivos de protección embólica (distal)	Injertos de vena safena	I A	SAFER, FIRE
Dispositivos de protección distal y proximal	SCA con alta carga trombotica en arterias coronarias nativas	IIb C	–
<i>Stents</i> recubiertos de politetrafluoroetileno (PTFE)	Dispositivo de emergencia para las perforaciones coronarias	I C	–

SCA: síndrome coronario agudo.

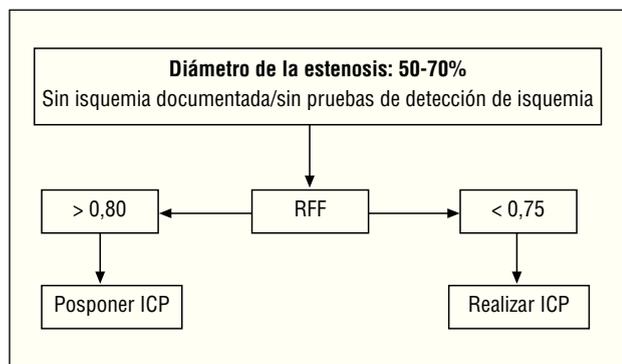


Fig. 4. Toma de decisiones en el manejo de las estenosis coronarias de severidad intermedia (angiográfica) sin isquemia miocárdica documentada (ausencia de información que permita localizar la estenosis causante, como cambios en el electrocardiograma en reposo, nuevas alteraciones de la contractilidad miocárdica o pruebas de estrés previas). Los valores de la reserva fraccional de flujo (RFF) comprendidos entre 0,75 y 0,80 confirman la existencia de una «zona gris».

loración tomográfica del área vascular, del tamaño de la placa y de su distribución y composición. El IVUS es un valioso complemento de la angiografía, ampliando las posibilidades diagnósticas y terapéuticas, entre las que se incluye la implantación de *stents* en la enfermedad coronaria³⁵⁶⁻³⁵⁹. Aunque la cardiología ha realizado importantes progresos gracias al IVUS, ha resultado difícil documentar una traducción de su uso en términos de una reducción de los eventos clínicos adversos mayores durante el seguimiento. La realización sistemática de IVUS durante la implantación de *stents* no mejora los resultados clínicos a los 9 meses³⁶⁰.

4.6.2. Reserva fraccional de flujo

Aunque las técnicas de imagen de estrés no invasivas (con una sensibilidad del 76-88% y una especificidad del 80-88%) deben representar el método de referencia antes del cateterismo cardíaco, en la práctica diaria muchos pacientes llegan al laboratorio de hemodinámica sin pruebas funcionales previas. Siempre que sea posible, se deben realizar pruebas funcionales adecuadas antes del procedimiento. En caso de contraindicación a las pruebas de imagen de estrés no invasivas o cuando no se pueda excluir una isquemia inducida por el ejercicio en el territorio de perfusión de una arteria coronaria con estenosis intermedia, la reserva fraccional de flujo (RFF) puede ser de utilidad. Además, los cardiólogos intervencionistas normalmente prefieren no tratar las estenosis que no parecen hemodinámicamente significativas. Sin embargo, los estudios patológicos y el IVUS han demostrado que las estenosis coronarias difusas son complejas, especialmente tras la rotura de la placa, con formas distorsionadas que son difíciles de valorar mediante angiografía. Resulta muy difícil, incluso para cardiólogos intervencionistas experimentados, determinar con precisión la relevancia

de la mayoría de las estenosis intermedias mediante una valoración visual o por medio de la angiografía coronaria cuantitativa³⁶¹.

Una RFF < 0,75 es un parámetro muy específico y siempre representa una isquemia inducible (fig. 4). Una RFF > 0,80 excluye la isquemia en un 90%³⁶². Dentro de esta ventana, pueden aparecer «falsos positivos» y «falsos negativos» (fig. 4). La RFF parece, pues, el método ideal para valorar las estenosis coronarias intermedias, siempre que no se disponga de pruebas anteriores o se hayan documentado signos de isquemia miocárdica. Los análisis retrospectivos sugieren que el aplazamiento de la angioplastia en pacientes con una RFF > 0,75 es seguro y ofrece resultados clínicos excelentes^{363,364}. En el estudio DEFER³⁶⁵, se señaló la importancia de demostrar que una estenosis determinada «que va a ser dilatada» impide realmente el flujo máximo del miocardio: si la RFF era < 0,75, la ICP se realizó como estaba programado (grupo de referencia); si la RFF era $\geq 0,75$, la ICP se aplazaba o se realizaba, de forma aleatorizada. La supervivencia libre de eventos fue similar en los 2 grupos, tanto en el grupo de ICP aplazadas como en el grupo de ICP realizadas (el 92 frente al 89% a los 12 meses y el 89 frente al 83% a los 24 meses). Por lo tanto, la medición de la RFF es una herramienta valiosa para identificar a los pacientes con estenosis limítrofes, para los que la ICP es un tratamiento adecuado, incluidos los pacientes con una reestenosis angiográfica intra-*stent* del 40-70%³⁶⁶.

El concepto de «sellado de la placa»^{367,368} es decir, la implantación de *stents* en estenosis leves, también llamadas «no significativas», no se puede recomendar debido a que las tasas de MACE superan a los hipotéticos beneficios a largo plazo, al menos con *stents* no recubiertos³⁶⁹⁻³⁷¹. Los primeros resultados del tratamiento con *stents* recubiertos de sirolimus en pacientes con estenosis *de novo* leves (definida como una estenosis de diámetro < 50%) indican que no ha sido necesario revascularizar ninguna de las lesiones tratadas en un seguimiento medio de 400 días³⁷².

5. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) han sido el centro de atención de la cardiología intervencionista desde la presentación del estudio RAVEL en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología en septiembre de 2001³⁷³. Se han investigado diferentes fármacos que se liberan desde distintos modelos de *stents*, con o sin un polímero portador. En numerosos estudios se han evaluado los efectos de varias sustancias antiproliferativas y antiinflamatorias: sirolimus, paclitaxel y tacrolimus, everolimus, ABT-578, biolimus y QP2, dexametasona, estradiol 17- β , batimastat, actinomicina-D, metotrexato, angiopeptina, inhibidores de la tirosinasa, vincristina, mitomicina, ciclosporina y también Resten-NG y AVI-4126. También se

TABLA 16. Ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos sobre los *stents* liberadores de fármacos (SLF) con un parámetro clínico como objetivo primario con un intervalo adecuado (9 meses)

