

## Controversias en el manejo de la enfermedad cardiovascular

## ¿Qué aportan las guías europeas de revascularización?

Esteban López-de-Sá<sup>a,\*</sup> y Fernando Alfonso<sup>b</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España<sup>b</sup>Cardiología Intervencionista, Instituto Cardiovascular, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España**Palabras clave:**

Cirugía de revascularización coronaria  
 Enfermedad coronaria  
 Guías de práctica clínica  
 Heart Team  
 Revascularización miocárdica  
 Tratamiento médico óptimo  
 Intervención coronaria percutánea

**RESUMEN**

Siempre que se publican unas nuevas guías de práctica clínica surgen aspectos controvertidos. Son documentos de consenso y frecuentemente sus conclusiones no satisfacen a todos los profesionales involucrados en el manejo de una determinada patología. En estas guías sobre revascularización miocárdica se intenta conciliar las evidencias existentes sobre las diferentes técnicas de revascularización con los avances en las diferentes modalidades de intervencionismo. La principal aportación de estas guías es reconocer que los resultados de las diferentes técnicas de revascularización están determinados en gran medida por cada operador y cada centro. En muchas situaciones existen varias posibilidades, todas aceptables, y la opinión del paciente debe considerarse preferentemente ofreciéndole una opinión sin sesgos. Las guías proponen la creación del *Heart Team*, o equipo cardiaco, en cada centro para poder adoptar las mejores estrategias según los resultados locales y resolver situaciones predefinidas para las que la evidencia actual no es clara. Intentan evitar la improvisación, especialmente en situaciones clínicamente estables. En este artículo se repasan en detalle las aportaciones más importantes de estas guías en los diferentes escenarios clínicos y anatómicos de la práctica clínica diaria. Otra aportación, en este caso cuestionada, son las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico asociado a la revascularización, especialmente la percutánea. Posiblemente estas recomendaciones excedan el ámbito de estas guías, aunque su incorporación se puede justificar por las novedades surgidas en cuanto al tratamiento antitrombótico óptimo asociado al intervencionismo. Algunos de estos aspectos se han corregido y aclarado en guías posteriores, dirigidas específicamente a cada una de las situaciones clínicas concretas.

**What Do European Revascularization Guidelines Contribute?****ABSTRACT**

The publication of new clinical practice guidelines always results in controversy. Guidelines are consensus documents and often their conclusions do not satisfy all the professionals involved in treating a particular disease. Current European guidelines on myocardial revascularization attempt to reconcile the available evidence on revascularization techniques with recent developments in different types of intervention. The principle contribution of the new guidelines is an acknowledgement that the outcomes obtained with a specific revascularization technique largely depend on the individual and center carrying out the procedure. In many situations, there is a range of therapeutic options, all of which are viable, and the patient's opinion should be taken into account once sufficient information has been provided. The guidelines recommend that a Heart Team, or cardiac team, be formed at each center to ensure adoption of the therapeutic approaches best suited to the local context and agreement on ways of dealing with situations on which currently available evidence is unclear. The temptation to improvise should be avoided, especially in clinically stable patients. This article presents a detailed review of the guidelines' principal recommendations for clinical and anatomic scenarios encountered in everyday clinical practice. Another of the guidelines' contributions, which has been questioned, concerns recommendations on drug treatment for patients undergoing revascularization, particularly via percutaneous intervention. It may be that these recommendations lie beyond the scope of the current guidelines. However, their inclusion is justified by the emergence of new findings on optimal antithrombotic treatment strategies for use with coronary interventions. Some of the more questionable recommendations have been corrected and clarified in subsequent guidelines developed separately for specific individual clinical contexts.

**Keywords:**

Coronary revascularization surgery  
 Coronary heart disease  
 Clinical practice guidelines  
 Heart Team  
 Myocardial revascularization  
 Optimal medical treatment  
 Percutaneous coronary intervention

\*Autor para correspondencia: Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261, 28043 Madrid, España.  
 Correo electrónico: e.lopezdesa@terra.es (E. López de Sá).

## Abreviaturas

EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*  
 ESC: *European Society of Cardiology*  
 GPC: guías de práctica clínica  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo  
 SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

En general, se considera que las guías de práctica clínica (GPC) son la mejor aproximación para trasladar a la clínica diaria los diferentes avances en los conocimientos sobre una determinada materia. En ellas, determinados expertos revisan la evidencia científica existente y la sintetizan en diferentes recomendaciones. El Instituto de Medicina define las GPC como «declaraciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a las decisiones de médicos y pacientes sobre la atención médica apropiada en circunstancias clínicas específicas»<sup>1</sup>. Si las GPC son de calidad, se difunden y se aplican debidamente, ofrecen muchos beneficios potenciales, como menos variabilidad en la práctica clínica<sup>2</sup>, mejores resultados en la salud de los pacientes<sup>3</sup>, contención de costes y una transferencia rápida de la investigación a la práctica clínica diaria. Sin embargo, es frecuente que existan GPC sobre un mismo tema elaboradas por diferentes colectivos que, analizando la misma evidencia científica, lleguen a recomendaciones diferentes. Con frecuencia, estas diferencias han generado cierta controversia y dudas acerca de la calidad y la independencia de las diferentes GPC. Como respuesta a esta creciente preocupación, se ha publicado una variedad de instrumentos de evaluación para juzgar la calidad de las GPC<sup>2,4-9</sup>. El presente artículo revisa las aportaciones de las nuevas GPC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) sobre revascularización miocárdica<sup>10</sup>, con especial énfasis en las diferencias con las recientes GPC del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* sobre intervencionismo coronario percutáneo (ICP)<sup>11</sup> y cirugía coronaria<sup>12</sup>.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA SOBRE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

