

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 71

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. ¿Por qué debemos ser intervencionistas?

Derechos reservados, Copyright

© Propiedad del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. ¿Por qué debemos ser intervencionistas?

Héctor Luciardi,* Juan Muntaner,* Sofía Berman,* Fernando de la Serna,**
Costantino Costantini***

Resumen

La incidencia de angina inestable e infarto sin onda Q ha crecido dramáticamente. El riesgo de muerte e infarto es alto en las 6 a 8 primeras semanas de admisión. Debe realizarse precozmente la estratificación de riesgo en los portadores de síndromes coronarios agudos.

Los estudios VANQWISH y TIMI-III B sugirieron que la mayoría de los pacientes no se benefician con el manejo invasivo precoz de rutina. En el estudio FRISC II, la frecuencia de muerte e infarto a 6 meses fue del 9.4% con estrategia invasiva vs 12.1% con estrategia conservadora. La superioridad de la estrategia invasiva, reportada previamente, fue confirmada por el estudio TACTICS-TIMI 18. El punto final primario combinado, a 6 meses, se redujo significativamente en el grupo invasivo: 15.9% vs 19.4% con la estrategia conservadora. A mayor riesgo del paciente, mayor fue el beneficio de la estrategia invasiva precoz.

Aún no sabemos si hemos alcanzado el límite en términos de mejorar la evolución clínica de los síndromes coronarios agudos con las estrategias disponibles, lo que sí sabemos es que al alta hospitalaria necesitan ser tratados agresivamente, para controlar los factores de riesgo cardiovascular y neutralizar la placa ateroesclerótica vulnerable.

Summary

ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST ELEVATION

The incidence of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction has increased dramatically. Risk of death and infarction is greatest in the first 6-8 weeks after admission. Risk stratification should be performed in patients with acute coronary syndromes at the earliest opportunity.

The VANQWISH trial and TIMI-III B suggested that most patients do not benefit from routine, early invasive management. In the FRISC II trial, the rates of death/myocardial infarction at 6 months were 9.4% in patients treated with an early invasive strategy vs 12.1% with a more conservative approach. The previously reported superiority of the invasive strategy was also confirmed by the TACTICS-TIMI 18. The trial's primary composite end point at 6 months was significantly reduced in the invasive group: 15.9% vs 19.4% of the conservative group. The early invasive strategy was more beneficial the higher the patient's risk.

We do not know whether we have reached the limits in terms of improving outcome with available strategies. What we do know is that all patients discharged following an acute coronary syndromes need to be treated aggressively in order to neutralize vulnerable atherosclerotic plaques and to manage cardiovascular risk factors.

(Arch Cardiol Mex 2001; 71: 295-305)

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Estratificación del riesgo. Estrategias de tratamiento.

Key words: Acute coronary syndromes. Risk stratification. Treatment strategies.

* Docentes autorizados del Curso Superior de Médico Cardiólogo. UNT.

** Director del Curso Superior de Médico Cardiólogo. UNT.

*** Director de Hemodinamia. Clínica Privada. Curitiba, Brasil.

Correspondencia:

Héctor Luciardi. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán (UNT), Argentina 2001. Chile 372 (4000) Tucumán. República Argentina. hectorlucas@sinectis.com.ar

Recepción: 29 de junio de 2001

Aceptado: 5 de septiembre de 2001

La angina inestable (AI), el infarto no-Q (IAM no-Q), y el infarto Q (IAM-Q) constituyen colectivamente los síndromes coronarios agudos (SCA).^{1,2} Todos están patogénicamente relacionados, pero cada uno representaría diferentes estadios de la ruptura de placa y la trombosis coronaria.³

La incidencia de AI y de IAM no-Q se ha incrementado dramáticamente en Europa y los Estados Unidos. Aun con una terapéutica optimizada, la evolución sigue siendo pobre y la frecuencia combinada de infarto no fatal, reinfarto y muerte es cercana al 10% a los 30 días.

La AI y el IAM no-Q son generalmente considerados en conjunto por su similar fisiopatología, porque usualmente no pueden ser diferenciados en la evaluación inicial del paciente, y porque a menudo, aunque no siempre, son indistinguibles desde el punto de vista angiográfico.⁴

El IAM no-Q es un grupo heterogéneo de síndromes clínicos, tradicionalmente considerado en el espectro de la enfermedad arterial coronaria, entre la AI por un lado y el IAM-Q por el otro. La presentación clínica y la historia natural del IAM no-Q está afectada por la cambiante terminología introducida en los últimos 15 años, así algunos autores subdividieron al IAM de acuerdo con su presentación ECG inicial en con elevación o depresión del segmento ST.⁵

En la década comprendida entre los años 1970 y 1980, se enfatizó en la baja mortalidad intrahospitalaria, y la alta incidencia subsecuente de reinfarto y mortalidad tardía del IAM no-Q, comparado con el IAM-Q. Esto reflejaría la presencia de enfermedad de múltiples vasos y el desarrollo parcial de circulación colateral, que limitaría el área potencial de necrosis miocárdica, pero que simultáneamente proveería el sustrato para la isquemia recurrente o el infarto.⁵ Habría inicialmente una baja incidencia de oclusión total por trombo, 20-40% en infarto no-Q y 10-20% en AI, con subsecuente progresión a la oclusión total.³

En 1988 el Comité de Infarto del American College of Cardiology y del American Heart Association agruparon al IAM no-Q con la AI, asociación ampliamente aceptada, en términos de manejo y pronóstico.⁶ El reporte de la Task Force de 1988 definió al IAM no-Q con indicación definida (clase I) de angiografía coronaria. En 1996, la guía para el manejo de los pacientes con IAM consideró que los estudios invasivos siguiendo al infarto sin onda Q, no estaban justificados por la evidencia (clase IIb).⁷ La caracteri-

zación del IAM no-Q emerge entonces como un objetivo mayor tanto en términos teóricos como prácticos.