	DELIVER-I		TAXUS-IV		SIRIUS		TAXUS-VI	
Fármaco	Paclitaxel		Paclitaxel		Sirolimus		Paclitaxel	
Polímero	No		Sí		Sí		Sí	
Criterio de inclusión: diámetro de referencia (mm)	2,5-4,0		2,5-3,75		2,5-3,5		2,5-3,75	
Criterio de inclusión: longitud de la lesión (mm)	< 25		10-28		15-30		18-40	
<i>Grupo aleatorizado</i>	<i>Control</i>	<i>SLF</i>	<i>Control</i>	<i>SLF</i>	<i>Control</i>	<i>SLF</i>	<i>Control</i>	<i>SLF</i>
Pacientes	519	522	652	662	525	533	227	219
Diámetro de referencia (mm)	2,77	2,85	2,75	2,75	2,81	2,78	2,77	2,81
Longitud de la lesión (mm)	11,1	11,7	13,4	13,4	14,4	14,4	20,3	20,9
TR (%) en el segmento	22,4	16,7	26,6	7,9 ^a	36,3	8,9 ^a	35,7	12,4 ^a
PLT (mm) intra- <i>stent</i>	0,98	0,81 ^a	0,92	0,39 ^a	1,0	0,17 ^a	0,99	0,39 ^a
RLD (%)	11,3	8,1	11,3	3,0 ^a	16,6	4,1 ^a	18,9	6,8 ^a
RVD (%)	–	–	12,0	4,7 ^a	19,2	6,4 ^a	19,4	9,1 ^a
FVD (%)	14,5	11,9	14,4	7,6 ^a	21,0	8,6 ^a	22,0	16,0
Muerte (%)	1,0	1,0	1,1	1,4	0,6	0,9	0,9	0,0
Infarto (%)	1,0	1,2	3,7	3,5	3,2	2,8	1,3	1,4
MACE a los 9 meses (%)	13,3	10,3	15,0	8,5 ^a	18,9	7,1 ^a	22,5	16,4
Objetivo primario alcanzado	No (FVD)		Sí (RVD)		Sí (FVD)		Sí (RVD)	

FVD: fracaso del vaso diana; MACE: eventos cardíacos adversos mayores; PLT: pérdida luminal tardía; RLD: revascularización de la lesión diana; RVD: revascularización del vaso diana; TR: tasa de reestenosis.

^ap < 0,05 comparado con *stents* convencionales (no recubiertos).

han propuesto las estatinas, el carvedilol, el abciximab y el trapidil. La aplicación intracoronaria por medio de SLF de muchas de estas sustancias fue abandonada a pesar de que los primeros resultados experimentales y clínicos parecían esperanzadores, pero algunos efectos clínicos fueron perjudiciales (QP2 en el estudio SCORE^{374,375}, actinomicina-D en el estudio ACTION³⁷⁶) o demasiado débiles (dexametasona en el estudio STRIDE³⁷⁷; incluso los *stents* cargados de una dosis alta de dexametasona no consiguieron reducir significativamente la proliferación de la neointima³⁷⁸). Los resultados de estos estudios indican que no todos los fármacos antiproliferativos muestran un efecto de clase uniforme en la prevención de la reestenosis.

Los objetivos primarios de los estudios aleatorizados sobre los SLF fueron angiográficos (como la pérdida luminal tardía [PLT]) o clínicos (como la RVD). Para los pacientes, la evolución clínica es más importante que los parámetros angiográficos. Como el poder estadístico de un estudio aleatorizado sólo es válido para su objetivo primario, nos limitaremos a los ensayos clínicos aleatorizados sobre los SLF con un objetivo primario clínico³⁷⁹. Hasta el momento, sólo se han publicado 4 estudios aleatorizados con un objetivo primario clínico con un intervalo de tiempo adecuado (tabla 16). El paclitaxel, sin un polímero portador, no alcanzó el objetivo primario a pesar de los resultados angiográficos positivos en el estudio DELIVER-I³⁸⁰. Por el contrario, en los estudios TAXUS-IV³⁸¹ y TAXUS-VI³⁸², el paclitaxel liberado por un polímero portador mejoró significativamente los resultados clínicos (tabla 16). Por lo tanto, no todos los *stents* liberadores de paclita-

xel son iguales^{383,384}. El sirolimus sólo ha sido probado clínicamente liberado por un polímero portador, como en el estudio SIRIUS³⁸⁵ (tabla 16). Aunque la materialización del sueño de la «reestenosis del 0%»³⁸⁶ está más allá de lo posible, los SLF reducen a números de una sola cifra las tasas de reestenosis angiográfica y clínica a los 9 meses (tabla 16). En pacientes del «mundo real» (registro RESEARCH³⁸⁷), el riesgo de RVD al año por necesidad clínica con el *stent* recubierto de sirolimus fue del 3,7%. En un registro sueco, la supervivencia libre de MACE a los 6-9 meses fue del 95,6%³⁸⁸. En las lesiones de la arteria descendente anterior, las tasas de revascularización del *stent* recubierto de sirolimus son comparables a las tasas históricas de revascularización de la cirugía de *bypass* de un solo vaso al año³⁸⁹. Los primeros resultados de la comparación prospectiva y aleatorizada de los *stents* Cyp-her y Taxus (estudio TAXI³⁹⁰) confirmaron que las altas tasas de éxito obtenidas con ambos *stents* en los grandes estudios aleatorizados se pueden repetir en la práctica clínica de rutina. En este pequeño estudio (202 pacientes) no se pudo demostrar ninguna ventaja de un *stent* sobre otro.

5.1. Tamaño del vaso, lesiones largas, diabetes

En la tabla 17 aparecen los efectos del *stent* Cyp-her en el estudio SIRIUS y del Taxus en el estudio TAXUS-IV, tras el análisis de subgrupos en el que se clasifica el tamaño del vaso en 3 categorías (terciles).

TABLA 17. El efecto de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) dependiendo del tamaño medio del vaso de referencia

	SIRIUS			TAXUS-IV		
	Pequeño ~ 2,3 mm	Medio ~ 2,8 mm	Grande ~ 3,3 mm	Pequeño ~ 2,2 mm	Medio ~ 2,7 mm	Grande ~ 3,3 mm
Tasa de reestenosis						
Control (%)	42,9	36,5	30,2	38,5	26,5	15,7
SLF (%)	18,6 ^a	6,3 ^a	1,9 ^a	10,2 ^a	6,5 ^a	7,1
Revascularización de la lesión diana						
Control (%)	20,6	18,3	12,0	15,6	10,3	7,5
SLF (%)	7,3 ^a	3,2 ^a	1,8 ^a	3,3 ^a	3,1 ^a	2,7 ^a

^ap < 0,05 comparado a *stents* convencionales (no recubiertos).

TABLA 18. Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus y los efectos de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) dependiendo de la terapia antidiabética

	SIRIUS		TAXUS-IV	
	Control	SLF	Control	SLF
Pacientes diabéticos (%)	28,2	24,6	25,0	23,4
Diabetes NID	19,6	17,9	16,7	15,7
Diabetes ID (%)	8,4	7,1	8,3	7,7
Tasa de reestenosis (%)				
Todos los pacientes diabéticos	50,5	17,6 ^a	34,5	6,4 ^a
Diabetes NID	50,7	12,3 ^a	29,7	5,8 ^a
Diabetes ID	50,0	35,0	42,9	7,7 ^a
Revascularización de la lesión diana (%)				
Todos los pacientes diabéticos	22,9	7,2 ^a	16,0	5,2 ^a
Diabetes NID	23,8	4,4 ^a	17,4	4,8 ^a
Diabetes ID	20,8	13,9	13,0	5,9

ID: dependiente de insulina; NID: no dependiente de insulina.