Idealmente, la calidad de una GPC debe medirse por una evaluación prospectiva de su eficacia en el logro de los resultados en salud esperados. El Instituto de Medicina define una GPC como válida si «cuando se siguen sus recomendaciones, se obtienen logros en la salud y los costes previstos por ella»<sup>13</sup>. Sin embargo, la mayoría de las GPC carecen de esta información. Por lo tanto, una evaluación de una GPC a menudo implica una evaluación de la metodología utilizada en la elaboración de la guía y el contenido del documento resultante. Existen tres principios fundamentales que sustentan el desarrollo de unas guías de calidad: a) deben ser multidisciplinarias; b) deben estar basadas en una revisión sistemática de los trabajos publicados, y c) de manera expresa, deben vincular sus recomendaciones con la evidencia en que se apoyan. Actualmente estos aspectos están considerados en mayor o menor grado en casi todas las GPC de las diferentes sociedades de cardiología, lo que constituye un cambio de planteamiento con respecto a las GPC previas, no redactadas por un equipo multidisciplinario<sup>14</sup>. Una de las aportaciones de las nuevas GPC sobre revascularización es que, por primera vez, se intenta englobar todas las modalidades de revascularización, tanto percutánea como quirúrgica, en un mismo documento. Las guías europeas previas solamente incluían la revascularización percutánea<sup>14</sup> y las guías norteamericanas, a pesar de un importante esfuerzo de integración para evitar dis-

crepancias, siguen manteniendo la estructura de unas guías independientes para la revascularización percutánea<sup>11</sup> y la revascularización quirúrgica<sup>12</sup>.

Otra de las características diferenciadoras entre las GPC europeas y las estadounidenses es la constitución del comité designado para su elaboración. Ambas son multidisciplinarias, pero en las estadounidenses, la mayoría de los representantes que participaron en su elaboración eran cardiólogos, muchos de ellos intervencionistas, pero también radiólogos y de otras especialidades. Sin embargo, en un intento de evitar sesgos de interpretación de las diferentes publicaciones, en las GPC de la ESC y la EACTS, el comité que las redactó estaba formado por 8 cardiólogos no intervencionistas, 8 cirujanos cardiacos y 9 cardiólogos intervencionistas. Esto ha permitido que las GPC de la ESC y la EACTS sean las primeras guías conjuntas de ambas sociedades de cardiólogos y cirujanos. Con esta constitución se intenta acreditar que, ante una indicación de clase I, todos los profesionales de diferentes especialidades están de acuerdo en la utilidad de una recomendación y que, en las indicaciones de clase III, todos están de acuerdo en su inutilidad. Se resaltan también situaciones en las que no hay acuerdo entre los diferentes especialistas, que son las indicaciones de clase II. Se intentó evitar el sesgo que pudiera generar una especialidad determinada. Sin embargo, también se ha criticado que no se haya incluido a otros profesionales en el comité de redacción, como se recomienda en las guías NICE<sup>15</sup>. En ellas se discute en profundidad la necesidad y la forma de proporcionar al paciente la información de manera mucho más exigente que la habitual en la práctica diaria, y se incluye un apéndice con un modelo de información para ofrecer al paciente.

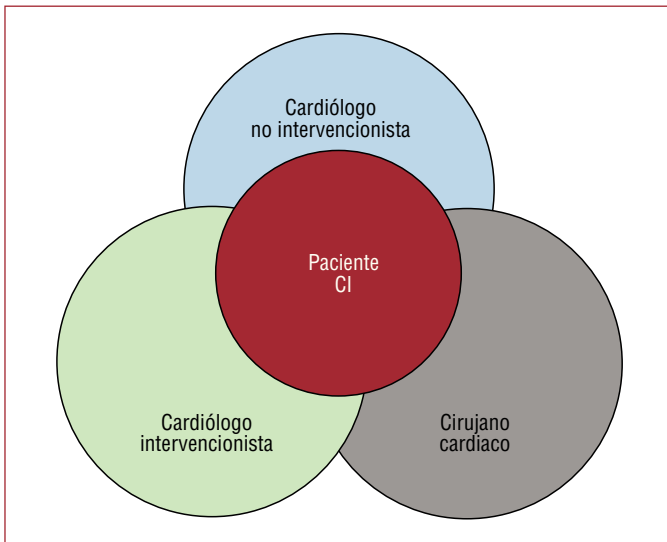
## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Al igual que en otras guías, especialmente las del síndrome coronario agudo (SCA), en las guías actuales se aconseja que debe establecerse el riesgo de la enfermedad y el riesgo de cada procedimiento para la toma de decisiones. Si bien es cierto que, a pesar de que nadie ha demostrado que el empleo de los diferentes *scores* ayude a obtener mejores resultados, resulta obvio que los riesgos de un procedimiento no pueden exceder los riesgos de una determinada situación clínica, lo cual no siempre se evalúa con suficiente rigor, ya que en ocasiones se realizan procedimientos no exentos de riesgo en enfermos de bajo riesgo. Por otra parte, permite un control de la calidad y facilita la comparación de los resultados entre diferentes centros y operadores. El principal inconveniente de la estrategia propuesta es que con ninguno de los *scores* recomendados por las GPC hay acuerdo sobre su utilidad tanto en la revascularización quirúrgica como en la percutánea.