Diversos estudios mostraron que los indicadores pronósticos de eventos clínicos futuros incluyen: hallazgos electrocardiográficos (depresión del ST), modalidad de presentación clínica (Clase III o C de Braunwald), marcadores bioquímicos (troponina I o T elevadas), hallazgos ecocardiográficos (compromiso de pared anterior, función ventricular disminuida), angiográficos (lesiones complejas, trombos); y los tests no invasivos positivos pre alta.³

Para Gersh et al.,⁵ la piedra angular del manejo de los SCA es la estratificación del riesgo. En este sentido existe acuerdo en realizar la angiografía coronaria con vistas a la revascularización miocárdica en el paciente de "alto riesgo".

Se ha desarrollado en los últimos 10 años, una postura crecientemente invasiva, en el manejo del IAM no-Q, a partir de la creencia de su peor pronóstico a largo plazo en relación al IAM-Q. Aunque esto parece ser cierto para algunos subgrupos de infarto no-Q, es evidente que estamos tratando con un grupo heterogéneo de síndromes clínicos, y las estrategias terapéuticas deberían basarse sobre la clara comprensión de la historia natural y de las implicancias fisiopatológicas de cada uno de estos subgrupos.⁵

Los estudios⁸⁻¹⁶ que compararon la historia post-infarto del IAM-Q y el no-Q mostraron que el curso de ambos es esencialmente idéntico, y no habría diferencia en la incidencia de eventos agudos en el seguimiento al año. Ninguno de estos estudios validó el concepto de que el IAM no-Q es una entidad "inestable"; a la vez que los estudios que sostienen el carácter "inestable" del IAM no-Q adolecen de errores metodológicos que cuestionarían sus hallazgos,¹⁷ apreciaciones trascendentales que modificarían criterios y pautas de conducta.

A pesar de los recientes avances en el manejo terapéutico de los pacientes con SCA, la frecuencia de muerte y reinfarto permanece aún bastante alta, por lo que se ha valorado la conveniencia de angiografía coronaria temprana con el objetivo de la revascularización miocárdica precoz.⁵ Actualmente es motivo de controversia si debe realizarse coronariografía de rutina en el IAM no-Q, y también es motivo de debate el momento oportuno de su realización. El convencimiento de que los pacientes con AI o con IAM no-Q tienen cantidades significativas de miocardio en

riesgo, ha guiado a algunos cardiólogos a la evaluación angiográfica temprana. Otros han adoptado una estrategia más conservadora, indicando angiografía solamente ante la presencia de isquemia significativa en los tests de esfuerzo no invasivos.³

Lotan,¹⁸ en un estudio retrospectivo, sugirió beneficio con la estrategia invasiva en el manejo de los SCA, comparándola con la estrategia conservadora. Sin embargo, el estudio de Ghazzal,¹⁹ también retrospectivo, encontró diferencia no significativa en la sobrevida a 1 y 5 años, entre los grupos tratados conservadora o invasivamente.

A pesar de los datos aportados por los estudios randomizados iniciales, que comparaban el tratamiento médico con el intervencionista en los SCA, la información disponible aportaba poca ayuda para elegir entre la terapéutica invasiva temprana y la conservadora.^{18,19}

El TIMI-IIIB (Thrombolysis in Myocardial Ischemia) comparó dos modalidades de estrategias terapéuticas, en 1743 pacientes con angina inestable e infarto no-Q.²⁰ La primera, una modalidad “agresiva–invasiva” con revascularización coronaria, basada en su anatomía. La segunda una estrategia “conservadora” en la que la angiografía coronaria se solicitaba en presencia de síntomas recurrentes o tests positivos con apremio farmacológico o físico. Este estudio también evaluó, en su diseño factorial, la utilidad del activador tisular del plasminógeno (tPA) en el manejo de la AI e infarto no-Q, evidenciando ausencia de beneficio clínico cuando se agregó tPA a la terapia con heparina, aspirina, betabloqueantes y nitritos.

El estudio TIMI-IIIB mostró que los puntos finales “duros” del estudio: muerte, infarto no fatal, y/o test de esfuerzo positivo a las 6 semanas del evento agudo, ocurrieron con similar frecuencia: 18.1% con estrategia conservadora vs. 16.2% con estrategia invasiva, $p = NS$, en los subgrupos definidos prospectivamente.²⁰

Es de interés señalar que cuando los pacientes fueron estratificados en grupos etáreos, en los > de 65 años la diferencia del punto final compuesto sí fue significativa: 7.9% en el brazo invasivo vs 14.8% en el grupo conservador, con $p = 0.02$.²⁰

Si bien existió diferencia en el momento en el que el procedimiento angiográfico y de revascularización se llevó a cabo, como era de esperar, más tempranamente en el brazo invasivo de estudio, la frecuencia de revascularización coronaria al año fue similar en ambos grupos,⁵ con

una gran proporción de pacientes -64%- que asignados a tratamiento médico “conservador”, tuvieron un “cross over” al tratamiento invasivo, por la presencia de isquemia durante el seguimiento.

Es también de interés la mayor incidencia de muerte e infarto, a los 42 días y al año, en los pacientes con infarto no-Q respecto a los pacientes con angina inestable. Aunque este estudio no fue específicamente diseñado para este análisis, y las diferencias no fueron estadísticamente significativas, hubo una clara tendencia de beneficio con la modalidad invasiva en los pacientes comprendidos en el subgrupo de infarto no-Q, y no en el grupo de angina inestable.⁵

En conclusión el estudio TIMI IIIB demostró que ambas estrategias son aceptables, sin diferencias significativas en el punto final combinado a 6 semanas²⁰ y al año.²¹ Sin embargo la recurrencia de angina fue más común en el grupo asignado a tratamiento conservador. Este estudio también demostró que la frecuencia de complicaciones fue mayor con trombólisis seguida de angioplastía precoz, que con terapia conservadora únicamente.