^ap < 0,05 comparado a *stents* convencionales.

En el estudio TAXUS-VI, la RLD se redujo significativamente en los vasos pequeños (< 2,5 mm), del 29,7 al 5,0%³⁸². Un análisis de un subgrupo del registro RESEARCH sobre 112 lesiones en 91 pacientes tratados con *stents* Cypher de 2,25-mm (diámetro de referencia = 1,88 ± 0,34 mm) informó de una pérdida tardía de 0,07 ± 0,48 mm y de una tasa de reestenosis del 10,7%³⁹¹.

La diabetes mellitus es otro factor de riesgo conocido para la reestenosis tras la implantación de *stents*³⁹². En el análisis de todos los pacientes con diabetes mellitus, la repetición de la revascularización y la RLD pudieron reducirse significativamente en los estudios SIRIUS y TAXUS-IV (tabla 18).

Aunque los resultados del análisis de subgrupos del estudio SIRIUS son prometedores, se mantiene una tendencia de mayor frecuencia de necesidad de repetición de la intervención en los pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos, especialmente en los dependientes de insulina³⁹³. En los pacientes diabéticos con estenosis largas incluidos en el estudio TAXUS-VI, la RLD se redujo significativamente, del 22,0 al 2,6%³⁸².

5.2. Trombosis en *stents* liberadores de fármacos

No se ha detectado la trombosis del *stent* como un problema relevante en los estudios aleatorizados cuando se ha administrado clopidogrel además de AAS durante intervalos diferentes: durante 2 meses en el estudio E-SIRIUS³⁹⁴, durante 3 meses en el SIRIUS y durante 6 meses en la serie TAXUS. La tasa de trombosis en el *stent* del estudio DELIVER-I después de 1 año fue del 0,4% en ambos grupos; en el SIRIUS, después de 9 meses, fue del 0,4% en el grupo de SLF y de 0,8% en el grupo control. En el estudio E-SIRIUS, los 2 casos de trombosis subaguda del *stent* (1,1%), con subsiguiente IAM, ocurrieron en el grupo de sirolimus, mientras que en el grupo control no hubo ninguna incidencia de trombosis subaguda o tardía. En el TAXUS-IV, la trombosis del *stent* a los 9 meses ocurrió en el 0,6% del grupo de SLF y en el 0,8% del grupo control. En el estudio TAXUS-VI (más del 50% de lesiones complejas), la trombosis del *stent* a los 300 días ocurrió

TABLA 19. Recomendaciones para el uso de *stents* liberadores de fármacos en lesiones *de novo* en arterias coronarias nativas

SLF	Indicación	Grados de recomendación y niveles de evidencia	Ensayos aleatorizados para los niveles A o B
<i>Stent</i> Cypher	Lesiones <i>de novo</i> en vasos nativos, de acuerdo a criterios de inclusión	I B	SIRIUS
<i>Stent</i> Taxus	Lesiones <i>de novo</i> en vasos nativos, de acuerdo con criterios de inclusión	I B	TAXUS-IV
<i>Stent</i> Taxus	Lesiones largas <i>de novo</i> en vasos nativos, de acuerdo con criterios de inclusión	I B	TAXUS-VI

Sólo hay 3 ensayos clínicos positivos, controlados, aleatorizados, con suficiente poder estadístico y un objetivo primario clínico con un intervalo adecuado. Los principales criterios de inclusión en los estudios SIRIUS, TAXUS-IV y TAXUS-VI fueron similares: angina estable o inestable o isquemia documentada. Las estenosis deben estar localizadas en vasos nativos, con severidad > 50 y < 100%. En el estudio SIRIUS, el diámetro de referencia y la longitud de la lesión, según los criterios de inclusión, eran de 2,5-3,5 mm y de 15-30 mm, respectivamente. El diámetro de referencia en los estudios TAXUS-IV y TAXUS-VI fue de 2,5-3,75 mm. En el TAXUS-IV, la longitud de la estenosis fue de 10-28 mm y en el TAXUS-VI de 18-40 mm. Los criterios de exclusión más importantes y comunes a los 3 estudios fueron el IAM en evolución o período post-IAM con niveles elevados de CK/CK-MB, estenosis ostiales o en bifurcación, enfermedad de tronco común izquierdo no protegida, trombo visible, tortuosidad severa y/o calcificación.

en el 1,3% del grupo control y en el 0,5% del grupo de SLF³⁸². Entre los días 31 y 300 no hubo ninguna incidencia de trombosis del *stent* en ninguno de los 2 grupos³⁸².

Por otra parte, conviene recordar que para la cicatrización completa del SLF pueden ser necesarios hasta 2 años. Los registros son importantes porque permiten comprobar si los resultados de los estudios aleatorizados son aplicables a la práctica diaria. La interrupción prematura de las tienopiridinas estuvo claramente asociada al desarrollo de la trombosis del *stent*³⁹⁵. (*Recomendación para la administración de clopidogrel durante 6-12 meses tras la implantación de un SLF: I, C.*)

En los pacientes en los que se prevean dificultades para la administración prolongada de clopidogrel (p. ej., pacientes programados para cirugía extracardíaca mayor³⁹⁶), se debe considerar con atención la implantación de SLF. En estos casos, los *stents* convencionales pueden ser una opción más segura.

5.3. Indicaciones para la implantación de *stents* liberadores de fármacos (SLF)

Los temores frente a las repercusiones médico-legales del tratamiento con SLF (indicación/no indicación de SLF) no tienen fundamento y es poco probable que se materialicen³⁹⁷; en ningún caso se indicará el tratamiento con SLF para evitar posibles litigios³⁹⁷.

Existen dos planteamientos diferentes para establecer recomendaciones en cuanto al uso de SLF: uno se basa en cálculos de coste-efectividad³⁹⁸ y el otro, en los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos aleatorizados más importantes.

De acuerdo con los niveles de evidencia, sólo los *stents* Cypher y Taxus pueden ser recomendados en el grado I B, en base a los criterios de inclusión/exclusión de los estudios SIRIUS, TAXUS-IV y TAXUS-VI (tabla 19).

El Instituto NICE del Reino Unido (UK NHS NICE Institute)³⁹⁹ recomienda el uso de SLF Cypher (sirolimus) o Taxus (paclitaxel) para la ICP en pacientes con cardiopatía isquémica sintomática cuando el calibre de la arteria a tratar sea < 3 mm (diámetro interno) o la longitud de la estenosis sea > 15 mm. Esta recomendación no es aplicable a los pacientes que hayan sufrido un IAM en las 24 h precedentes o en los que existe evidencia angiográfica de trombos en la arteria a tratar³⁹⁹. No obstante, los SLF se han utilizado en la angina inestable y en el IAM⁴⁰⁰.