## HEART TEAM O EQUIPO CARDIACO

Probablemente la aportación más innovadora de estas guías sea hacer gran hincapié en que, para seleccionar la mejor estrategia para los pacientes, es necesario constituir el denominado *Heart Team*, o equipo cardiaco, en cada centro (fig.). Este concepto surge básicamente por dos aspectos:

- En los ensayos clínicos aleatorizados realizados en la última década sobre las diferentes estrategias de revascularización, todos los pacientes incluidos fueron evaluados por cardiólogos intervencionistas y cirujanos, y la distribución aleatoria sólo pudo producirse en los casos en que ambos especialistas consideraron que ambas técnicas de revascularización podían ofrecer buenos resultados. Por lo tanto, la superioridad de una técnica sobre otra sólo se ha establecido en los ensayos donde ambas técnicas eran factibles y con elevadas posibilidades de éxito.
- El éxito de todos los procedimientos intervencionistas depende, en gran medida, de los resultados de quien realiza el procedimiento y



**Figura.** Esquema propuesto para el Heart Team, donde la parte central del proceso de decisión sobre la revascularización coronaria está en el deseo del paciente. Los cardiólogos clínicos, intervencionistas y cirujanos deben ofrecer al paciente la información sobre la experiencia de los resultados en su centro para que tome una decisión libre. CI: cardiopatía isquémica.

de los medios y la experiencia del equipo que lo va a realizar. Por lo tanto, los resultados de muchos ensayos clínicos de técnicas intervencionistas no son extrapolables a todos los centros ni a todos los operadores, por lo que debe existir un comité local para facilitar la toma de decisiones.

Este concepto también apareció después en las nuevas GPC estadounidenses, pero en estas sólo se considera necesario para situaciones especiales. En las guías europeas, el eje central es el paciente, y se reconoce que existe un número importante de situaciones en que pueden establecerse varias alternativas, todas ellas adecuadas. La decisión final debe tomarla el paciente cuando se le ofrece una información adecuada y libre de sesgos de todas las posibilidades. Si bien conceptualmente esta recomendación resulta atractiva, y probablemente sea el aspecto más novedoso de estas GPC, a nadie se le escapa que su aplicación en la práctica clínica resulta difícil, y habitualmente sólo se lleva a cabo durante sesiones clínicas con pacientes seleccionados para los que se ha planteado una revascularización quirúrgica. En muchos casos, la elección de ICP se realiza durante el mismo cateterismo diagnóstico, sin discutir la conveniencia y el tipo de revascularización de manera reglada. Este tipo de práctica clínica no sería apropiado para los pacientes estables, para quienes se hace especial énfasis en la necesidad de tomar decisiones conjuntas y obtener la opinión del paciente después de un tiempo de meditación. Últimamente se han incrementado las sentencias en contra de profesionales que, según las GPC, han implantado *stents* en pacientes que no lo necesitaban<sup>16</sup>. Probablemente la única vía de aproximación al seguimiento de esta recomendación es establecer en cada centro, entre clínicos, hemodinamistas y cirujanos, unas pautas generales de actuación y reservar para la discusión por el Heart Team solamente situaciones previamente establecidas. Obtener el consentimiento informado de los procedimientos es una necesidad legal y ética. Idealmente, el consentimiento informado se debe obtener con un tiempo suficiente antes del procedimiento, y el paciente puede considerar plenamente las cuestiones de consentimiento informado y discutir en familia o con los profesionales, evitando cualquier coacción. El intervencionismo *ad-hoc* presenta problemas especiales. Cuando el consentimiento para el intervencionismo se obtiene antes del cateterismo diagnóstico, es imposible predecir los niveles de riesgo y las posibilidades terapéuticas. Es responsabilidad de los cardiólogos intervencionistas actuar en el mejor interés del paciente y favorecer las