El estudio VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital) comparó aleatoriamente, en 920 pacientes con infarto no-Q, el manejo invasivo con el manejo conservador, definido este último como terapia médica y tests no invasivos, con manejo invasivo subsecuente ante la presencia de isquemia espontánea o inducible dentro de las 72 hs. del inicio del infarto no-Q.²²

La conclusión del estudio VANQWISH fue que la mayoría de los pacientes con infarto sin onda Q no se beneficiaron con el manejo invasivo, precoz de rutina (angiografía coronaria y revascularización). La estrategia agresiva “invasiva” estuvo asociada con incremento de la mortalidad durante la hospitalización (8% vs 3%), al mes y al año (24.5% vs 18.5%). La exclusión, en el análisis, de los 115 pacientes que recibieron terapia trombolítica precoz, no modificó los hallazgos globales del estudio. De acuerdo a estos resultados, una aproximación conservadora, inicialmente guiada por la presencia de isquemia, es segura y efectiva.²²

Es llamativo que de los 2738 pacientes con infarto no-Q, confirmados con determinaciones enzimáticas durante el muestreo, sólo 920 (34%) fueron aleatoriamente asignados a los grupos de tratamiento, 247 (9%) fueron excluidos por el alto riesgo de complicaciones isquémicas durante

las primeras 48 horas desde el inicio del infarto, y no se hace referencia al 57% restante de la muestra, su destino y al porqué de su no inclusión en los grupos de tratamiento.

La mortalidad total fue significativamente menor durante el primer año de seguimiento del IAM no-Q, sin embargo las curvas de mortalidad para cada una de las estrategias tendieron a converger al final del período de seguimiento (23 meses), un patrón que podría indicarnos la pérdida del beneficio inicial.²²

Sólo el 44% de los pacientes asignados al manejo invasivo fueron a procedimientos de revascularización, y la evolución fue especialmente pobre para los no revascularizados, con una mortalidad del 24% al año. La mayoría de las muertes, entre quienes fueron a procedimientos de revascularización, fueron por complicaciones del tratamiento quirúrgico.

Como el análisis fue hecho sobre las bases de “intención de tratar”, los resultados del grupo de manejo invasivo, fueron afectados por la pobre evolución de aquellos pacientes que en este grupo no fueron sometidos a procedimientos de revascularización, para quienes el único procedimiento invasivo fue la angiografía coronaria.²³ Considerando la baja presentación de eventos cardíacos entre los pacientes tratados con manejo conservador, es poco probable que intervenciones más agresivas hubieran resultado en una diferente evolución de este tipo de infarto. El muy bajo porcentaje de mujeres enroladas (< 3%) limita la generalización de los hallazgos a las mujeres. También merece destacarse que durante la realización del estudio todavía no se disponía ampliamente de los antagonistas de los receptores de las GP IIb-IIIa.²²

Para el análisis de los hallazgos del estudio VANQWISH, son relevantes los resultados del TIMI-IIIB,²⁰ y del DANAMI (DANish trial in Acute Myocardial Infarction).²⁴ Este último estudio comparó la estrategia invasiva -PTCA o CABG- con la conservadora, en 1008 pacientes con isquemia inducible que recibieron tratamiento trombolítico para su primer infarto con supradesnivel del ST, y concluyó que el tratamiento invasivo conlleva una reducción en la incidencia de reinfarto, menor número de admisiones por AI, y menor prevalencia de angina estable, por lo cual este grupo de pacientes debería ser referido para angiografía coronaria y revascularización.²⁴

Según Lange,²⁵ a la luz de la evidencia presentada por los estudios clínicos randomizados de

grandes dimensiones,^{20,22} en pacientes con curso clínico no complicado; el tratamiento debería ser guiado por los hallazgos de estos estudios relevantes.

Los estudios comparativos TIMI,¹¹ TIMI III B^{20,21} y VANQWISH²² no mostraron un real contraste en la frecuencia de intervenciones entre los grupos de tratamiento.²⁶

Sin embargo, el registro OASIS que comparó la evolución de pacientes con angina inestable, según la modalidad de estrategia terapéutica adoptada, y el país de origen; demostró que no hubo diferencias significativas, pero sí una tendencia a menos readmisiones hospitalarias y angina refractaria en los países donde la angiografía precoz y la revascularización fueron rutina.²⁷

El estudio de Halon y col demostró que la sobrevida libre de eventos de pacientes con angina estable e inestable tratados con angioplastía transluminal coronaria, en promedio 8 días después del comienzo de los síntomas, es similar, sin incremento de la frecuencia de eventos recurrentes cardiovasculares.²⁸

El estudio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease) comparó, una estrategia invasiva precoz con una modalidad de tratamiento no invasiva, en 2457 portadores de enfermedad arterial coronaria inestable.²⁹ Después de 6 meses hubo una disminución del punto final combinado (muerte o infarto) del 12.1% en el grupo no-invasivo, comparado con el 9.4% en el grupo invasivo, ($p = 0.031$). Hubo una significativa disminución ($p = 0.045$) del infarto de miocardio sólo 10.1% vs 7.8%, y una disminución no significativa ($p = 0.10$) de la mortalidad 2.9% vs 1.9%.

Por primera vez, se ha demostrado un beneficio claro y significativo de la estrategia invasiva, y como era de esperar, este beneficio fue mayor en el grupo definido como de alto riesgo.²³

Los investigadores del FRISC II estudiaron la eficacia del tratamiento prolongado con dalteparin, en presencia de enfermedad arterial coronaria inestable manejados con una estrategia no invasiva, y demostraron que el dalteparin disminuye el riesgo de muerte, infarto de miocardio y revascularización, al menos durante el primer mes de tratamiento. Este efecto protector temprano puede ser utilizado para disminuir el riesgo de eventos en pacientes en espera de procedimientos invasivos.³⁰ Con la estrategia no invasiva, casi la mitad de la población necesitará un manejo invasivo y revascularización durante los 6 meses siguientes,

por lo cual la estrategia invasiva precoz debe ser la estrategia preferida para la mayoría de los pacientes con enfermedad arterial coronaria inestable.²⁹ La diferencia entre los resultados del estudio FRISC II, con estudios previos, podría explicarse por la medicación antianginosa y antitrombótica empleada, el momento de realización del procedimiento, la proporción de procedimientos en cada estrategia, la evolución tecnológica de los procedimientos, y la baja mortalidad (2%) asociada a la cirugía de revascularización miocárdica. Los resultados favorables de la estrategia invasiva estuvieron basados en un período inicial de estabilización, con la combinación de medicación antianginosa e intensa terapia antitrombótica (heparina de bajo peso molecular en fase aguda y betabloqueante y aspirina a largo plazo en la mayoría, y estatinas en la mitad de los pacientes), antes del procedimiento invasivo.²⁹