Las siguientes aplicaciones, especialmente cuando existe un mayor riesgo de reestenosis⁴⁰¹⁻⁴⁰³, requieren la realización de futuras evaluaciones basadas en la evidencia (recomendación actual: IIa, C):

- Vasos pequeños.
- Oclusiones crónicas totales.
- Estenosis en el ostio coronario/en bifurcación.
- Estenosis del *bypass*.
- Diabetes mellitus insulino dependiente.
- Enfermedad multivaso.
- Estenosis de tronco común izquierdo no protegida.
- Reestenosis intra-*stent*.

Aunque por el momento no se han realizado ensayos aleatorizados, la implantación directa (sin predilatación) parece segura y eficaz con los *stents* Cypher y Taxus⁴⁰⁴.

Se podría lograr una reducción importante de los costes de los cuidados médicos si se demuestra que los SLF reducen significativamente la necesidad de cirugía de *bypass* aortocoronario, especialmente en los pacientes con enfermedad multivaso y/o diabetes mellitus.

*En resumen, sólo 2 SLF han demostrado efectos positivos significativos en estudios prospectivos y aleatorizados, con objetivos primarios clínicos y con un intervalo adecuado: el *stent* Cypher (sirolimus) y el *stent* Taxus*

(paclitaxel). Las recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de SLF se deben elaborar de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión de los estudios SIRIUS, TAXUS-IV y TAXUS-VI. En estos estudios, las tasas de RVD se mantuvieron por debajo del 10%. Los resultados de los análisis de subgrupo, relativos a vasos pequeños y a pacientes con diabetes, son esperanzadores. Aunque los datos de los registros sobre la reestenosis intra-stent y también de lesiones con alto riesgo de reestenosis intra-stent (estenosis en ostio coronario/bifurcación, oclusiones crónicas totales, enfermedad multivascular, estenosis del bypass y estenosis del tronco común izquierdo no protegida son prometedores), hacen falta más estudios aleatorizados que ofrezcan un grado mayor de evidencia en estos subgrupos de pacientes. En la actualidad, consideramos imprescindible el tratamiento prolongado con clopidogrel (al menos 6 meses, además de AAS) para evitar la trombosis tardía del stent. Por ello, no se recomienda la implantación de SLF en pacientes en los que se prevea una cirugía extracardiaca mayor, programada o urgente. Para estos pacientes, los stents convencionales son, posiblemente, una opción más segura. Tanto los médicos como los pacientes deben recordar que el clopidogrel no debe ser interrumpido de forma prematura, ni tan siquiera para intervenciones menores, como procedimientos dentales.

BIBLIOGRAFÍA

- Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical Practice Guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J.* 2003;24:1962-4.
- Bassand JP. Improving the quality and dissemination of guidelines: the quest for the Holy Grail. *Eur Heart J.* 2000;21:1289-90.
- Togni M, Balmer F, Pfiffner D, Maier W, Zeiher AM, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J.* 2004;25:1208-13.
- Committee for Practice Guidelines (CPG). European Society of Cardiology: recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents. Disponible en: <http://www.escardio.org> (2003).
- Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2215-39.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med.* 1992;326:10-6.
- Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. *Am J Cardiol.* 1998;82:1445-50.
- Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, Bourassa MG, Chaitman BR, Davies RF, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1-10.
- Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95:2037-43.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:70-6.
- Amoroso G, Van Boven AJ, Crijs HJ. Drug therapy or coronary angioplasty for the treatment of coronary artery disease: new insights. *Am Heart J.* 2001;141:S22-5.
- The RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet.* 1997;350:461-8.
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2000;321:73-7.
- Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation.* 2004;110:1213-8.
- Claude J, Schindler C, Kuster GM, Schwenkglenks M, Szucs T, Buser P, et al. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease. Findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME). *Eur Heart J.* 2004;25:2195-203.
- Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1293-304.
- Rubartelli P, Verna E, Niccoli L, Giachero C, Zimarino M, Bernardi G, et al. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: six-year clinical follow-up of the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1488-92.
- Rahel BM, Suttrop MJ, Laarman GJ, Kiemeneij F, Bal ET, Rensing BJ, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J.* 2004;147:e22.
- Sievert H, Rohde S, Utech A, Schulze R, Scherer D, Merle H, et al. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am J Cardiol.* 1999;84:386-90.
- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1444-51.
- Hoher M, Wohrle J, Grebe OC, Kochs M, Osterhues HH, Hombach V, et al. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:722-9.
- Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, Turgeman Y, Ayzenberg O, Beyar R, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1960-6.
- Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in oc-

- cluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation*. 1999;100:236-42.
24. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by Paclitaxel-Eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2301-6.
 25. Hoye A, Tanabe K, Lemos P, Aoki J, Saia F, Arampatzis CA, et al. Significant reduction in restenosis after the use of Sirolimus-Eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1954-8.
 26. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Grover F, Sedlis S, Esposito R, et al. A multicentre, randomized trial of percutaneous coronary intervention *versus* bypass surgery in high-risk unstable angina patients. The AWESOME (Veterans Affairs Cooperative Study #385, angina with extremely serious operative mortality evaluation) investigators from the Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs. *Control Clin Trials*. 1999;20: 601-19.
 27. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention *versus* repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1951-4.
 28. Sedlis SP, Ramanathan KB, Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am J Cardiol*. 2004;94:118-20.
 29. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multi-vessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
 30. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multi-vessel coronary artery disease. *Circulation*. 2004;110:1960-6.
 31. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, Tijssen JG, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Complete *versus* culprit vessel percutaneous coronary intervention in multi-vessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J*. 2004;148:467-74.
 32. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multi-vessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
 33. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, Van Hout BA, Vrolix MC, Franssen GM, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multi-vessel disease. *Circulation*. 2004;109:1114-20.
 34. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, Van Straten B, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multi-vessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63:184-91.
 35. López JJ, Ho KK, Stoler RC, Caputo RP, Carrozza JP, Kuntz RE, et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:345-52.
 36. Kelley MP, Klugherz BD, Hashemi SM, Meneveau NF, Johnston JM, Matthai WH, et al. One year clinical outcomes of protected and unprotected left main coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2003;24:1554-9.
 37. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Saia F, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92:327-9.
 38. De Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D, et al. Rapamycin eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J*. 2004;148:481-5.
 39. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331:489-95.
 40. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501.
 41. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, et al. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1672-8.
 42. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med*. 1997;336:817-22.
 43. Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, Legrand V, García E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*. 1998;352: 673-81.
 44. Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández-Avilés F, Gimeno F, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1498-506.
 45. Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stents. *JAMA*. 2000;284:1828-36.
 46. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:777-86.
 47. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of stents *versus* balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2004;25:69-80.
 48. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J*. 2004;147:815-22.
 49. Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández R, Pérez-Vizcaino MJ, Escaned J, et al. Coronary stenting *versus* balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1964-72.
 50. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB III, Werner JA, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337: 740-7.
 51. Hanekamp CE, Koolen JJ, Den Heijer P, Schalijs MJ, Piek JJ, Bar FW, et al. Randomized study to compare balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts: the Venestent study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60: 452-7.
 52. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004; 110:1226-30.
 53. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Ghini AS, Altamura L, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery: five year clinical follow up. *Heart*. 2004;90:672-5.
 54. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, Prakash AM, Varshneya N, Gould RB, et al. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;93:747-50.
 55. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events af-