circunstancias en que sea posible meditar la decisión colegiada. Las GPC definen las situaciones donde resulta adecuado el IPC *ad-hoc* (sin abandonar la sala de cateterismos), frente al procedimiento programado, cuando se realiza en otra sesión. Aunque el ICP *ad-hoc* puede resultar más cómodo para el paciente, se asocia a menos complicaciones vasculares y puede ser una buena opción para muchos pacientes, no lo es para todos, por lo que no se lo debe adoptar como estrategia sistemática, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria grave y compleja. Los protocolos hospitalarios diseñados por el equipo multidisciplinario deben definir criterios anatómicos específicos y subgrupos clínicos que permitan diferenciar entre los pacientes a los que se puede tratar *ad-hoc* y los que no. En general, la revascularización *ad-hoc* sobre el vaso «culpable» parece ser la más adecuada en el seno del SCA y puede ser más cuestionable en pacientes estables o sobre vasos distintos del causal en el seno del SCA. Los ensayos clínicos recientes, como el COURAGE<sup>17</sup> o el SYNTAX<sup>18</sup>, han generado cierta preocupación sobre el uso generalizado del ICP en muchos pacientes con enfermedad coronaria estable, cuando se ha demostrado que el ICP no mejora la supervivencia en comparación con el tratamiento médico óptimo. Para los pacientes con enfermedad coronaria más grave, el ICP tiene la misma supervivencia a 1 año que la cirugía, pero conlleva la necesidad de tratamiento antiagregante más prolongado y mayor frecuencia de repetición de procedimientos por recurrencia de síntomas. En algún estudio curioso, se ha observado que, cuando la angiografía se realiza en centros sin capacidad de realizar un procedimiento *ad-hoc*, la probabilidad de que los pacientes sean revascularizados mediante cirugía es muy superior a la de los centros con capacidad de realizar procedimientos *ad-hoc* y, además, tienen una mayor adherencia a las recomendaciones<sup>19</sup>. En el otro extremo están los pacientes que son revascularizados y realmente podrían haber sido tratados satisfactoriamente con tratamiento farmacológico<sup>20</sup>. Una pequeña pausa para meditar la decisión puede reducir el número de pacientes que eligen finalmente la revascularización, como se demostró en un pequeño ensayo clínico canadiense<sup>21</sup>. Además, una pausa permite la optimización del tratamiento médico, incluidos los antiagregantes plaquetarios y las estatinas previos al procedimiento.

## CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS SOBRE LA REVASCULARIZACIÓN

Al analizar estas guías, debemos recordar que tras su introducción, hace ya 35 años, el ICP ha sido la estrategia terapéutica más analizada a la luz de la evidencia generada por los ensayos clínicos aleatorizados<sup>10</sup>. A diferencia de las GPC estadounidenses<sup>11,12</sup>, en las guías europeas las recomendaciones sobre revascularización se realizan de manera general, y sólo en casos muy aislados se diferencia el beneficio esperable desde el punto de vista pronóstico del beneficio sintomático<sup>10</sup>. En general, y como ya se ha explicado, el Heart Team debe permitir realizar recomendaciones individualizadas basadas en la evidencia disponible y, en general, sopesar la mayor disponibilidad y la menor agresividad del ICP con respecto a la eficacia más duradera de la revascularización quirúrgica<sup>10</sup>. Las guías señalan que esta decisión multidisciplinaria no es necesaria para el tratamiento de las lesiones causales de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCA-EST)<sup>10</sup>. Además, como ya hemos mencionado, localmente el Heart Team debe generar protocolos institucionales que faciliten la toma de decisiones en la práctica clínica habitual de una forma dinámica y la adecuada realización de procedimientos de ICP *ad-hoc*<sup>10</sup>.

## La importancia de la presentación y de los aspectos clínicos

Los síntomas y la presentación clínica de los pacientes determinan las indicaciones de revascularización. Las actuales GPC repasan con intención didáctica la rentabilidad diagnóstica de las distintas pruebas no invasivas en la detección de isquemia y resaltan que, en situaciones especiales, la valoración invasiva —en la propia sala de hemodinámica— de la gravedad de las lesiones desde el punto de

vista anatómico y, sobre todo, funcional (reserva fraccional de flujo) (I-A), puede ayudar a definir mejor la necesidad de revascularización en pacientes con lesiones dudosas y en aquellos sin previa demostración objetiva de isquemia (I-A)<sup>10</sup>. Este concepto se repite en diferentes apartados de estas guías.

En pacientes estables con enfermedad coronaria no demasiado grave ni extensa, el grado de isquemia miocárdica puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas, ya que, si es limitada, se debe reconsiderar la posibilidad de optimizar el tratamiento médico asociado antes de proponer la revascularización<sup>10</sup>. En pacientes con cardiopatía isquémica estable o estabilizados tras un SCA, es importante analizar la gravedad y la extensión de la enfermedad coronaria para decidir entre la cirugía coronaria y el ICP<sup>18</sup>. Como luego veremos, el *score* SYNTAX ha adquirido un importante protagonismo en estos pacientes<sup>10</sup>.

En estas GPC se hace especial referencia a la importancia de la diabetes mellitus, y se propone que, en caso de duda, la presencia de este factor debe inclinar la balanza hacia la revascularización quirúrgica. Se cuestionan, sin embargo, algunas prácticas clásicamente recomendadas en diabéticos, como la necesidad de suspender la metformina antes del procedimiento (actualmente IIb-C), aunque se insiste en la necesidad de prehidratación y de una adecuada monitorización de la función renal tras el ICP.

En cuanto a la prevención de la nefropatía por contraste, las GPC resaltan la importancia (I-A) de un tratamiento médico óptimo (estatinas, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]) y de la prehidratación con suero salino isotónico, comenzando 12 h antes del procedimiento y manteniéndola hasta 24 h tras la intervención. Sin embargo, la progresiva información sobre la falta de utilidad de la N-acetilcisteína o del bicarbonato sódico hace que estos tratamientos preventivos obtengan actualmente sólo una recomendación IIb-A.