Aunque los estudios TIMI IIIB,²⁰ VANQWISH²² y FRISC II²⁹ mejoraron la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de los SCA, y su manejo; no reflejan la práctica corriente, porque el impacto que los stents coronarios y los inhibidores de las GP IIb/IIIa tuvieron como terapia adjunta en la estrategia invasiva, no se evaluó, al no ser incluidos en estos estudios. Los estudios PRISM PLUS,³¹ PRISM³² PURSUIT³³ y BENESTENT³⁴ evidenciaron que estas opciones terapéuticas mejoran la evolución clínica de los pacientes.

El estudio TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) fue diseñado para responder a la hipótesis primaria de que la estrategia invasiva precoz, en pacientes con AI e IAM no-Q tratados con tirofiban, heparina y aspirina, reduce la incidencia combinada de muerte, infarto y rehospitalización a los 6 meses, en relación a la terapia conservadora. También evaluó la hipótesis de la utilidad de la Troponina T e I para la estratificación de riesgo, y selección de la modalidad de estrategia óptima.³⁵ El punto final primario combinado (muerte, infarto no fatal y rehospitalización por síndrome coronario agudo) se redujo significativamente, del 19.4% con la estrategia conservadora, al 15.9% con la estrategia invasiva ($p = 0.025$). El beneficio de la estrategia invasiva precoz fue significativamente mayor en los pacientes con niveles de troponina T mayores a 0.01 ng/mL que en los pacientes con niveles iguales o menores a 0.01 ng/mL. En los pacientes con niveles de troponina T mayores que 0.01 ng/mL hubo una re-

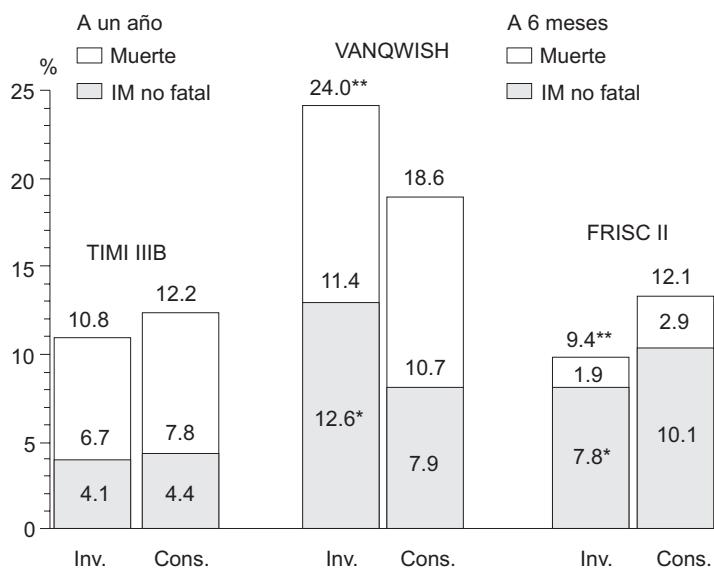
ducción relativa en el riesgo del punto final primario del 39% con el uso de la estrategia invasiva en relación a la estrategia conservadora ($p < 0.001$), mientras que los pacientes con niveles iguales o menores a 0.01 ng/mL mostraron similar evolución con ambas estrategias.³⁶

Cuando los pacientes fueron estratificados de acuerdo al score de riesgo TIMI, los de moderado y alto riesgo mostraron un beneficio significativo con el uso de la estrategia invasiva precoz, mientras que los pacientes de bajo riesgo presentaron similar evolución con ambas estrategias.³⁶

Para identificar la causa del efecto beneficioso de la estrategia invasiva precoz se analizó la evolución de los pacientes a quienes se realizó procedimientos de revascularización y la de aquellos que sólo recibieron terapia médica. Los beneficios de la estrategia invasiva precoz fueron aparentes a 30 días en quienes se practicó revascularización, mientras que los que sólo recibieron terapia médica presentaron similar evolución con ambas estrategias.³⁶

El estudio TACTICS-TIMI 18 demuestra que en los pacientes con AI e Infarto sin elevación del segmento ST, tratados con el inhibidor GP IIb/IIIa tirofiban, la estrategia invasiva precoz fue superior a la estrategia conservadora para reducir la incidencia de eventos cardíacos mayores a 30 días y a 6 meses.³⁶

El TIMI Risk Score³⁷ es un esquema simple de pronóstico, que utiliza las características clínicas que rutinariamente se obtienen durante la evaluación médica inicial, para categorizar el riesgo de muerte y de eventos isquémicos en los pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST, y aporta así datos para la toma de decisiones terapéuticas. En este score, las 7 variables predictoras de riesgo fueron: edad igual o mayor de 65 años, la presencia de por lo menos 3 factores de riesgo para enfermedad coronaria, estenosis coronaria previa igual o mayor al 50%, desviación del segmento ST en el ECG de ingreso, la ocurrencia de por lo menos 2 eventos anginosos en las 24 horas previas, el uso de aspirina en los últimos 7 días, y la elevación de los marcadores séricos cardíacos. La simple suma aritmética del número de variables, asignándole el valor “1” a la presencia del factor, y “0” a su ausencia, determina el grado de riesgo. Al analizar la variable “marcadores séricos cardíacos” no se valoraron datos cuantitativos, sino que el predictor fue utilizado como una variable dicotómica. Dada la conocida relación



Am J Cardiol 1998, 71:731-36
Lancet 1999, 354: 708-15

Figura 1.

cuantitativa entre la liberación de los marcadores cardiacos y el pronóstico, es posible que se pudiera mejorar la eficiencia del modelo, al incorporar la valoración cuantitativa de la liberación de los biomarcadores en la admisión del paciente. También otros marcadores, como la proteína C reactiva, podrían aportar información pronóstica adicional. La incorporación de estas mediciones, quizás mejoraría la valoración del riesgo, pero su costo podría ser la pérdida de simplicidad del modelo.³⁷

