Actualización en cardiopatía isquémica 2006

Xavier García-Moll[a], Alfredo Bardají[b], Joaquín Alonso[c] y Héctor Bueno[d]

[a]Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.
[b]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.
[c]Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.
[d]Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

En este artículo se revisan los principales avances publicados o comunicados durante el año 2006 en la fisiopatología, la prevención secundaria, el pronóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST, así como las nuevas guías de práctica clínica.

Palabras clave: *Síndromes coronarios agudos. Infarto de miocardio. Fisiopatología. Prevención.*

Ischemic Heart Disease: 2006 Update

This article contains a review of the main developments reported in publications and conference presentations in 2006 on the pathophysiology, secondary prevention, prognosis, and treatment of ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The latest clinical practice guidelines are also discussed.

Keywords: *Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Pathophysiology. Prevention.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

FISIOPATOLOGÍA

El año 2006 no ha sido prolijo en novedades fisiopatológicas en el campo de la cardiopatía isquémica. Se ha profundizado en los mecanismos fisiopatológicos de los factores de riesgo cardiovascular, pero sin grandes novedades conceptuales.

Células madre

Durante el presente año se han publicado muchos trabajos sobre diferentes aspectos del tratamiento con células madre en la cardiopatía isquémica. Aparte de los estudios clínicos, algunos muy relevantes, que se describen más adelante en el apartado de infarto con elevación del segmento ST, se ha seguido investigando sobre el mejor tipo de células que cabe administrar, la mejor forma de administración de las células, el momento adecuado de administrar el tratamiento y, sobre todo, la identificación de los mecanismos por los que se produce este efecto beneficioso. Se ha descrito la posibilidad de obtener células precursoras a partir de células mesenquimales de cordón umbilical, sangre de menstruación, líquido amniótico, placenta, tejido adiposo, además de lo ya conocido sobre sangre periférica y médula ósea y de células de origen embrionario[1,2].

Correspondencia: Dr. X. García-Moll.
Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. San Antonio María Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: xgarcia-moll@santpau.es

Otra área en la que se invierten grandes esfuerzos de investigación es la mejora de la perfusión tisular a través de la neovascularización. Se ha descrito la existencia de una nueva proteína que mejora el flujo por colaterales en la isquemia periférica hasta un 70%, que casi normaliza la perfusión arterial[3]. Esta proteína se identificó mediante técnicas de genómica aplicadas a un diseño experimental de elevado estrés de cizalladura que induce circulación colateral.

A pesar de la relevancia de los trabajos de investigación básica y clínica en el campo de la terapia celular, sigue habiendo muchos interrogantes por resolver. Todavía no conocemos los mecanismos exactos de los efectos beneficiosos que se observan en algunos estudios (se sabe que en realidad anida menos de un 5% de las células inyectadas). Estos efectos podrían deberse a efectos paracrinos, a través de citocinas y factores del crecimiento, que serían los que facilitarían la supervivencia de los cardiomiocitos, la neovascularización, etc. Otra limitación para la comparación de los estudios es el diferente tipo celular utilizado, así como las distintas cantidades de células inyectadas. Dada la importancia que puede tener este tratamiento, todas estas preguntas deben generar entusiasmo para seguir investigando en este campo.

Relación entre vascularización y progresión de la placa

En arterias normales, los *vasa vasorum* (VV) aportan nutrientes a la parte exterior de la pared vascular

ABREVIATURAS

ACC: American College of Cardiology.
AP: angioplastia primaria.
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
CMO: células madre o células pluripotenciales provenientes de la medula ósea.
COX-2: ciclooxigenasa 2.
CPSP: células progenitoras de sangre periférica.
FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.
FL: fibrinólisis.
G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.
HBPM: heparina de bajo peso molecular.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
IVUS: ultrasonografía intravascular.
PPAR-γ: receptores activadores de la producción de peroxisomas.
RM: resonancia magnética.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
sICAM-1: molécula de adhesión intercelular soluble 1.
sVCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares soluble 1.
TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.
VV: *vasa vasorum.*

desde la adventicia, mientras que la parte interior (íntima) se oxigena desde la luz vascular. En arterias con engrosamiento de la íntima, la difusión de oxígeno se reduce. Este hecho induce el crecimiento de nuevos VV que penetrarán en la pared vascular[4].

La neovascularización con VV se asocia con lesiones ateroscleróticas avanzadas y fisuradas que se observan mayoritariamente en el tercio proximal de la descendente anterior. Se ha estudiado la distribución en el espacio de los VV en un modelo porcino[5]. Se observó que el tercio proximal de la arteria descendente anterior tiene una mayor densidad de VV que los dos tercios distales. Además, en los animales alimentados con una dieta hipercolesterolemiante se observó una neovascularización con VV significativamente superior en los tercios proximal y medio que en el distal. De esta manera indirecta se refuerza el concepto que la neovascularización puede tener un papel destacado en la génesis de lesiones ateroscleróticas vulnerables, de forma que la inhibición de la neovascularización de las placas ateroscleróticas puede constituir un interesante enfoque terapéutico para prevenir la hemorragia intraplaca y la consiguiente progresión de la placa.