Las GPC también discuten nuevos aspectos sobre la revascularización en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y en pacientes con enfermedad carotídea o vascular asociada. Aunque se explican los resultados del estudio STICH (negativo en su objetivo primario)<sup>22,23</sup>, se señala que, en los pacientes con disfunción ventricular grave (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ) cuya clínica fundamental es la insuficiencia cardíaca y que tienen miocardio viable, se debe considerar la posibilidad de revascularización, bien quirúrgica (IIa-B) o por ICP (IIb-C)<sup>10</sup>. También es interesante que estas GPC analicen en profundidad la evidencia existente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con revascularizaciones previas fallidas, tras ICP o cirugía, que frecuentemente vemos en la práctica clínica diaria.

Por otro lado, las guías hacen hincapié en los beneficios de una estrategia invasiva en los pacientes con SCA, especialmente en aquellos con datos clínicos de mayor riesgo<sup>10</sup>. En el contexto del SCA con elevación persistente del segmento ST (SCACEST), estas GPC proponen un interesante algoritmo terapéutico que resalta la importancia de que los servicios médicos de emergencia trasladen al paciente directamente a un centro hospitalario con programa de angioplastia primaria. En este algoritmo, la fibrinólisis quedaría relegada exclusivamente a pacientes que acuden por sus propios medios a un centro sin capacidad para angioplastia primaria, siempre y cuando el traslado a un centro con esta posibilidad conlleve un retraso hasta la intervención  $> 2$  h<sup>10</sup>. Además, el algoritmo también propone que todos los pacientes a los que se somete a fibrinólisis se trasladen posteriormente a la unidad coronaria de un centro con disponibilidad de angioplastia. En esta unidad se procederá a una angioplastia de rescate en caso de trombolisis fallida o a una coronariografía (entre 3 y 24 h tras el primer contacto médico), con angioplastia diferida en su caso, en los pacientes con éxito de la trombolisis<sup>10</sup>. Durante la angioplastia primaria, estas GPC aconsejan la realización de una revascularización completa (de todas las lesiones críticas en arterias importantes, no sólo la causal) únicamente en pacientes en *shock* cardiogénico<sup>24</sup>. De forma similar, el uso de balón de contrapulsación intraaórtico sólo se recomienda en estos pacientes cuando haya deterioro hemodinámico<sup>10</sup>.

Finalmente, con respecto a ediciones anteriores, estas guías aumentan el grado de evidencia (IIa-A) sobre el beneficio de la aspiración manual del trombo intracoronario con catéteres dedicados en la lesión casual en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST<sup>10</sup>.

### Importancia de los escenarios anatómicos y selección de dispositivos

Una de las novedades introducidas por estas GPC es acoger, con rango de recomendación (IIa-B), la utilización de la puntuación (*score*) SYNTAX en el proceso de toma de decisiones<sup>10,18</sup>. Esta recomendación es más alta que la obtenida por otras escalas de riesgo más clásicas. Es preciso recordar, no obstante, que la puntuación SYNTAX se desarrolló específicamente para «cuantificar» la complejidad anatómica desde el punto de vista de la ICP. De hecho, esta puntuación se ha demostrado muy útil para predecir la evolución desfavorable (fundamentalmente por la necesidad de nueva revascularización) tras el ICP, mientras que su valor en el caso del paciente sometido a cirugía coronaria parece ser escaso y no está bien definido. Por eso, es fundamental recordar —de nuevo— la importancia de las variables clínicas (p. ej., edad, diabetes mellitus, etc.) en la toma clínica de decisiones para elegir entre ambas estrategias de revascularización. De hecho, muchos investigadores proponen la incorporación de variables clínicas a la puntuación SYNTAX o el desarrollo de modelos combinados que incluyan tanto los datos del SYNTAX como los del EuroSCORE<sup>25,26</sup>.

Aunque una simple puntuación anatómica difícilmente puede sustituir la valoración de un cardiólogo intervencionista experimentado de las posibles dificultades anatómicas y técnicas que pueden presentarse durante el ICP, estas guías enfatizan el valor adicional de utilizar sistemáticamente esta nueva herramienta diagnóstica para cuantificar la complejidad de la anatomía coronaria. Aunque pensamos que globalmente esta recomendación es positiva y obliga a revisar la anatomía coronaria de manera sistemática y rigurosa, desde el punto de vista práctico también debemos tener en cuenta algunas consideraciones. Por una parte, la reproducibilidad de la puntuación SYNTAX es relativamente limitada. Además, en la propia aplicación electrónica basada en la *web* que permite acceder a esta herramienta, se recuerda que no está diseñada para la toma de decisiones en pacientes individuales. Finalmente, hay que recordar que en la puntuación SYNTAX deben incluirse todas las lesiones con estenosis  $> 50\%$  en vasos  $> 1,5$  mm, incluso si se considera que su repercusión funcional podría no justificar una revascularización o cuando se decide no tratarlas. Precisamente, las lesiones en vasos pequeños y la presencia de bifurcaciones condicionan, en gran medida, la limitada concordancia interobservador de esta puntuación.