Utilizando la base de datos ($n = 7081$), de los estudios TIMI 11B y ESSENCE, el análisis de regresión logística multivariado demostró que el score de riesgo TIMI y el tratamiento (heparina no fraccionada vs enoxaparina) fueron predictores significativos de mortalidad, infarto de miocardio, o revascularización urgente en los 14 días posteriores a la randomización.³⁷

En el estudio TIMI 11B la frecuencia de eventos aumentó significativamente de acuerdo al incremento del score TIMI: 4.5% para los grados 0/1; 8.3% para el grado 2; 13.2% para el grado 3; 19.9% para el grado 4; 26.2% para el grado 5; y 40.9% para los grados 6/7. La pendiente de aumento en la frecuencia de eventos, con el incremento del número de los factores de riesgo, fue significativamente menor en los grupos enoxaparina, tanto en el estudio TIMI 11B como en el ESSENCE, con significativa interacción

entre el score de riesgo y el tratamiento. El beneficio de enoxaparina fue mayor, en los pacientes de más alto riesgo según el score TIMI. Debe enfatizarse esta contribución de la clasificación de riesgo TIMI, para identificar aquellos pacientes en quienes sería esperable obtener un beneficio particular con el uso de los nuevos regímenes antitrombóticos, como con enoxaparina.³⁷ El score de riesgo TIMI,³⁷ para angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST, fue diseñado para valorar el pronóstico del paciente al momento de su ingreso hospitalario. En realidad, la valoración del riesgo es un proceso continuo que debe integrar los datos presentes al ingreso del paciente con los que se obtienen durante la fase hospitalaria, como el monitoreo de los episodios de isquemia recurrente, el resultado de los tests invasivos y no invasivos, y la respuesta a las intervenciones terapéuticas iniciales.

El estudio **RITA-3** (Third Randomized Intervention Treatment of Angina Trial) compara el efecto de una estrategia conservadora inicial (terapia médica óptima) con el de una estrategia interventionista (cinecoronariografía temprana y angioplastía o cirugía de bypass, si estuviese indicado) en pacientes con AI e IAM no-Q. El antitrombótico de referencia es la enoxaparina en ambas ramas del estudio.³⁸

La importante revisión de Phibbs y col,¹⁷ desmisticifica la existencia de una evolución intrahospitalaria y alejada diferente de los IAM no-Q; cuestiona las razones para suponer que el infarto subendocárdico no genera ondas Q patológicas; muestra la infrecuencia de nuevas ondas Q en subsecuentes infartos, y plantea que muchos infartos de alto riesgo son agrupados como IAM no-Q con resultados confusos adicionales.

La flexibilidad de los resultados del estudio TIMI III B²⁰ sobre la estrategia a seguir, invasiva o conservadora, con diferencias no significativas en los resultados entre AI e Infarto no-Q, justifica plenamente la expresión “no puedes juzgar a un libro por su tapa”.⁵ Sumado a las limitaciones del estudio VANQWISH²² señalando la aproximación conservadora guiada por la presencia de isquemia, como segura y efectiva, y los resultados del estudio FRISC II²⁹ mostrando un claro beneficio a favor de la estrategia invasiva (Fig. 1), generaron debates sobre los beneficios potenciales de las modalidades terapéuticas a seguir. Los datos del estudio TACTICS-TIMI 18³⁶ indican que el uso de los inhibidores GP IIb/IIIa, combinado con una estrategia invasiva temprana reduce la inci-

dencia de eventos cardiovasculares mayores, lo que definiría la conducta intervencionista precoz en estos enfermos.

La heparina regular no fraccionada es una de las piedras fundamentales del tratamiento de los SCA, salvo contraindicaciones. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), sin las limitaciones de la heparina regular, pueden contribuir a la estabilización de la placa³⁶ y ser una alternativa atractiva y segura en el manejo de los SCA, como lo demostraron los estudios FRISC,³⁹ FRIC,⁴⁰ ESSENCE,⁴¹ TIMI 11B⁴² y FRISC II.³⁰

El agregado de las HBPM y los inhibidores de los receptores de las GP IIb-IIIa,⁴³ junto con el uso creciente de abciximab en asociación con intervenciones coronarias percutáneas y el empleo de stents, disminuirá la frecuencia de eventos relacionados con estas intervenciones en aproximadamente el 50%; por lo cual la disminución absoluta del 2.7% (22% relativa) del punto final combinado (muerte e infarto de miocardio) del estudio FRISC 2, es probablemente el beneficio mínimo obtenido por la estrategia invasiva.²⁹

Sobre la base de los resultados del estudio GUSTO-IIb,⁴⁴ existe un 9% de riesgo de muerte o infarto a 30 días en pacientes con angina inestable. Los resultados en conjunto de los estudios de angina inestable indican que el riesgo es del 12% por año. En el registro OASIS,²⁷ el riesgo de muerte o infarto en estos pacientes es del 10% a 6 meses, y la frecuencia de muerte, infarto, o angina refractaria del 22%.

Los datos combinados de los estudios OASIS-2,⁴⁵ GUSTO-IIb⁴⁴ y TIMI-9B⁴⁶ mostraron que la terapéutica antitrombótica con hirudin es superior a la heparina para disminuir la frecuencia de eventos (mortalidad cardiovascular e infarto) a 72 hs y 7 días. Aunque el efecto beneficioso con la terapéutica antitrombótica persiste más allá de los 7 días, estadísticamente el impacto se atenúa, como resultado de la persistencia de eventos. La reducción de riesgo del 20% que reveló el estudio OASIS-2 representó un beneficio categórico, sólo evidente en las primeras 72 horas y no más allá.⁴⁷ En los llamados estudios “4P” (PRISM,³² PRISM-PLUS,³¹ PARAGON⁴⁸ y PURSUIT³³) la relativa mejoría obtenida por los antagonistas de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa “super aspirinas” al lograr sólo una disminución absoluta del 1.6% sobre el placebo en infarto no fatal y muerte a 30 días, es contrastante con el impacto beneficioso alcanzado con abciximab en el manejo intervencionista de los SCA.⁴⁹⁻⁵¹