Aterosclerosis como enfermedad inmunológica

Durante el presente año se han ido conociendo nuevos datos sobre el papel de la inmunidad como mecanismo fisiopatológico de la aterogénesis. La inmunidad innata es un factor importante en los pasos iniciales y en el desarrollo de las placas ateroscleróticas a través de los receptores *toll-like*. Posteriormente, la inflamación causada por la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la pared vascular es fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Se están obteniendo más pruebas que indican que la inmunidad adaptable tiene un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria[6]. La activación de las células T desempeña un papel importante en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas y los síndromes coronarios agudos (SCA). Sin embargo, aunque varios estudios han demostrado un incremento de dichas células en la sangre periférica, todavía no se había estudiado si la población de células T se encuentra incrementada en las placas ateroscleróticas de pacientes con SCA. En un elegante estudio, De Palma et al[7] han demostrado que la inestabilidad de la placa aterosclerótica en arterias coronarias de pacientes con SCA se asocia con una incorporación de células T dirigida por estímulos inmunológicos en el interior de la placa[7]. El estudio se realizó a partir de material obtenido mediante aterectomía direccional en pacientes con SCA o angina estable. Las placas de pacientes inestables tenían 10 veces más células T que las de pacientes estables. Además, resulta interesante la demostración de que las células T pertenecían a expansiones clonotípicas específicas, lo que indica la presencia de un antígeno que estimula la incorporación de las células T en las placas inestables.

Por otro lado, la inmunidad humoral tiene un papel mayoritariamente protector, como se ha comprobado en estudios con animales en los que el tratamiento con anticuerpos anti-LDL oxidadas inhibe la aterogénesis. De hecho, un curioso estudio ha puesto de manifiesto que la inmunización materna programa las respuestas inmunológicas posnatales y reduce la aterosclerosis en los descendientes[8], y demuestra que la inmunidad adaptativa materna frente a antígenos selectivos influye en las células B posnatales y en las respuestas de anticuerpos en las crías, de forma que la modulación intrauterina puede influir en futuras enfermedades moduladas por la inmunidad. A raíz de resultados como el descrito, se han desarrollado anticuerpos humanos de alta afinidad y especificidad contra epítopos de LDL oxidadas, y en la actualidad se están realizando prue-

bas de seguridad y toxicología para poder aplicarlos en humanos[9]. Los pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos son los de mayor riesgo en los que el tratamiento convencional no aporta suficiente protección.

Estatinas y dinámica de placa

Finalmente, durante este año se ha publicado el que puede ser el primer estudio en el que se demuestra que una intervención farmacológica puede hacer regresar (y no sólo frenar) el crecimiento de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias. El estudio ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden)[10] incluyó a 507 pacientes con ultrasonografía intravascular (IVUS) coronario basal, de los que se pudo disponer de un segundo estudio a los 24 meses en 349 pacientes. El objetivo del estudio fue valorar si el tratamiento muy agresivo con estatinas podía inducir regresión de la aterosclerosis coronaria valorada por IVUS. Todos los pacientes del estudio fueron tratados con 40 mg/día de rosuvastatina. El colesterol unido a LDL (cLDL) disminuyó un 53% y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se incrementó un 14,7% (ambos cambios fueron estadísticamente significativos). En las coronarias, el cambio mediano del porcentaje del volumen de ateroma bajó un 0,79%, con una disminución del volumen de ateroma del segmento de 10 mm más enfermo de –5,6 µl y una reducción del volumen total de ateroma de –12,5 µl (los 3 parámetros fueron significativemente diferentes respecto al estado basal). La conclusión más significativa es que la disminución de las concentraciones de cLDL más allá de lo indicado en las guías de práctica clínica, junto con un aumento del cHDL, puede inducir la regresión de la aterosclerosis coronaria. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos todavía está por determinar.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Las publicaciones más relevantes del presente año en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) podemos centrarlas en 4 aspectos principales: la importancia del tiempo transcurrido entre el inicio del dolor y la reperfusión, así como las estrategias para mejorarlo; la mejor definición del papel de algunas de las terapias coadyuvantes de la reperfusión; la demostración de la seguridad de los *stents* recubiertos en el seno de la angioplastia primaria y, finalmente, el papel de la terapia celular en la reparación del daño miocárdico postinfarto. Por último, en España se han publicado dos importantes trabajos elaborados a partir de los registros PRIAMHO I y II.