En la revascularización de pacientes con enfermedad coronaria grave (tres vasos o tronco coronario izquierdo), estas GPC conceden especial importancia al estudio SYNTAX<sup>18</sup>. Se resalta que en estos pacientes el estudio SYNTAX no logró demostrar la no inferioridad del ICP frente a la cirugía en su objetivo primario de valoración (variable combinada de muerte, infarto de miocardio, ictus y nueva revascularización) y que, por lo tanto, se debe interpretar con suma cautela los análisis adicionales de los resultados (incluidos los análisis de subgrupos)<sup>10,18</sup>. Sin embargo, la puntuación de SYNTAX entra ya «de lleno» en las tablas de las guías en los diferentes subgrupos. Así, un paciente con enfermedad de tres vasos con lesiones sencillas, con una puntuación SYNTAX  $\leq 22$  (tercil inferior), en el que sea razonable esperar obtener una adecuada revascularización funcional, tiene una recomendación I-A para cirugía y IIa-B para ICP.

Otro aspecto novedoso de estas GPC es que, por primera vez y de forma oficial, se «abre la puerta» al tratamiento con ICP de pacientes con tronco coronario izquierdo no protegido que sean buenos candidatos quirúrgicos<sup>10</sup>. En las previas GPC europeas y estadounidenses, la ICP no estaba recomendada (recomendación clase III) para pacientes que podían beneficiarse de la cirugía<sup>27</sup>. Las actuales GPC, sin embargo,

**Tabla 1**

Diferencias de recomendaciones en el tratamiento antitrombótico en el SCASEST de las guías de práctica clínica de revascularización de la ESC, el ACC y las guías sobre el manejo del SCASEST de la ESC

SCA		EMV estable			Estable con indicación de ICP <i>ad-hoc</i>	
	<i>Shock</i>	SCASEST	SCASEST	Otros SCA		
Necesidad de decisión multidisciplinaria	No	No	No para la lesión «culpable», sí para «no culpables»	Sí	Sí	Sí según protocolos predefinidos
Realización de la revascularización	Sin retraso	Sin retraso	Urgente: < 72 h	Urgente: con restricciones de tiempo	Electiva: sin restricciones de tiempo	Electiva: sin restricciones de tiempo
Procedimiento	Proceder según evidencia/disponibilidad	Proceder según evidencia/disponibilidad	Proceder según evidencia/disponibilidad. Las lesiones «no culpables», según el protocolo del centro	Proceder según evidencia/disponibilidad. Las lesiones «no culpables», según el protocolo del centro	Planificar la intervención requerida con tiempo suficiente para realizar pruebas diagnósticas antes de la intervención	Proceder según el protocolo del <i>Heart Team</i> del centro

ACC: American College of Cardiology; EMV: enfermedad multivasa; ESC: European Society of Cardiology; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

Adaptado de Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology et al<sup>10</sup>.

interpretan que ya disponemos de suficiente información para aceptar que la ICP es una alternativa eficaz (IIa-B) para pacientes con troncos coronarios no protegidos, siempre y cuando la anatomía sea favorable (definida como lesión ostial o en cuerpo de tronco aislada o asociada a enfermedad de otro único vaso)<sup>10</sup>. Es curioso, sin embargo, que la recomendación de cirugía para los pacientes con enfermedad de tronco de cualquier tipo siga considerándose en estas guías como I-A. Cuando se revisa críticamente la información existente proveniente de estudios muy clásicos, se aprecia que, en realidad, el grado de evidencia tipo A no existe para esta recomendación<sup>27-29</sup>. De hecho, este problema ya se ha detectado por las nuevas GPC estadounidenses<sup>11,12</sup>, en las que el tratamiento quirúrgico del tronco coronario izquierdo pierde el grado de evidencia A para pasar a un grado B. Además, en este contexto anatómico, las actuales GPC europeas recogen (IIb-C) el posible uso de guía con ecografía intravascular para la toma de decisiones y así optimizar los resultados de la implantación de *stents* en las lesiones del tronco coronario izquierdo<sup>30-32</sup>.

Desde el punto de vista de los dispositivos, estas GPC apoyan claramente el uso de *stents* farmacoactivos (STF). Esto concuerda con la creciente utilización de estos nuevos *stents* en nuestro país<sup>33</sup>. Literalmente se menciona «... los STF con eficacia probada deberán ser considerados como el tratamiento de primera elección en prácticamente la totalidad de los posibles escenarios clínicos y anatómicos, excepto cuando exista una preocupación sobre el adecuado mantenimiento de una doble antiagregación prolongada o cuando esta terapia esté contraindicada». Sin embargo, también se resalta la evidencia limitada que apoya la utilización de STF en caso de infarto agudo de miocardio y en pacientes con puentes de safena degenerados<sup>10</sup>.

Se discute el reto que representan las bifurcaciones, donde se aconseja utilizar STF y la clasificación de Medina<sup>34</sup>, y se recomienda realizar técnicas sencillas (*stent* provisional) evitando, siempre que sea posible, técnicas complejas (doble *stent*). Incluso se indica confirmar la repercusión funcional de las ramas cubiertas por un *stent* antes de proceder a su tratamiento<sup>10</sup>.

En cuanto a las oclusiones totales, se insiste en la importancia de demostrar la presencia de angina o isquemia en el territorio afecto, así como en que los resultados en estas lesiones están fuertemente ligados a la experiencia del operador. Existen técnicas especiales (vía retrograda) y nuevos avances tecnológicos especialmente diseñados para el tratamiento de las oclusiones crónicas que ayudan a mejorar la tasa de éxito del procedimiento, pero se recuerda también el riesgo de altas dosis de radiación.