La experiencia reciente con el empleo de los antagonistas de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa orales no fue auspiciosa. El estudio OPUS TIMI-16, con orbofiban, fue suspendido por el incremento de la mortalidad a 30 días en uno de los dos grupos de tratamiento al compararlo con el grupo placebo.⁵² El estudio EXCITE,⁵³ con xemilofiban, comunicó resultados contradictorios y fue suspendido. Luego, el estudio SYMPHONY,⁵⁴ con sibrafiban, mostró una tendencia a mayor riesgo de eventos, y todos ellos un incremento en las complicaciones hemorrágicas.³⁸

En un subestudio del OASIS-Pilot Study⁵⁵ se observó una tendencia de evolución favorable en el grupo con warfarina y aspirina, con una intensidad moderada de anticoagulación (RIN 2-2,5), al compararlo con aspirina. Esta combinación puede ser terapia efectiva a largo plazo para prevenir eventos isquémicos recurrentes.

Estudios randomizados con tienopiridinas, en pacientes con enfermedad vascular, demostraron que las tienopiridinas, comparadas con aspirina, son efectivas para reducir la frecuencia de eventos vasculares. También mostraron efectividad asociadas a la aspirina, en pacientes a quienes se implanta stents intracoronarios. El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent ischaemic Events)⁵⁶ fue diseñado para determinar si el tratamiento agudo y a largo plazo con la combinación de clopidogrel y aspirina es superior a la administración solamente de aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos. En este estudio, clopidogrel redujo significativamente el riesgo del punto final primario combinado (muerte de causa cardiovascular, infarto no fatal y ACV); de 11.4% en el grupo placebo a 9.3% en el grupo clopidogrel (riesgo relativo clopidogrel vs placebo 0.80; p < 0.01).⁵⁷ El beneficio fue similar tanto en los primeros 30 días luego de la randomización, como entre los 30 días y el final del estudio, evidenciándose este beneficio ya en las primeras horas, documentándose la disminución del riesgo del punto final primario combinado a las 24 horas post randomización (1.4% en el grupo clopidogrel vs 2.1% en el grupo placebo, riesgo relativo a 0.66).⁵⁷ El uso de clopidogrel más aspirina se asoció a un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor en el grupo clopidogrel que en el grupo placebo (3.7% vs 2.7%, riesgo relativo 1.38; p = 0.001), pero sin aumento significativo del riesgo de sangrado de amenaza vital o ACV hemorrágico.

gico. Los beneficios de clopidogrel se observaron en un amplio rango de pacientes incluyendo los que recibieron y los que no recibieron procedimientos de revascularización. Este beneficio se observó, a diferencia de lo que sucedió con los antagonistas de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa, en los pacientes de bajo, mediano y alto riesgo para presentar eventos cardiovasculares.⁵⁷

En contraposición a las tienopiridinas, los antitrombínicos directos no lograron prolongar en el tiempo, de manera significativa, el beneficio obtenido en las primeras horas del manejo de los SCA sin supradesnivel del ST, planteándose distintas hipótesis para explicar esta ausencia de beneficio.⁵⁸

El estudio GUSTO IIb demostró que la mortalidad a 6 meses de los pacientes con AI e infarto sin supradesnivel del segmento ST fue mayor que la de los infartos con supradesnivel del ST que recibieron fibrinolíticos (8.9% vs 6.8%).⁵⁹ De acuerdo con esto sería aconsejable considerar una actitud terapéutica precoz, farmacológica e intervencionista, en el manejo de estos síndromes.⁵⁹

El estudio TACTICS-TIMI 18 concluyó que la estrategia de inhibición temprana de la GP IIb/IIIa con tirofiban, en combinación con una estrategia invasiva precoz, lleva a una excelente evolución. La combinación de ambos componentes de la estrategia habría sido necesaria para alcanzar estos beneficios, considerándose hoy el tratamiento de elección para la mayoría de pacientes con AI e infarto sin elevación del segmento ST.³⁶ En los estudios TIMI IIIB,²⁰ VANQWISH,²² MATE⁶⁰ Y FRISC II,²⁹ la frecuencia de infarto durante las primeras semanas fue mayor en el grupo que utilizó una estrategia invasiva, un hallazgo consistente con el aumento inicial de riesgo de eventos cardíacos asociado con la intervención coronaria. A pesar de que las guías del ACC/AHA⁶¹ para el manejo temprano del infarto agudo de miocardio recomendaban que los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST debían recibir cateterismo y revascularización cardíaca temprana para prevenir futuros eventos coronarios, los estudios fallaron en demostrar el beneficio de esta estrategia terapéuti-

ca. En contraste, una característica notable de los resultados del estudio TACTICS-TIMI 18,³⁶ fue que el tratamiento con tirofiban eliminó el aumento inicial de riesgo de infarto relacionado con el procedimiento, observado en el estudio FRISC-II,²⁹ con el empleo de una heparina de bajo peso molecular (dalteparin). La frecuencia significativamente menor de infarto detectada en el estudio TACTICS-TIMI 18 durante las primeras semanas, podría atribuirse a la protección aportada por los inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Actualmente se sugiere que el uso combinado precoz, de los antagonistas de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa con las técnicas de revascularización, sí previene la ocurrencia de eventos cardíacos mayores en estos pacientes. No todo se circunscribe al manejo del trombo, otros mecanismos también están involucrados en el mantenimiento de la capacidad trombótica de la placa,^{62,63} ya que los SCA resultan de una cascada de eventos fisiopatológicos (ateroesclerosis, inflamación, “placa activa”, trombosis, isquemia aguda, entrada de calcio) que culminan en la muerte celular, cuyo tratamiento aún debe optimizarse.

Mejorar las características del flujo a nivel de la estenosis mediante una actitud intervencionista precoz, y modificar la constitución de la placa misma, ayudará a cambiar la historia natural de los SCA.