- ter percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;145:522-8.
56. Kini AS, Lee P, Marmor JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol.* 2004;93:18-23.
 57. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2000;85:1077-82.
 58. Wu AH, Boden WE, McKay RG. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2002;89:1300-2.
 59. Natarajan MK, Kretsoulas C, Velianou JL, Mehta SR, Pericak D, Goodhart DM. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2004;93:750-3.
 60. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-40.
 61. Thamyrajah J, De Belder MA. Management of non ST-segment elevation acute coronary syndromes-continuing the search for the bad guys. *Eur Heart J.* 2003;24:490-3.
 62. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Apperson-Hansen C, Topol EJ. Abciximab-facilitated percutaneous coronary intervention and long-term survival—a prospective single-centre registry. *Eur Heart J.* 2003;24:630-8.
 63. McKay RG. «Ischemia-guided» versus «early invasive» strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:96S-102S.
 64. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
 65. García S, Canoniero M, Peter A, De Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2004;93:813-6.
 66. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101:2557-67.
 67. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106:1588-91.
 68. Mukherjee D, Gurm H, Tang WH, Roffi M, Wolski K, Moliterno DJ, et al. Outcome of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting treated with combination reduced fibrinolytic therapy and abciximab. *Am J Cardiol.* 2002;90:1198-203.
 69. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1389-94.
 70. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1014-21.
 71. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760-3.
 72. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA.* 2003;290:2174-81.
 73. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
 74. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335:1342-9.
 75. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109:465-70.
 76. Heesch C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet.* 1999;354:1757-62.
 77. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A, et al. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J.* 2004;147:830-6.
 78. Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1486-93.
 79. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Pérez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:859-66.
 80. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J.* 2004;25:1998-2005.
 81. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186-95.
 82. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1414-24.
 83. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA.* 2004;292:2096-104.
 84. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation.* 1994;89:1545-56.
 85. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:596-605.
 86. 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 randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital

- (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:1785-92.
87. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Association of revascularisation with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J.* 2004;25:1494-1501.
 88. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive *versus* conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J.* 2000;21:1954-9.
 89. 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 multicentre randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J.* 2002;23:230-8.
 90. The FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet.* 1999;354:708-15.
 91. 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 the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
 92. Fox KA, 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. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet.* 2002;360:743-51.
 93. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1641-50.
 94. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, et al. Evaluation of prolonged anti-thrombotic pre-treatment («cooling off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
 95. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
 96. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1096-103.
 97. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation.* 2001;104:2171-6.
 98. Zijlstra F. Does it matter where you go with an acute myocardial infarction? *Eur Heart J.* 2001;22:1764-6.
 99. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1573-80.
 100. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med.* 1999;340:1640-8.
 101. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2064-71.
 102. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, Peterson ED, Littrell KA, Every NR, et al. Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation.* 2003;108:951-7.
 103. Epstein AJ, Rathore SS, Volpp KG, Krumholz HM. Hospital percutaneous coronary intervention volume and patient mortality, 1998 to 2000: does the evidence support current procedure volume minimums? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1755-62.
 104. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JG, Frederick PD, Every NR, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA.* 2000;284:3131-8.
 105. Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber KC Jr, Laster SB, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;148:493-500.
 106. Mehta RH, Montoyo CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA.* 2002;287:1269-76.
 107. Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2138-42.
 108. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, Mehran R, Fahy M, Cox DA, García E, et al. Magnitude and impact of treatment delays on weeknights and weekends in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol.* 2004;94:637-40.
 109. Rentrop P, Blanke H, Wiegand V, Karsch KR. Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. Transluminale Rekanalisation. *Dtsch Med Wochenschr.* 1979;104:1401-5.
 110. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 1978;1:263.
 111. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J.* 2004;147:133-9.
 112. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;145:862-7.
 113. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty *versus* intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
 114. Zijlstra F, Hoorntje JC, De Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1413-9.
 115. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:640-6.
 116. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? *Circulation.* 2003;107:2538-42.
 117. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328:673-9.
 118. The GUSTO IIb investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for

- acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-8.
119. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, Forman SA. Thrombolytic therapy *versus* primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1943-51.
 120. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty *versus* immediate thrombolysis *versus* combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J.* 2000;21:823-31.
 121. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24:94-104.
 122. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733-42.
 123. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115:173-7.
 124. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, LeBauer EJ, Katz JD, Kelly TA, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 1991;67:7-12.
 125. Zijlstra F, Van't Hof AW, Liem AL, Hoorntje JC, Suryapranata H, De Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 1997;78:333-6.
 126. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart.* 1999;82:426-31.
 127. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty *versus* on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1713-9.
 128. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schühlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation.* 2003;108:1084-8.
 129. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtlander T, et al. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J.* 2001;142:105-11.
 130. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty *versus* prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002;360:825-9.
 131. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation.* 2004;110:1909-15.
 132. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, García E, et al, for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:550-7.
 133. Bertrand ME, McFadden EP. Late is perhaps not too late for primary PCI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1146-8.
 134. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation.* 2003;108:1809-14.
 135. Zijlstra F. Angioplasty *versus* thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J.* 2003;24:21-3.
 136. Wharton TP, Grines LL, Turco MA, Johnston JD, Souther J, Lew DC, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction at hospitals with no surgery on-site (The PAMI-No SOS Study) *versus* transfer to surgical centres for primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1943-50.
 137. Wennberg DE, Lucas FL, Siewers AE, Kellett MA, Malenka DJ. Outcomes of percutaneous coronary interventions performed at centres without and with onsite coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2004;292:1961-8.
 138. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:15-21.
 139. Suryapranata H, Van't Hof AW, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:2502-5.
 140. Grines CL, Cox DA, Stone GW, García E, Mattos LA, Giambartolomei A, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1949-56.
 141. Stone GW, Grines CL, Cox DA, García E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al, for the CADILLAC investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346:957-66.
 142. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1489-96.
 143. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1954-62.
 144. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, et al. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:947-54.
 145. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1905-14.
 146. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J.* 2004;147:E16.
 147. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al, for the ADMIRAL investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895-903.
 148. Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, De Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the on-