Importancia del retraso de la reperfusión

La relevancia del tiempo que transcurre entre el inicio de un IAMEST y el tratamiento de reperfusión se ha puesto de manifiesto en diferentes estudios publicados a lo largo del presente año. Un estudio retrospectivo realizado en 29.222 pacientes tratados con angioplastia primaria (AP) ha confirmado que la mortalidad es mayor conforme aumenta el tiempo puerta-balón, independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario y de las características basales de los pacientes[11]. Un estudio de cohortes sueco valoró el impacto de la fibrinólisis (FL) prehospitalaria administrada por personal paramédico durante el transporte en ambulancia, y comparó a 1.690 pacientes con FL con 3.685 controles[12]. Los primeros eran más jóvenes y tenían menos comorbilidad. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento farmacológico fue de 113 minutos en el grupo de FL prehospitalaria y de 165 en el grupo control. La mortalidad al año fue del 7,2% en los pacientes tratados en la ambulancia y del 11,8% en el grupo control. Tras ajustar por las características basales, se concluyó que la FL prehospitalaria se asociaba con una menor mortalidad al año (*odds ratio* [OR] = 0,71; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,55-0,92). Boersma y los investigadores del grupo PCAT-2[13] realizaron un metaanálisis en el que compararon el beneficio de la AP con la FL, observando una reducción de 37% en la mortalidad global a 30 días en los pacientes tratados con AP. Al comparar esta diferencia de acuerdo con el retraso en la presentación desde el inicio de los síntomas se observó que el beneficio se mantenía en todos los intervalos (< 1, 1-2, 2-3, 3-6 y > 6 h), si bien la reducción absoluta de la mortalidad es mayor conforme aumenta el retraso hasta el ingreso (desde el 1,3% en < 1 h hasta el 4,2% en > 6 h). El retraso asociado con la realización de la AP modifica ese beneficio, pero no lo hace desaparecer. Así, cuando el retraso asociado con la AP es < 35 min, la reducción absoluta de la mortalidad es del 5,4%, y cuando oscila entre 80 y 120 min todavía se observa una reducción de la mortalidad del 3%. Este hecho indica que la AP es superior a la FL incluso aunque genere un retraso de hasta 2 h. Sin embargo, en el editorial adjunto, Gersh y Antman[14] señalan que los cambios logísticos y económicos que implica el ofrecimiento de tratamiento invasivo a todos los pacientes con IAM no generarían tanto beneficio como la posibilidad de disminuir el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de reperfusión, independientemente del tratamiento realizado[14].

Estrategias de reperfusión

En el estudio WEST se comparó la terapia de reperfusión farmacológica (con o sin intervencionismo co-

ronario percutáneo [ICP] posterior) frente a la AP primaria para evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico (principalmente prehospitalario) desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la angioplastia[15]. Se incluyó a pacientes con IAM de menos de 6 h de evolución con elevación de ST > 4 mm. Además del tratamiento común con aspirina y 1 mg/kg de enoxaparina, los pacientes fueron aleatorizados a 3 opciones terapéuticas: *a)* fibrinólisis con tenecteplasa (n = 100); *b)* tenecteplasa seguida de coronariografía dentro de las 24 h, incluida la angioplastia de rescate por FL fallida (n = 104), y *c)* angioplastia primaria (n = 100). Aunque el tiempo de inicio del tratamiento fue menor en el grupo A (113 min) que en los grupos B (130 min) y C (n = 176), el objetivo primario compuesto a los 30 días (muerte, reinfarto, isquemia refractaria, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y arritmia ventricular compleja) fue del 25% en el grupo A, del 24% en el grupo B y del 23% en el grupo C, evidenciándose una mayor incidencia de muerte y recurrencia de IAM en el grupo A que en el grupo C (el 13 frente al 4%; p = 0,021), sin que fuera significativa la diferencia con el grupo B (6,7%). Estos datos indican que la FL administrada precozmente asociada con angioplastia electiva dentro de las primeras 24 h (y de rescate si es preciso) podría ser tan efectiva como el tratamiento con AP.

En el estudio EXTRACT-TIMI 25 se comparó la eficacia y la seguridad del tratamiento con enoxaparina durante toda la hospitalización frente a una perfusión de heparina no fraccionada durante al menos 48 h en 20.506 pacientes con IAMEST tratados con FL[16]. La enoxaparina redujo significativamente la tasa de muerte e infarto de miocardio recurrente no fatal a los 30 días, objetivo principal del estudio, desde el 12 hasta el 9,9% (riesgo relativo [RRR] 17%), principalmente a expensas de una reducción del 33% en la tasa de reinfartos. Sin embargo, la enoxaparina se asoció en un incremento de un 53% en la incidencia de hemorragias mayores, incluidas las intracerebrales a los 30 días (p < 0,001) y del 47% en las hemorragias totales (p < 0,001). Los autores estimaron que el balance entre el beneficio y el riesgo es favorable al uso de enoxaparina, según la estimación del beneficio clínico neto a los 30 días calculado como la reducción en la incidencia de diversos parámetros asociados: muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular invalidante (18%); muerte, reinfarto o hemorragia mayor no letal (14%), y muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal no letal (17%). Durante el Congreso Mundial de Cardiología se presentó un análisis de este estudio centrado en el subgrupo de pacientes que recibió un ICP después de las primeras 48 h tras la FL, que mostró que la enoxaparina era más eficaz (muerte y reinfarto a los 30 días del 9,9 frente al 12%; p < 0,001) y tan segura como la heparina no fraccionada (incidencia de hemorragia mayor a los 30 días del 1,4 frente al 1,6%; p = NS, y de hemorragia intracraneal del 0,2 frente al 0,4%; p = NS)[17].