La elevación de los niveles de troponina T o I al ingreso del paciente, ayudará a identificar a aquellos que más se beneficiarán con una terapia antitrombótica intensiva, que incluya a las heparinas de bajo peso molecular y a la inhibición de las GP IIb/IIIa.^{64,65}

De acuerdo a los resultados del estudio TACTICS TIMI-18,³⁶ en pacientes con AI e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, la estrategia invasiva precoz, combinada con la inhibición temprana de los receptores GP IIb/IIIa es superior a la conservadora o a la selectivamente invasiva para reducir la incidencia de eventos cardíacos mayores. Este beneficio se aplica especialmente a los pacientes de mayor riesgo, indicando la utilidad de la estratificación temprana del riesgo.

Referencias

- FUSTER V, BADIMON L, BADIMON J, CHESEBRO J: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I)*. N Engl J Med 1992; 326: 242-50.
- FUSTER V, BADIMON L, BADIMON J, CHESEBRO J: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II)*. N Engl J Med 1992; 326: 310-8.

3. ZAAKS S, LIEBSON P, CALVIN J, PARRILLO J, KLEIN L: *Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Does the clinical diagnosis have therapeutic implications?* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 107-18.
4. AMBROSE J, HJEMDAHL-MOUSER C, BORRICO S, GORLIN R, FUSTER V: *Angiographic demonstration of a common link between angina pectoris and non-Q wave myocardial infarction.* Am J Cardiol 1988; 61: 244-247.
5. JEFFREY A, BREALL M, ALLEN J, SALOMON N, GERSH B: Non-Q wave myocardial infarction: You cannot judge a "book" by its cover. *ACC Current Journal Review* 1998; (3): 15-18.
6. ACC/AHA Task Force Report: *Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1988; 56: 249-92.
7. ACC/AHA Task Force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction) *Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-419.
8. STONE P, RAABDE D, HAFFE A, for the MILIS Group. *Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location.* J Am Coll Cardiol 1988; 11: 453-63.
9. NICOD P, GILPIN E, DITTRICH H, POLIKAR R, HJALMARSEN A, BLACKY R, HENNING H, ROSS J: *Short and long-term clinical outcome after Q wave and non-Q wave myocardial infarction in a large patient population.* Circulation 1989; 79: 528-36.
10. BENHORIN J, MOSS A, OAKES D, MARCUS F, GREENBERG H, DWYER E: *The prognostic significance of first myocardial infarction type (Q wave vs non-Q wave) and Q wave location.* J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1201-7.
11. AGUIIRE F, YOUNIS L, CHAITMAN B, ROSS A, McMAHON R, KERN M, BERGER P, SOPKO G, ROGERS W, SHAW L, KNATTERUD G, BRAUNWALD E, for the TIMI-II investigators. *Early and 1-year clinical outcome of patient evolving non-Q vs Q wave myocardial infarction after thrombolysis.* Circulation 1995; 91: 2541-8.
12. GOODMAN S, CALIFF R, SGARBOSSA E, BARBEGALATA A: *Mortality, morbidity resource use and quality of life following Q vs non-Q wave infarction following thrombolytic therapy: a GUSTO substudy (abstract).* J Am Coll Cardiol 1997; 31: 490 A.
13. ZAREBA W, MOSS A, RAUBERTAS R: *Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non-Q wave and Q wave myocardial infarction: the limited role of non-invasive testing.* Cor Artery Dis 1994; 5: 1009-18.
14. THANAVARO S, KRONE R, KLEIGER R, PROVINCE M, MILLER P, deMELLO V, OLIVER C: *In-hospital prognosis of patients with first nontransmural and transmural infarctions.* Circulation 1980; 61: 29-33.
15. KRONE R, FRIEDMAN E, THANAVARO S, MILLER J, KLEIGER R, OLIVER C: *Long-term prognosis after first Q wave (transmural) or non-Q wave (non-transmural) myocardial infarction. Analysis of 593 patients.* Am J Cardiol 1983; 52: 234.
16. WELTY F, MITTELMAN M, LEWIS S, HEALY R, SHUBROOKS S, MULLER J: *Significance of location (anterior vs inferior) and type (Q wave vs non-Q wave) of acute myocardial infarction in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia.* Am J Cardiol 1995; 76: 431-5.
17. PHIBBS B, MARCUS F, MARRIOTT H, MOSS A, SPODICK D: *Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: A meaningless distinction.* J Am Coll Cardiol 1999; 33 (2): 576-82.
18. LOTAN C, JONAS M, ROZENMAN Y: *Comparison of early invasive and conservative treatment in patients with anterior wall non-Q wave acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1995; 76: 330-6.
19. GHAZZAL Z, CHALASANI P, SHEN Y, WEINTRAUB W: *Long-term outcome of patients with non-Q wave myocardial infarction with and without revascularization.* J Am Coll Cardiol 1998; 31: 14 A.
20. The TIMI IIIB Trial. *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.* Circulation 1994; 89: 1545-656.
21. ANDERSON H, CANNON C, STONE P, WILLIAMS D, McCABE C, KNATTERUD G, THOMPSON B, WILLERSON J, BRAUNWALD E, for the TIMI IIIB Investigators. *One year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) III B clinical trial: a randomized comparison of tissue type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1643-50.
22. BODEN W, O'Rourke R, CRAWFORD M, BLAUSTEIN A: *Outcomes in patients with acute non-Q wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy.* N Engl J Med 1998; 338: 1785-92.
23. GOY J-J. *Contemporary approach to management of unstable angina.* Lancet 1999; 354: 694-5.
24. MADSEN J, GRANDE P, SAUNAMAKI K, for the DANAMI Study. *Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction.* Circulation 1997; 96: 748-55.
25. LANGE R, HILLS L: *Use and Overuse of Angiography and Revascularization for Acute Coronary Syndromes.* N Engl J Med 1998; 338: 1838-39.
26. THÉROUX P, FUSTER V: *Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction.* Circulation 1998, 97: 1195-1206.