- going tirofiban in myocardialinfarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J*. 2004;25:837-46.
149. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation*. 2003;107:1497-501.
 150. Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, Haugk M, Heinisch B, Sodeck G, et al. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion—results of the Austrian multi-centre randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J*. 2004;25:2125-33.
 151. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early *versus* late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:362-6.
 152. Ellis SG, Da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:2280-4.
 153. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J*. 2000;139:1046-53.
 154. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED. A randomized trial of rescue angioplasty *versus* a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:287-96.
 155. Grines CL, O'Neill WW. Rescue angioplasty: does the concept need to be rescued? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:297-9.
 156. Gershlick AH, Hughes S, Abrams K, Stevens S, Uren N, De Belder M, et al. Rescue angioplasty following failed thrombolysis: the REACT Trial. 2005. En prensa.
 157. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Nekolla SG, Schmitt C, et al. A randomized trial of coronary stenting *versus* balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2073-9.
 158. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625-34.
 159. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:340-8.
 160. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, Khatchatrian N, Amann W, Bertel O, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicentre Trial of Angioplasty for Shock-(S) MASH. *Eur Heart J*. 1999;20:1030-8.
 161. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, White HD, Sleeper LA, Carrere RG, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1380-6.
 162. Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, Stone GW, Christenson JT, Cohen M, et al. In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol*. 2004;94:181-5.
 163. Jacobs AK, French JK, Col J, Sleeper LA, Slater JN, Carnendran L, et al. Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1091-6.
 164. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J*. 2004;25:322-8.
 165. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR Jr. Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J*. 2004;147:1066-70.
 166. Fang J, Alderman MH. Revascularization among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and impact of American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Am J Cardiol*. 2004;94:1281-5.
 167. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vöhringer HF, Harmjan D, et al. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation*. 2003;108:1324-8.
 168. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Midodzi W, Barbash G, et al. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J*. 2003;24:1640-50.
 169. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CP, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with re-infarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:7-16.
 170. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1805-11.
 171. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, Naylor CD, Granger CB, Lee KL, et al. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I. *Circulation*. 2004;110:1754-60.
 172. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:634-41.
 173. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1045-53.
 174. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention *versus* Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI), 2005. En prensa.
 175. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, Kappell MJ, Storch WH, Rahimi K, et al. Comparison of Prehospital Fibrinolytic/Abciximab Therapy with Prehospital Initiated Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. 2005. En prensa.
 176. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet*. 2004;364:1014-5.
 177. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicentre randomized study of invasive *versus* conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANA-MI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;96:48-55.
 178. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on

- left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation*. 1987;75:817-29.
179. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:869-76.
 180. Steg PG, Thuairé C, Himbert D, Carrier D, Champagne S, Coisne D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multicentre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:2187-94.
 181. Yousef ZR, Marber MS. The open artery hypothesis: potential mechanisms of action. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000;42:419-38.
 182. De Luca G, Van't Hof AW, De Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Time-totreatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J*. 2004;25:1009-13.
 183. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, Van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:991-7.
 184. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-5.
 185. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:980-7.
 186. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention *versus* fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol*. 2004;94:772-4.
 187. Ozdemir M, Cemri M, Yalcin R, Cengel A. Use of intracoronary adenosine for the management of slow-no-reflow phenomenon during percutaneous interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;54:267-8.
 188. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, Rhinehart RG, Myers PR. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1335-43.
 189. Wang HJ, Lo PH, Lin JJ, Lee H, Hung JS. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63:171-6.
 190. Barcin C, Denktas AE, Lennon RJ, Hammes L, Higano ST, Holmes DR Jr, et al. Comparison of combination therapy of adenosine and nitroprusside with adenosine alone in the treatment of angiographic no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:484-91.
 191. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Catarina R, Charbonier B, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1-16.
 192. The Anti-thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
 193. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald RG, et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*. 1995;92:3194-200.
 194. The ISIS-2 Investigators. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2:349-60.
 195. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1127-9.
 196. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation*. 1996;93:215-22.
 197. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-9.
 198. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
 199. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicentre comparison of conventional anticoagulation *versus* antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation *versus* aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998;98:1597-603.
 200. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicentre aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32.
 201. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stentinternationalcooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-9.
 202. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation*. 2001;104:539-43.
 203. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin *versus* ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation*. 2000;101:590-3.
 204. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, Dawkins KD, Gray HH, Morgan JH, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J*. 2000;140:483-91.
 205. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin *versus* ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation*. 1999;99:2364-6.
 206. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J*. 2000;140:354-8.
 207. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:9-14.
 208. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, Ting H, Barsness G, Garratt K, et al. Clopidogrel *versus* ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1891-4.
 209. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1884-90.
 210. Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, Zidar FJ, Chan AW, Moliterno DJ, et al. Effect of clopidogrel pre-treatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94:358-60.

211. Lepántalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2004;25:476-83.
212. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
213. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoProGive Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1188-95.
214. Kastrati A, Von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation*. 2004;110:1916-9.
215. Kastrati A, Mehili 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.
216. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl S, Mehili J, Dotzer F, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2133-6.
217. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
218. 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.
219. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks 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.
220. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108:1682-7.
221. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106:1893-900.
222. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
223. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107:32-7.
224. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo controlled clopidogrel trial. *Circulation*. 2003;108:921-4.
225. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schömig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003;89:783-7.
226. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
227. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, Hendler A, Zyssman I, Milovanov O, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty—how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol*. 2000;85:953-6.
228. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-5.
229. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105-11.
230. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:55S-61S.
231. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, De Guise P. Comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation*. 1997;96:61-8.
232. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11 B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
233. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002;23:308-14.
234. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.
235. The FRAXIS Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999;20:1553-62.
236. The FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet*. 1999;354:701-7.
237. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin versus 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.
238. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin versus 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.
239. 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 antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.
240. Schünemann HJ, Cook D, Grimshaw J, Liberati A, Heffner J, Tapon V, et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on

- Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:688S-96S.
241. Collet JP, Montalescot G, Golmard JL, Tanguy ML, Ankri A, Choussat R, et al. Subcutaneous enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147:655-61.
 242. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, et al. Enoxaparin *versus* unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1688-94.
 243. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001;104:648-52.
 244. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, et al. Enoxaparin as adjunctive anti-thrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation*. 2002;105:1642-9.
 245. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J*. 2001;22:1716-24.
 246. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPIS-TENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation*. 1999;100:2477-84.
 247. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004; 110:3627-35.
 248. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2003;92:651-5.
 249. Wijckema JS, Jessurun GA, Van Boven AJ, Versteeg DI, Hautvast RW, Tio RA. Clinical impact of abciximab on long-term outcome after complex coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:339-43.
 250. 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.
 251. The PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1498-505.
 252. The PRISM-PLUS 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 (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97.
 253. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation*. 1998;97:2386-95.
 254. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/ IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
 255. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:316-21.
 256. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-9.
 257. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994; 330:956-61.
 258. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997;336:1689-96.
 259. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet*. 1998;352:87-92.
 260. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation*. 1999;100:799-806.
 261. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356:2037-44.
 262. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet*. 1997;349:1422-8.
 263. 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. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Circulation*. 1997;96:1445-53.
 264. Dalby M, Montalescot G, Sollier CB, Vicaut E, Soulat T, Collet JP, et al. Eptifibatid provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the platelet activity extinction in non-Q-wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatid (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:162-8.
 265. Roe MT, Christenson RH, Ohman EM, Bahr R, Fesmire FM, Storrow A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatid for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2003;146:993-8.
 266. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet*. 2002;360:355-60.
 267. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation*. 2002;105:2347-54.
 268. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab *versus* tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2004;94:35-9.
 269. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:14-9.
 270. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, Slingerland RJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1187-93.