En el estudio OASIS 6 se comparó el uso de la asociación de 2,5 mg/día de fondaparinux al tratamiento estándar, administrado hasta un máximo de 8 días sin control, frente a placebo (o heparina no fraccionada durante 48 h en los casos con indicación para ello) en 12.092 pacientes con IAMEST[18]. El objetivo principal del estudio, la incidencia de muerte o reinfarto a los 30 días, fue significativamente menor en el grupo asignado a fondaparinux que en el grupo control (el 9,7 frente al 11,2%; *hazard ratio* [HR], 0,86; IC del 95%, 0,77-0,96), diferencia que ya era estadísticamente significativa desde el día 9 y que no mostraba heterogeneidad en los grupos de pacientes que recibieron o no heparina no fraccionada. La incidencia de hemorragias no fue significativamente diferente (el 1 frente al 1,3%). De manera inesperada, el fondaparinux redujo también la mortalidad total de manera precoz y mantenida (el 4,8 frente al 5,3% en el día 3, el 7,8 frente al 8,9% a los 30 días, el 10,5 frente al 11,6% al final del estudio). Al analizar los resultados de acuerdo con el tratamiento de reperfusión utilizado se comprobó que el beneficio del tratamiento se observaba en los pacientes que no recibieron tratamiento de reperfusión (HR = 0,80; p = 0,03) o que fueron tratados con FL (HR = 0,79; p = 0,003), pero no en los que fueron tratados con AP (HR = 1,20; p = 0,19), limitación que fue atribuida al exceso de trombosis en el catéter guía durante la angioplastia primaria en los pacientes que no recibieron heparina durante el procedimiento. Por esto, los autores concluyen que el fondaparinux es un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con IAMEST que no vayan a ser tratados con AP, en los que es más prudente asegurar el grado de anticoagulación con algún tipo de heparina.

Eficacia y seguridad del uso de *stents* coronarios recubiertos en la angioplastia primaria

Dos estudios han comparado la eficacia y la seguridad del uso de *stents* coronarios recubiertos en la angioplastia primaria. En el estudio TYPHOON se incluyó a 712 pacientes con IAMEST tratados con AP a los que se aleatorizó para recibir un *stent* recubierto de sirolimus o un *stent* metálico convencional[19]. Los objetivos primarios del estudio fueron los eventos relacionados con el vaso tratado, definido como la incidencia de muerte relacionada con el vaso objetivo, el IAM recurrente o la revascularización del vaso objetivo en los primeros 12 meses. Los pacientes tratados con *stent* recubierto presentaron una incidencia significativamente menor del objetivo primario (el 7,3 frente al 14,3%), debida exclusivamente a la reducción en la tasa de nueva revascularización del vaso tratado (el 5,6 frente al 13,4%), sin diferencias en la incidencia de

muerte (el 2,3 frente al 2,2%), reinfarto (el 1,1 frente al 1,4%) o la trombosis del *stent* (el 3,4 frente al 3,6%). En un segundo estudio se comparó la tasa al año de muerte cardiaca, IAM recurrente y revascularización del vaso objetivo en 619 pacientes con IAMEST que fueron tratados aleatoriamente con *stents* convencionales o recubiertos de paclitaxel[20]. Los pacientes tratados con estos últimos mostraron una tendencia hacia una incidencia menor del objetivo primario (el 8,8 frente al 12,8%; RR ajustado = 0,63; p = 0,09), muerte cardiaca o reinfarto (el 5,5 frente al 7,2%; p = 0,40) y revascularización del vaso objetivo (el 5,3 frente al 7,8%; p = 0,23), con una incidencia idéntica de trombosis del *stent* (el 1% en ambos grupos).

Otro dispositivo estudiado para su utilización en la AP ha sido el de los catéteres AngioJet para trombectomía reolítica. El estudio AIMI se diseñó para comprobar si la trombectomía reolítica reducía el tamaño del infarto y mejoraba la perfusión miocárdica[21]. Para ello se aleatorizó a 480 pacientes con IAMEST de menos de 12 h de evolución para recibir AP convencional frente a AP precedida de trombectomía reolítica. Se observó que la trombectomía reolítica se asoció a un aumento del tamaño del infarto en comparación con la AP aislada, con un deterioro del flujo coronario y con un aumento en la incidencia de eventos clínicos mayores (muerte, nueva onda Q en ECG, cirugía de revascularización de urgencia, revacularizacion del vaso afectado, accidente cerebrovascular y trombosis intra-*stent*) a los 30 días.

Terapia regenerativa

Otro de los puntos candentes en el tratamiento del IAMEST ha sido el de la terapia regenerativa, particularmente la capacidad de reparación que células madre o células pluripotenciales provenientes de la médula ósea (CMO) tienen en pacientes que han presentado un IAM. Durante 2006 se han publicado varios estudios, de los cuales reseñamos 6 y los agrupamos según la negatividad o la positividad de los resultados obtenidos (tabla 1).