En los puentes de safena se recuerda la falta de evidencia sobre la superioridad de STF y se recomienda el uso de sistemas de protección distal (I-B) para prevenir las consecuencias de la embolización de material friable (IIb-B para los sistemas de protección proximal). Los *stents* con efecto «malla» para la prevención de fenómenos embólicos en safenas tan sólo reciben una recomendación IIb-B. Para las lesiones no dilatadas por calcificación grave, se recomienda (I-C) la utilización de aterectomía rotacional. El abciximab (IIa-B) y el nitroprusiato o la adenosina (ambos IIb-C) se recomiendan para el tratamiento de pacientes en que no se restablece el flujo miocárdico (fenómeno de *no-reflow*).

En estas guías se resalta por primera vez el posible beneficio de utilizar balones liberadores de fármacos y se resalta su utilidad (IIa-B) en el tratamiento de reestenosis de *stents* convencionales<sup>10</sup>. En este contexto, también se apunta el posible beneficio (IIb-C) de los balones de corte o similares (*scoring*) para evitar fenómenos de deslizamiento, con el consiguiente traumatismo de los segmentos adyacentes a la reestenosis en el *stent*.

Desde un punto de vista algo más técnico, quizá se eche de menos una mención específica a las implicaciones derivadas de la elección de la vía de acceso vascular (radial o femoral) y sobre el empleo de dispositivos de cierre vascular<sup>10</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ASOCIADO A LA REVASCULARIZACIÓN

Uno de los aspectos más criticados en las GPC sobre la revascularización coronaria es que intentan ir más allá de la revascularización en un documento específicamente orientado a los procedimientos. En las GPC, por ejemplo, se incluyen recomendaciones sobre las estrategias para el diagnóstico o sobre el tratamiento farmacológico asociado a la revascularización y prevención secundaria. Los detractores de este planteamiento argumentan que un documento excesivamente extenso puede considerarse demasiado ambicioso e imposible de abarcar en su complejidad, lo que puede generar múltiples conflictos con muchas de las otras guías publicadas previamente.

Entre los elementos más controvertidos están las recomendaciones del tratamiento antitrombótico asociado a la revascularización. Estas recomendaciones chocan con las de la ESC sobre el manejo del SCASEST, publicadas solamente un año después<sup>35</sup>, y con las GPC estadounidenses<sup>36</sup>. Las diferencias entre ellas son difíciles de explicar, especialmente si se tiene en cuenta que entre las tres guías no



**Tabla 2**

Tratamiento antitrombótico recomendado por las diferentes guías de práctica clínica sobre la revascularización en el SCASEST

	ESC revascularización		ESC SCASEST		ACC/AHA SCASEST	
	Clase	Evidencia	Clase	Evidencia	Clase	Evidencia
<i>Antiagregantes orales</i>						
Aspirina	I	C	I	A	I	A
Clopidogrel	I	B	I <sup>a</sup>	A	I	B
Prasugrel	IIa	B	I	B	I	B
Ticagrelor	I	B	I	B	—	—
<i>Anti-GPIIb/IIIa preangiográficos</i>						
Abciximab	III	B	III	A	IIa	B
Eptifibatida	III	B	III	A	IIa	B
Tirofiban	III	B	III	A	IIa	B
<i>Anticoagulantes</i>						
Heparina	I	C	I <sup>b</sup>	A	I	A
Bivalirudina	I	B	I	B	I	B
Enoxaparina	IIa	B	I <sup>c</sup>	A	I	A
Fondaparinux	I	B	I	A	I	B

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; Anti-GPIIb/IIIa: antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa; ESC: European Society of Cardiology; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

<sup>a</sup>Sólo cuando no se dispone de prasugrel o ticagrelor.

<sup>b</sup>Sólo cuando no se dispone de fondaparinux o enoxaparina.

<sup>c</sup>Sólo cuando no se dispone de fondaparinux.

ha habido ningún nuevo ensayo clínico que ofrezca información que justifique muchas de las diferencias. Resulta indudable que desde la publicación de las guías de intervencionismo de 2005<sup>14</sup>, SCACEST de 2008<sup>37</sup> y SCASEST de 2007<sup>38</sup>, se han publicado numerosos ensayos clínicos que han aportado información relevante, perfilando mejor el régimen antitrombótico asociado especialmente a la revascularización percutánea. Estos ensayos han estudiado el empleo de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (ACUITY<sup>39</sup>, EARLY-ACS<sup>40</sup>), anticoagulación (ACUITY<sup>39</sup> y HORIZONS<sup>41</sup>) o nuevos antiagregantes plaquetarios orales (TRITON-TIMI 38<sup>42</sup>, PLATO<sup>43</sup> y CURRENT-OASIS 7<sup>44</sup>). Parecía necesaria cierta actualización sobre estos aspectos después de la publicación de ensayos clínicos de gran relevancia. Las principales diferencias en el manejo del tratamiento antitrombótico asociado a la revascularización son las referentes al SCASEST (tabla 2). Se han destacado estas diferencias, pero no se ha tenido en cuenta que la principal aportación es el manejo antitrombótico en la angina estable sometida a revascularización y en las diversas formas de SCA, donde las recomendaciones existentes se habían quedado desfasadas tras los nuevos ensayos de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Indudablemente, las GPC de manejo del SCASEST<sup>35</sup> resultan más adecuadas para su seguimiento en esta situación que las guías de revascularización, ya que, aunque no hubo nuevos estudios, se han conocido más análisis de los estudios existentes y se contemplan muchas más situaciones particulares que el planteamiento general recomendado en las guías de revascularización no advierte. La diferencia más llamativa es la del grado de recomendación del clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor, especialmente cuando este no estaba disponible en ninguno de los mercados cuando se elaboraron las GPC. Es necesario tener en cuenta que las GPC sobre revascularización sólo hacen una recomendación general y las demás se centran en cada uno de los escenarios concretos, por lo que tienen mayor validez.