271. Theroux P, Alexander J Jr, Dupuis J, Pesant Y, Gervais P, Grandmont D, et al. Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or without facilities for invasive management. PRISM-PLUS Investigators. *Am J Cardiol.* 2001;87:375-80.
272. Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP, MacAulay CM, Wilcox RG, Simoons ML, et al. Therapeutic value of eptifibatide at community hospitals transferring patients to tertiary referral centres early after admission for acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:492-8.
273. Cannon CP, Turpie AG. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: initial anti-thrombotic therapy and early invasive strategy. *Circulation.* 2003;107:2640-5.
274. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes –an evolving strategy. *N Engl J Med.* 2001;344:1939-42.
275. 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;41:113S-22S.
276. Gibson CM, Singh KP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Cannon CP, et al. Association between duration of tirofiban therapy before percutaneous intervention and tissue level perfusion (a TACTICS-TIMI 18 substudy). *Am J Cardiol.* 2004;94:492-4.
277. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:277-80.
278. Rebeiz AG, Dery JP, Tsiatis AA, O'Shea J C, Johnson BA, Hellkamp AS, et al. Optimal duration of eptifibatide infusion in percutaneous coronary intervention (An ESPRIT substudy). *Am J Cardiol.* 2004;94:926-9.
279. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation.* 1998;98:734-41.
280. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:915-21.
281. Antoniucci D, Rodríguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1879-85.
282. De Queiroz Fernandes Araújo JO, Veloso HH, De Paiva JMB, Filho MW, De Paola AAV. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J.* 2004;148:937-43.
283. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, De Carlo M, Baglini R, Paterni G, et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2002;143:334-41.
284. Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, Schmitt C, Mehilli J, Schömig A. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomised trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J.* 2004;25:1635-40.
285. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1886-9.
286. Kandzari DE, Hasselblad V, Teheng JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J.* 2004;147:457-62.
287. Lincoff AM. Direct thrombin inhibitors for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: what, when, and where? *Am Heart J.* 2003;146:S23-S30.
288. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Maierson ES, Maresh K, Wolski KE, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J.* 2002;143:847-53.
289. Koster A, Spiess B, Chew DP, Krabatsch T, Tambeur L, De-Anda A, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2004;93:356-9.
290. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;333:764-9.
291. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2003;289:853-63.
292. Schussler JM, Cameron CS, Anwar A, Donsky MS, Johnson KB, Vallabhan RC, et al. Effect of bivalirudin on length of stay in the recovery area after percutaneous coronary intervention compared with heparin alone, heparin p abciximab, or heparin + eptifibatide. *Am J Cardiol.* 2004;94:1417-9.
293. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:611-6.
294. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica Investigators. *N Engl J Med.* 1995;333:757-63.
295. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J.* 2001;142:952-9.
296. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol.* 2004;93:1092-6.
297. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade versus heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2004;292:696-703.
298. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet.* 2002;359:294-302.
299. Eikelboom J, White H, Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:70S-8S.
300. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation.* 1998;97:318-21.
301. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999;100:1872-8.
302. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:584-9.

303. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:720-4.
304. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1428-36.
305. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med.* 2001;344:250-6.
306. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis (WRIST). *Circulation.* 2000;101:2165-71.
307. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation.* 2003;107:1744-9.
308. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, et al. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation.* 2002;106:1090-6.
309. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:551-7.
310. Waksman R, Ajani AE, White RL, Chan RC, Satler LF, Kent KM, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med.* 2002;346:1194-9.
311. Urban P, Serruys P, Baumgart D, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, et al. A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J.* 2003;24:604-12.
312. Silber S, Popma J, Suntharalingam M, Lansky A, Heuser R, Speiser B, et al. Two-Year Clinical Follow-Up of 90Sr/90Y Beta Radiation Versus Placebo-Control for the Treatment of In-Stent Restenosis. *Am Heart J.* 2005. En prensa.
313. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation.* 1999;99:243-7.
314. Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation.* 2001;104:2620-6.
315. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Mehran R, Bui AB, et al. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2001;88:425-8.
316. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation.* 2000;101:360-5.
317. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation.* 2002;105:2737-40.
318. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation.* 2002;106:776-8.
319. Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Meinertz T, Mügge A, Rutsch W, et al. *ZKardiol* 2002;91:III/33.
320. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol.* 2002;90:1079-83.
321. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:943-9.
322. Cohen BM, Weber VJ, Blum RR, Ruck BE, Cohen DE, Haik BJ, et al. Cocktail attenuation of rotational ablation flow effects (CARAFE) study: pilot. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996; Suppl. 3:69-72.
323. Dill T, Dietz U, Hamm CW, Kuchler R, Rupprecht HJ, Haude M, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J.* 2000;21:1759-66.
324. Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, Sharaf BL, Ho KK, Cutlip DE, et al. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol.* 2001;87:699-705.
325. Safian RD, Feldman T, Muller DW, Mason D, Schreiber T, Haik B, et al. Coronary angioplasty and Rotablator atherectomy trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicentre randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53:213-20.
326. Vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation.* 2002;105:583-8.
327. Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmor JD. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse in-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J.* 2004;147:16-22.
328. Kobayashi Y, Teirstein P, Linnemeier T, Stone G, Leon M, Moses J. Rotational atherectomy (stentablation) in a lesion with stent underexpansion due to heavily calcified plaque. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52:208-11.
329. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:221-7.
330. Holmes DR Jr, Topol EJ, Califf RM, Berdan LG, Leya F, Berger PB, et al. A multicentre, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT-II Investigators. *Circulation.* 1995;91:1966-74.
331. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation.* 1998;97:322-31.
332. Cohen EA, Sykora K, Kimball BP, Bonan R, Ricci DR, Webb JG, et al. Clinical outcomes of patients more than one year following randomization in the Canadian Coronary Atherectomy Trial (CCAT). *Can J Cardiol.* 1997;13:825-30.
333. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, Hinohara T, Kent KM, Bersin RM, et al. «Optimal» directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation.* 1998;97:332-9.
334. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, Popma J, Sharma S, Cannon LA, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol.* 2004;93:953-8.
335. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000;101:570-80.
336. Hong MK, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation.* 1999;100:2400-5.
337. De Feyter PJ, Van Suylen RJ, De Jaegere PP, Topol EJ, Serruys PW. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1539-49.