En un primer subgrupo de estudios sin resultados positivos se encuentra el estudio ASTAMI, que investigó el trasplante de células madre autólogas en el IAM[22]. Se incluyó a pacientes con IAM de cara anterior tratados con éxito con AP. Se evaluó la función ventricular a los 4-7 días del infarto (con ecocardiografía y estudio con isótopos radiactivos) y, tras 4-8 días, se realizó el transplante de células madre autólogas. Se reevaluó a los pacientes a las 2-3 semanas y nuevamente a los 6 meses con resonancia magnética (RM), ecografía y estudio con isótopos radiactivos. La terapia con CMO no mostró ningún efecto beneficioso en ningún componente del objetivo primario (mejoría significativa de la función ventricular, reducción del volumen telediástólico y del tamaño del área infartada). En segundo lugar, el grupo de investigadores BOOST incluyó a 60 pacientes con IAM tratados con AP, de los que 30 recibieron CMO y 30 sirvieron de grupo control[23]. Los resultados indicaron una mejoría de 6% en el grupo CMO en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a medida a los 6 meses mediante RM, pero no se observaron diferencias significativas en el seguimiento a 18 meses, lo que indica que el implante de CMO podría generar un beneficio al acelerar la recuperación, pero sin diferencias a largo plazo. Por otro lado, Janssens et al[24] realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, en pacientes con IAM tratados con AP, de los que 33 recibieron CMO y 34, placebo. Se evaluó la función ventricular con RM tras un seguimiento de 4 meses, sin que se observaran diferencias significativas en la FEVI, aunque sí una disminución del tamaño del área del infarto y una mejoría en la función parietal regional en el grupo CMO. Finalmente, el cuarto estudio de este subgrupo, el REVIVAL 2, es un estudio aleatorizado, doble ciego, que evaluó la terapia con células madre movilizadas por factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes con IAMEST tratados con AP con éxito en las 12 h siguientes al inicio de los síntomas.[25] Los 114 pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis diaria de 10 µg/kg de G-CSF o placebo durante 5 días. El objetivo primario fue la reducción del tamaño del área infartada en el ventrículo izquierdo mediante estudio de perfusión miocárdica con isótopos radiactivos (^{99m}Tc-sestamibi) a los 4-6 meses. El tratamiento con G-CSF produjo una movilización significativa de células madre que, sin embargo, a los 4-6 meses no consiguió reducir el tamaño del infarto ni mejorar la FEVI, si bien no se observó un aumento en la incidencia de reestenosis en los pacientes con coronariografía.

El segundo subgrupo incluye los estudios con resultados positivos. El estudio multicéntrico aleatorizado REPAIR-AMI incluyó a 204 pacientes con IAM que recibieron células madre intracoronarias 3-7 días después de una AP con éxito[26]. Tras 4 meses, la mejoría absoluta de la FEVI fue significativamente mayor en el grupo tratado con células madre que en el grupo control (5,5 ± 7,3% frente a 3,0 ± 6,5%; p = 0,01). Los pacientes con FEVI basal < 49% fueron los más beneficiados, con una mejoría absoluta de la FEVI del 5,0% (IC del 95%, 2,0-8,1%). También se observó una disminución significativa al año de la mortalidad, la recurrencia del infarto y la necesidad de revascularización (p = 0,01). Finalmente, el TOPCARE-CHD es un estudio aleatorizado, de diseño cruzado, que incluyó a 75 pacientes con enfermedad coronaria crónica estable que habían presentado un IAM más de 3 meses antes (media de 3 años)[27]. Se dividieron en 3 grupos: 23 pacientes formaron el grupo control, 24 recibieron una infusión de células progenitoras de la sangre periférica (CPSP) y 28 recibieron CMO, dentro del vaso causan-

TABLA 1. **Resumen de los estudios publicados recientemente en terapia celular**

Estudio o grupo investigador y referencia bibliográfica	Método	Diseño	Número de células administradas por tratamiento	Resultados
BOOST[23]	ICP post-IAM	Estudio aleatorizado. CMO 30 pacientes. Control 30 pacientes. Se evaluó FEVI con RM	$2{,}5 \times 20^9$ células de medula ósea, no fraccionadas	6 meses: FEVI 6% más en el grupo CMO que en control 18 meses: FEVI sin diferencias significativas entre ambos grupos
Janssens et al[24]	ICP post-IAM	Estudio aleatorizado, doble ciego. CMO 33 pacientes. Control 34 pacientes	3×10^8 células de medula ósea separadas por Ficoll	4 meses: sin diferencias significativas en la FEVI Disminución del tamaño del IAM y mejoría funcional parietal
TOPCARE -CHD[27]	Disfunción ventricular crónica	Estudio cruzado, aleatorizado CSP 24 pacientes. CMO 28 pacientes. 23 pacientes no recibieron infusión Se evaluó FEVI con angiografía	2×10^8 células de medula ósea separadas por Ficoll o 3×10^8 células progenitoras de sangre periférica cultivadas separadas por Ficoll	3 meses: FEVI 2,9% mayor en el grupo CMO que en CPSP o control
ASTAMI[22]	ICP post-IAM	Estudio aleatorizado. CMO 47 pacientes. Control 50 pacientes Se evaluó FEVI con SPECT, ecocardiografía y RM	7×10^7 células de medula ósea separadas por Ficoll	6 meses: sin diferencias significativas
REPAIR -AMI[27]	ICP post-IAM	Estudio aleatorizado, doble ciego CMO 101 pacientes. Control 98 pacientes. Se evaluó FEVI con angiografía del VI	$2{,}4 \times 10^8$ células de médula ósea separadas por Ficoll	4 meses: aumento de la FEVI en el grupo CMO (5,5 frente a 3,0%) comparado con control 1 año: reducción en el punto final de los efectos adversos para el grupo CMO