27. The OASIS Registry Investigators. *Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation*. Lancet 1998; 352: 507-14.
28. HALON D, FLUGELMAN M, MERDLER A, RENNERT H, SHAHLA J, LEWIS B: *Long-term (10 year) outcome in patients with unstable angina pectoris treated with coronary balloon angioplasty*. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1603-1609.
29. FRISC II (FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease) Investigators. *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study*. Lancet 1999; 354: 708-15.
30. FRISC II (FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease) Investigators. *Long term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study*. Lancet 1999; 354: 701-07.
31. The PRISM-PLUS. (The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) study investigators. *Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction*. N Engl J Med 1998; 338: 1488- 1497.
32. The PRISM (The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) study investigators. *A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina*. N Engl J Med 1998; 338: 1498-1505.
33. The PURSUIT. (The platelet glycoprotein IIb/IIIa unstable angina in receptor suppression using integrilin therapy) trial investigators. *Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa with epifibatide in patient with acute coronary syndromes without persisting ST segment elevation: a randomized placebo controlled clinical trial*. N Engl J Med 1998; 339: 436-43.
34. SERRUYS P, DE JAEGERE P, KIEMENEIJ F, MACAYA C, RUTSCH W, HEYNDRICK G, EMANUELSSON H, MARCO J, MATERNE P, for the BENESTENT Study Group. *A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med 1994; 331: 489-495.
35. CANNON C, WEINTRAUB W, DEMOPOULUS L, ROBERTSON D, GORMLEY G, BRAUNWALD E, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. *Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the International TACTICS-TIMI 18 Trial*. Am J Cardiol 1998; 82: 731-736.
36. CANNON C, WEINTRAUB W, DEMOPOULUS L for The TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
37. ANTMAN E, COHEN M, BERNINK P: *The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making*. JAMA 2000; 284: 835-842.
38. FOX K, PURCELL H: *Improving outcome in acute coronary syndromes - as good as it gets?* Eur Heart J 1999; 20: 1533-1537.
39. FRISC (FRagmin during InStability in Coronary artery disease) Study Group: *Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease*. Lancet 1996; 347: 561-568.
40. KLEIN W, BUCHWALD A, HILLIS S: *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: 61-68.
41. COHEN M, BIGONZI F, GOLDMAN S, for the ESSENCE Group. *One year follow-up of the ESSENCE Trial (Enoxaparin versus Heparin in Unstable Angina and Non-Q wave Myocardial Infarction)*. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (Suppl A): 79A.
42. VERHEUGT F: *Hotline Sessions at the 20th European Congress of Cardiology*. Eur Heart J 1998; 20: 7-10.
43. CAMPBELL R, WALLENTIN L, VERHEUGT F, TURPIE A, MASERI A, KLEIN W, CLELAND J, BODE C, BECKER R, ANDERSON J, BERTRAND M, CONTI R: *Management Strategies for a Better Outcome in Unstable Coronary Artery Disease*. Clin. Cardiol 1998; 21: 314-322.
44. METZ B, WHITE H, GRANGER C, SIMES R, ARMSTRONG P, HIRSH J, FUSTER V, MACAULEY C, CALIFF R, TOPOL E: *Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO IIb trial*. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1493-98.
45. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) investigators. *Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without ST elevation: a randomized trial*. Lancet 1999; 353: 429-438.
46. The TIMI-9B Investigators. Hirudin in acute myocardial infarction: *Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) - 9B trial*. Circulation 1996; 94: 911-921.
47. Fox K: *Implications of the OASIS-2 study and the results in the context of other trials*. Am J Cardiol 1999; 84: 26M-31 M.

48. The PARAGON investigators. *International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina.* Circulation 1998; 97: 2386-2395.
49. The EPIC investigators. *Ischemic complications of coronary angioplasty and atherectomy were reduced with a monoclonal antibody directed against the platelet IIb/IIIa glycoprotein receptor, although the risk of bleeding was increased.* N Engl J Med 1994; 330: 956-961.
50. The EPILOG Investigators. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization.* N Engl J Med 1997; 336: 1689-1696.
51. The CAPTURE Investigators. *Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study.* Lancet 1997; 349: 1429-1435.
52. CANNON C, MC CABE C, WILCOX R: for the OPUS TIMI-16 Investigators. *Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial.* Circulation 2000; 102: 149-56.
53. EXCITE (Evaluation of Oral Xemilofibran in Controlling Thrombotic Events) Trial Investigators. *Long term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization.* N Engl J Med 2000; 342: 1316-24.
54. The SYMPHONY Investigators. *Comparison of Sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomized trial.* Lancet 2000; 355: 337-45.
55. ANAND S: The Organization to Assess Strategies for Ischemic Síndromes (OASIS) Pilot Study. *Evaluation of acute and long term therapies for patients with acute coronary syndromes without ST elevation.* Am J Cardiol 1999; 84 (5A): 13-19.
56. CURE Study Investigators. *The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme.* Eur Heart J 2000; 21: 2033-2041.
57. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.* N Engl J Med 2001; 345(7): 494-502.
58. ANTMAN E: *The search for replacement for Unfractionated Heparin.* Circulation 2001; 103: 2310-14.
59. SAVONITTO S, ARDISSINO D, GRANGER C: *Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes.* J Am Med Assoc 1999; 281: 707-713.
60. McCULLOUGH P, O'NEILL W, GRAHAM M: *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.
61. ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnosis and Therapeutic Cardiovascular Procedures. Circulation 1990; 82: 664-707.
62. MUNTANER J, LUCIARDI H, ALTMAN R: Atherosclerosis: ¿Por qué una enfermedad inflamatoria? Rev Fed Arg Cardiol 1999; Vol.28(2): 210-216.
63. LUCIARDI H, MUNTANER J, BERMAN S, ROUVIERE J, SCAZZIOTA A, ALTMAN R: *Antiinflamatorios no esteroides en angina inestable.* Estudio Nut Rev Fed Arg Cardiol 1999; Vol. 28 (3): 381-386.
64. MORROW D, ANTMAN E, TANASIEVIC M: *Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1812-7.
65. HEESHEN C, HAMM C, GOLDMAN B, DEU A, LANGENBRINK L, WHITE H: *Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban.* Lancet 1999; 354: 1757-62.