338. Plokker HW, Meester BH, Serruys PW. The Dutch experience in percutaneous transluminal angioplasty of narrowed saphenous veins used for aortocoronary arterial bypass. *Am J Cardiol*. 1991;67:361-6.
339. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, Bhatt DL, Cho L, Robbins MA, et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation*. 2002;106:3063-7.
340. Schächinger V, Hamm CW, Münzel T, Haude M, Baldus S, Grube E, et al. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1360-9.
341. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, Van den Branden F, Inglese L, Cernigliaro C, et al. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation*. 2003;108:37-42.
342. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, et al. No reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;145:42-6.
343. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation*. 2001;104:2436-41.
344. Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S, Stefanelli T, Syeda B, Maurer G, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2002;105:2355-60.
345. Exaire JE, Brener SJ, Ellis CG, Yadav JS, Bhatt DL. GuardWire emboli protection device is associated with improved myocardial perfusion grade in saphenous vein graft intervention. *Am Heart J*. 2004;148:1003-6.
346. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*. 2002;105:1285-90.
347. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*. 2003;108:548-53.
348. Mathew V, Lennon RJ, Rihal CS, Bresnahan JF, Holmes DR Jr. Applicability of distal protection for aortocoronary vein graft interventions in clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63:148-51.
349. Stone G, Webb J, Cox D, Brodie B, Qureshi MA, Dulas D, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with distal protection of the microcirculation: principal results from the prospective, randomized EMERALD Trial. 2005. En prensa.
350. Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, Popma JJ, Carrozza JP, Sharma S, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VeGAS 2]). *Am J Cardiol*. 2002;89:326-30.
351. Kornowski R, Ayzenberg O, Halon DA, Kusnec F, Assali A. Preliminary experiences using X-sizer catheter for mechanical thrombectomy of thrombus-containing lesions during acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:443-8.
352. Von Korn H, Scheinert D, Bruck M, Bremer J, Flachskampf FA, Klinghammer L, et al. Initial experience with the Endicor X-sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Z Kardiol*. 2002;91:466-71.
353. Stone G, Cox DA, Babb J, Nukta D, Bilodeau L, Cannon L, Stuckey T, et al. Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2007-13.
354. Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, Della Barbera M, Abbadesse F, Vischi M, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation*. 2004;110:515-21.
355. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, Bell MR, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16298 procedures. *Am Heart J*. 2004;147:140-5.
356. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicentre, randomized study comparing two strategies—with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. RESTenosis after Ivus guided STenting. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:320-8.
357. Schiele F, Meneveau N, Gilard M, Boschat J, Commeau P, Ming LP, et al. Intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty compared with stent: immediate and 6-month results of the multicentre, randomized Balloon Equivalent to Stent Study (BEST). *Circulation*. 2003;107:545-51.
358. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation*. 2000;102:523-30.
359. Mudra H, Di Mario C, De Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*. 2001;104:1343-9.
360. Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, et al. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J*. 2004;148:501-6.
361. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002;90:210-5.
362. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1122-4.
363. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-8.
364. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:841-7.
365. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, De Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928-34.
366. López-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J*. 2004;25:2040-7.
367. Meier B, Ramamurthy S. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995;36:295-7.
368. Meier B. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Heart*. 2004;90:1395-8.
369. Hamon M, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six month quantitative angiographic follow-up of 50% diameter stenoses dilated during multilesion percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1993;71:1226-9.
370. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, De Valk V, O'Neill WW, et al. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angio-

- plasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J*. 2003;24:541-51.
371. Oberhoff M, Karsch KR. Who wants his plaque sealed? *Eur Heart J*. 2003;24:494-5.
 372. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Deger- tekin M, et al. Effectiveness of sirolimus-Eluting stent implanta- tion for coronary narrowings, 50% in diameter. *Am J Cardiol*. 2004;94:112-4.
 373. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
 374. Silber S, Grube E, Fitzgerald P. The Quanam QUADDS-QP2 stent. En: Serruys P, Kutryk M, editors. *Handbook of Coronary Stents*, 4th ed. Martin Dunitz Publishers Ltd; 2001. p.343-7.
 375. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization one-year re- sults from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1368-72.
 376. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, Sousa JE, Grube E, Den Heijer P, et al. Actinomycin-eluting stent for coronary revascu- larization A randomized feasibility and safety study: the AC- TION trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1363-7.
 377. Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, et al. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethaso- ne-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicentre pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:172-8.
 378. Hoffmann R, Langenberg R, Radke P, Franke A, Blindt R, Or- tlepp J, et al. Evaluation of a high-dose dexamethasone-eluting stent. *Am J Cardiol*. 2004;94:193-5.
 379. Silber S. Which parameter should be chosen as primary end- point for randomized drug-eluting stent studies? *J Interv Car- diol*. 2004;17:375-85.
 380. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, et al. Nonpolymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: an- giographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation*. 2004;109:1948-54.
 381. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in pa- tients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350: 221-31.
 382. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer based paclitaxel eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicentre, randomised trial: support for the use of drug eluting stents in contemporary clinical practice (TA- XUS-VI), 2005. En prensa.
 383. Silber S. Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analy- sis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3319 patients. *J Interv Cardiol*. 2003;16:485-90.
 384. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364:583-91.
 385. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
 386. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation*. 2001; 104:1996-8.
 387. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world»: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotter- dam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
 388. Goy JJ, Urban P, Seydoux C, De Benedetti E, Stauffer JC. Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62:26-9.
 389. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, Kuntz RE, Popma JJ, Ba- chinsky W, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus eluting stents. *Circulation*. 2004; 110:374-9.
 390. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler WE, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and si- rolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005. En prensa.
 391. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Ta- nabe K, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH re- gistry). *Am J Cardiol*. 2004;93:633-6.
 392. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neill WW, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circula- tion*. 2004;109:867-73.
 393. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbin- der M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in dia- betic patients: a SIRIUS (SIRoIImUS-coated Bx Velocity ballo- on-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109:2273-8.
 394. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al, and E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-elu- ting stents for treatment of patients with long atherosclerotic le- sions in small coronary arteries: double-blind, randomised con- trolled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
 395. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-2.
 396. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: When is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63:141-5.
 397. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, Walpole HT Jr, Cohen DJ, Cutlip DE, et al. Drug-eluting stent task force: final report and recommendations of the working committees on cost-effec- tiveness/economics, access to care, and medicolegal issues. *Cat- heter Cardiovasc Interv*. 2004;62:1-17.
 398. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, et al. Costeffectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Elu- ting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circula- tion*. 2004;110:508-14.
 399. NICE (National Institute for Clinical Excellence), Coronary ar- tery stents (N.º 71), (replacing Drug-eluting stents N.º 4). Dispo- nible en: <http://www.nice.org.uk>, 2004.
 400. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-elu- ting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 704-8.
 401. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, Aoki J, Arampatzis CA, Saia F, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with siroli- museluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol*. 2004; 94:115-8.
 402. Arampatzis CA, Lemos PA, Hoye A, Saia F, Tanabe K, Van Der Giessen WJ, et al. Elective sirolimus-eluting stent implanta- tion for left main coronary artery disease: Six-month angiograp- hic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62:292-6.
 403. Saia F, Lemos PA, Hoye A, Sianos G, Arampatzis CA, De Fey- ter PJ, et al. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent im- plantation and vascular brachytherapy for the treatment of in- stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62:283-8.
 404. Silber S, Hamburger J, Grube E, Pfisterer M, Belardi J, Webb J, et al. Direct Stenting with TAXUS Stents Seems to be as Safe and Effective as with Predilatation: a post hoc analysis of TA- XUS II. *Herz*. 2004;29:171-80.