CMO: células de médula ósea; CPSP: células de sangre periférica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; VI: ventrículo izquierdo.

te del IAM. A los 3 meses, los pacientes del grupo control fueron aleatorizados para recibir CPSP o CMO y los pacientes de los grupos CPSP y CMO se cruzaron para recibir CMO o CPSP, respectivamente. La FEVI fue significativamente mayor en el grupo CMO (+ 2,9%) que en el grupo CPSP (–0,4%) o el grupo control (–1,2%). El incremento de la FEVI se produjo a expensas de un aumento en la motilidad de la región afectada por el evento isquémico. En la fase de cruzamiento del estudio se demostró que la infusión intracoronaria de CMO mejoraba la FEVI y la contractilidad de la zona afectada, independientemente de que los pacientes provinieran del grupo control o CPSP.

Publicaciones a nivel español

En España, los investigadores de los estudios PRIAMHO han publicado la comparación de las características y la evolución de los pacientes con IAM que ingresaron en unidades coronarias nacionales en los años 1994 (PRIAMHO I) y 2000 (PRIAMHO II). En ese tiempo han cambiado las características de los pacientes, el tratamiento y su pronóstico. En concreto, aumentó la complejidad clínica de los pacientes ingresados en las unidades coronarias, hecho debido principalmente al incremento en la edad media y los factores asociados (sexo femenino, comorbilidad), y se produjo un incremento ligero pero significativo del uso de tratamientos de reperfusión (el 42 frente al 47%), apareciendo la AP en un 5% de casos y reduciéndose el tiempo de administración de la FL tras el ingreso (48 frente a 60 min; $p < 0{,}001$). Además, la tasa de utilización de antiagregantes, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) aumentó, si bien todavía en valores subóptimos. Todo ello se tradujo en una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (el 11,3 frente al 14,2%) y a los 12 meses (el 16,4 frente al 18,5%). La reducción en la

mortalidad al año ajustada por las características basales se estimó en un 22%, beneficio que se explicaba por los favorables cambios terapéuticos[28]. De hecho, los investigadores del PRIAMHO II demostraron en otro estudio que la mortalidad cruda al año de los pacientes que fueron dados de alta en tratamiento con IECA y bloqueadores beta era inferior (3,6%) que la de los que no recibieron ninguno de los dos (7,7%) o sólo IECA (9,6%), pero no que la de los que recibieron sólo bloqueadores beta (2,5%)[29]. Dado que las características de los pacientes eran muy diferentes entre los grupos, los resultados se ajustaron mediante un análisis de regresión logística múltiple, que reveló que la asociación de IECA y bloqueadores beta en el momento del alta conllevaba una reducción de mortalidad ajustada al año del 49% (IC del 95%, 18-68%), y que el efecto beneficioso se observaba tanto en los pacientes de alto riesgo (RRR del 46%) como los de bajo riesgo (RRR del 51%). Precisamente, la correlación entre calidad asistencial y evolución es uno de los aspectos que más interés suscita en la actualidad.

Correlación entre calidad asistencial y evolución

En un reciente estudio se analizó el efecto de la prescripción de los tratamientos que se consideran estándar (indicadores de calidad) en pacientes con IAM (aspirina, bloqueadores beta, IECA, reperfusión, tiempo hasta la reperfusión y consejo para dejar de fumar) y su mortalidad a los 30 días[30]. Para ello, se utilizaron los informes de 83.330 pacientes de 962 hospitales norteamericanos pertenecientes a Medicare y Medicaid Services que participaron en el National Registry of Myocardial Infarction. En él se evidenció una importante correlación con el uso hospitalario y en el momento del alta de la mayoría de los tratamientos farmacológicos (pero no con el consejo de dejar de fumar). Además, varios de estos indicadores se asociaron a una menor mortalidad a los 30 días. Sin embargo, cuando se analizó la influencia global de todas estas intervenciones en las diferencias en la mortalidad a los 30 días ajustada observada en los centros se comprobó que sólo explicaba un 6% de la diferencia. Este estudio indica que la medición de los indicadores de proceso es importante para evaluar la calidad de la atención al IAM, pero es claramente insuficiente para explicar las diferencias de mortalidad entre centros.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) continúa siendo uno de los aspectos de la cardiología sujeto a un mayor esfuerzo investigador. Fruto de este esfuerzo, se han producido aportaciones relevantes durante el último año en los siguientes aspectos: *a)* las indicaciones y los resultados de la estrategia invasiva de tratamiento del SCASEST; *b)* el tratamiento antiplaquetario y anticoagulante y, *c)* el conocimiento del pronóstico y el tratamiento del SCASEST, especialmente en nuestro medio, a partir de los registros como el DESCARTES[31].