Las medidas de prevención secundaria, si bien se podrían haber omitido, ya que no hacen ninguna aportación novedosa sobre las guías de prevención<sup>45</sup>, probablemente deben considerarse un recor-

datorio sobre unas medidas también imprescindibles asociadas a la revascularización. Este recordatorio, posiblemente sea más necesario en los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica.

## POSIBLES MEJORAS

Un aspecto que convendría considerar en el futuro es que se debe reducir al mínimo las recomendaciones de clase II (evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento) y las recomendaciones basadas exclusivamente en el consenso de los autores (nivel de evidencia C), ya que son las más influidas por la composición del comité de redacción y en las que hay mayor divergencia entre las diferentes versiones. Deben centrarse en las recomendaciones de clase I (evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo) o una recomendación clase III (evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial), con un nivel de evidencia A (datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis). Otro aspecto importante es evitar documentos excesivamente extensos y fomentar los estudios que avalen que el seguimiento de determinada GPC conlleva mejores resultados. En las presentes GPC, de las 287 recomendaciones, sólo 144 son de clase I y 45 son de clase III, mientras que el nivel de evidencia en que se sustentan es de nivel A sólo en 76, y 79 son de nivel C.

En conclusión, las GPC de la ESC sobre revascularización aportan nuevos enfoques a la revascularización, especialmente en el caso del enfermo estable, centrado en la decisión del *Heart Team* y el paciente. Las principales críticas se centran en un gran número de recomendaciones insuficientemente sustentadas por la evidencia científica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Field MJ, Lohr KN, Institute of Medicine (U.S.). Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines., United States. Dept. of Health and Human Services. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318:527-30.
- Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-22.
- Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *BMJ*. 1998;317:427-8.
- Cluzeau FA, Littlejohns P, Grimshaw JM, Feder G, Moran SE. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care*. 1999;11:21-8.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA*. 1999;281:1900-5.
- Petrie JC, Grimshaw JM, Bryson A. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Initiative: getting validated guidelines into local practice. *Health Bull (Edinb)*. 1995;53:345-8.
- Shiffman RN, Karras BT, Agrawal A, Chen R, Marengo L, Nath S. GEM: a proposal for a more comprehensive guideline document model using XML. *J Am Med Inform Assoc*. 2000;7:488-98.
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:18-23.
- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-651.
- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:e652-735.
- Institute of Medicine (U.S.). Committee on Clinical Practice Guidelines. Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington: National Academy Press; 1992.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
- Nauta ST, Gaspersz M, Deckers JW. The new European Society of Cardiology guidelines on myocardial revascularisation: an appraisal. *Heart*. 2012;98:11-4.
- United States Attorney's Office for the District of Maryland. Salisbury cardiologist convicted of implanting unnecessary cardiac stents [nota de prensa]. 26 de julio de 2011 [citado 18 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.justice.gov/usao/md/PublicAffairs/index.html>
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
- Hannan EL, Racz MJ, Gold J, Cozzens K, Stamato NJ, Powell T, et al. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation*. 2010;121:267-75.
- Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J, Visintainer P, Joelson J, Kleppel R, et al. Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:307-13.
- Morgan MW, Deber RB, Llewellyn-Thomas HA, Gladstone P, Cusimano RJ, O'Rourke K, et al. Randomized, controlled trial of an interactive videodisc decision aid for patients with ischemic heart disease. *J Gen Intern Med*. 2000;15:685-93.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.
- Alfonso F. Multivessel intervention during primary angioplasty: too greedy? *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:32-4.
- Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:287-97.
- Capodanno D, Miano M, Cincotta G, Caggegi A, Ruperto C, Bucalo R, et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2010;159:103-9.
- Alfonso F. Left main coronary artery stenting: crossing the Rubicon. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1769-72.
- Alfonso F. Surgery for left main coronary artery stenoses: don't take it for granted! *Eur Heart J*. 2011 [e-letter] [citado 18 Feb 2012]. Disponible en: [http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/20/2501/reply#ehj\\_el\\_742?sid=1b5894c0-e727-445b-9b26-0af83f904ca8](http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/20/2501/reply#ehj_el_742?sid=1b5894c0-e727-445b-9b26-0af83f904ca8)
- Alfonso F, Dutary J, Hernandez R. Stents versus CABG for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;365:181.
- De la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, et al. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:351-8.
- Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:167-77.
- Alfonso F, Dutary J, Zakhem B. Letter by Alfonso et al regarding article, "Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis". *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:e3.
- Diaz JF, De la Torre JM, Sabate M, Goicolea J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XX Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2010). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1012-22.
- Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:183.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:e426-579.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
- Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
- Stone GW, Witzentichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
- CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930-42.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.