Estrategia invasiva y conservadora de tratamiento del SCASEST

La situación a finales del año 2005 respecto a la controversia del tratamiento invasivo frente a conservador del SCASEST se había clarificado en muchos de sus aspectos. Las últimas guías clínicas sobre el tema recomendaban una estrategia intervencionista con coronariografía en las primeras 48 h en los pacientes con SCASEST de alto riesgo como indicación de tipo I y grado de evidencia A[32]. Esta recomendación estaba avalada fundamentalmente por los resultados de 3 ensayos clínicos (FRISC II[33,34], TACTICS TIMI-18[35] y RITA 3)[36], los hallazgos del estudio ISAR-COOL[37], el metaanálisis de Mehta et al[38] y la metarregresión de Biondi-Zoccai et al[39]. Con estos datos, la controversia sobre el tratamiento invasivo o conservador del SCASEST parecía cerrada. Sin embargo, desde finales de 2005 ha aparecido nueva información que ha puesto en duda algunos aspectos.

En relación con los beneficios, en términos de disminución de mortalidad y eventos cardiacos, el estudio ICTUS cuestiona la ventaja del tratamiento invasivo[40]. Ya Mehta et al[38] detectaron en su metaanálisis un exceso de mortalidad e infarto o reinfarto de miocardio desde el ingreso hasta el alta en los pacientes asignados al grupo invasivo, probablemente en relación con la coronariografía y la posterior revascularización percutánea o quirúrgica. La mortalidad aumentó significativamente un 60%, del 1,1% en el grupo conservador al 1,8% en el grupo invasivo. Las tasas de infarto o reinfarto mostraron también una tendencia no significativa a ser más altas en los pacientes del grupo intervencionista, y la incidencia de muerte o reinfarto fue un 36% más elevada en los pacientes tratados invasivamente (el 5,2 frente al 3,8%; p = 0,002). Sin embargo, este exceso de eventos durante la fase inicial u hospitalaria en los pacientes asignados al grupo invasivo se compensó con una significativa reducción de eventos durante el seguimiento. La mortalidad (el 3,8% en el grupo invasivo y el 4,9% en el grupo conservador), la tasa de infarto o reinfarto (el 3,8% en el grupo invasivo y el 6,6% en el grupo conservador) y la incidencia de muerte o infarto (el 7,4% en el grupo invasivo y el 11,0% en el grupo conservador) fueron significativamente menores durante el seguimiento en los grupos con tratamiento invasivo. Esta mejor evolución tras el alta de los pacientes del grupo invasivo no sólo compensó el exceso de eventos que se producen durante la hospitalización, sino que en el metaanálisis el beneficio neto en términos de mortalidad o reinfarto fue fa-

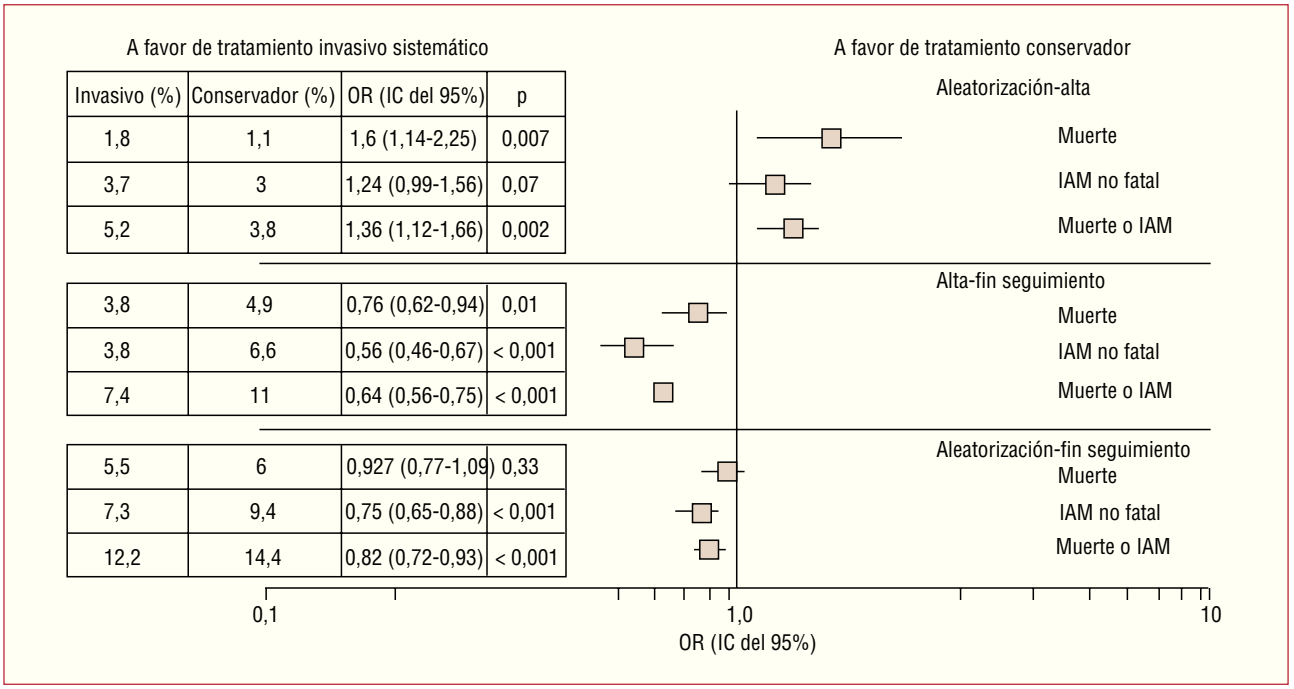

Fig. 1. Resultados globales (mortalidad, infarto en el seguimiento y mortalidad o infarto) del metaanálisis de Mehta que incluye los 7 principales estudios comparativos de la estrategia invasiva y conservadora en el SCASEST hasta 2005.
IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Tomada de Mehta et al[38].

vorable a la estrategia invasiva (fig. 1). El metaanálisis también detectó que los pacientes de más riesgo (los que presentaban elevación de los marcadores de daño miocárdico) se beneficiaban más de la estrategia invasiva. En el estudio ICTUS se observó también una tasa más alta de eventos en la fase hospitalaria, que sólo se consiguió compensar en el seguimiento, sin que se observara un beneficio neto con la estrategia intervencionista[40]. En este ensayo clínico, 1.200 pacientes con SCASEST de alto riesgo (elevación de troponina y alteraciones electrocardiográficas o historia documentada de enfermedad coronaria) fueron aleatorizados para recibir una estrategia invasiva (coronariografía e intervención si estaba indicada en menos de 48 h del ingreso o cirugía lo más pronto posible) o a una estrategia más conservadora (invasiva selectiva) en la que se efectuaba cateterismo si el paciente presentaba angina refractaria, inestabilidad hemodinámica o arrítmica, o isquemia en la prueba de esfuerzo realizada antes del alta. Todos los pacientes fueron tratados con clopidogrel y abciximab en caso de intervención percutánea. En el grupo invasivo se realizó una coronariografía en el 98% y revascularización en el 76% de los pacientes durante su estancia en el hospital. En el grupo asignado a un tratamiento selectivamente invasivo esto ocurrió, respectivamente, en el 53 y en el 40% de los pacientes. Aunque, la evolución clínica de ambos grupos al año fue similar, con una incidencia de muerte, infarto o necesidad de revascularización parecida (el 22,7% en el grupo invasivo y el 21,2% en el selectivo) y sin diferencias en la mortalidad (el 2,2 frente a 2%) y la situación clínica en términos de angina al año, sí se detectó una incidencia significativamente mayor de infarto o reinfarto en el seguimiento en el grupo invasivo (el 15 frente al 10%). Al igual que en el FRISC II[34] y en el metaanálisis de Mehta et al[38], había un exceso de eventos durante la fase inicial en los pacientes asignados al grupo invasivo, principalmente infartos de miocardio atribuibles al procedimiento de revascularización. En el ICTUS, esta tasa fue lo suficientemente alta como para ser compensada sólo por la disminución de éstos en el seguimiento. Los resultados a largo plazo (3 años), presentados en el Congreso Mundial de Cardiología de septiembre 2006 celebrado en Barcelona, continuaban mostrando una incidencia similar de muerte, infarto de miocardio o necesidad de hospitalización a los 3 años[41]. Los resultados de este estudio, en el que se comparaban las estrategias invasiva y conservadora en pacientes con SCASEST de alto riesgo, sorprendieron a la comunidad cardiológica. Todavía, y casi un año después de su publicación, son difíciles de encuadrar dentro del conjunto de datos disponibles sobre el tema y han sido interpretados unas veces con prudencia y otras, con vehemencia. Se han intentado encontrar factores que explicaran sus resultados discrepantes respecto a los otros 3 ensayos clínicos (FRISC II, TACTICS y RITA 3). El aspecto que más se ha comentado ha sido las diferencias en las tasas de

TABLA 2. **Evolución a largo plazo de los pacientes incluidos en los estudios FRISC II (5 años), RITA 3 (5 años) e ICTUS (3 años) en términos de mortalidad e incidencia de muerte o infarto de miocardio salvo en el ICTUS, en el que se valoró la incidencia de muerte, infarto de miocardio o rehospitalización**

	Mortalidad	RR ,OR o HR, IC del 95%	Mortalidad y/o IAM	RR o OR, IC del 95%
FRISC II				
Global (n = 2.457)	Invasivo 9,7% Conservador 10,1%	RR = 0,95 (0,75-1,21)	Invasivo 19,9% Conservador 24,5%	RR = 0,81 (0,69-0,95)
Alto-mediano riesgo	Invasivo 10,5% Conservador 12,0%	RR = 0,87 (0,68-1,13)	Invasivo 21,2% Conservador 28,1%	RR = 0,75 (0,64-0,89)
Bajo riesgo	Invasivo 3,8% Conservador 1%	RR = 4,02 (0,84-19,1)	Invasivo 10,3% Conservador 8,2%	RR = 1,26 (0,66-2,40)
RITA 3				
Global (n = 1.810)	Invasivo 12,1% Conservador 15,1%	OR = 0,76 (0,58-1,00)	Invasivo 16,6% Conservador 20,0%	OR = 0,78 (0,61-0,99)
Alto-mediano riesgo: puntuación > 50%			Invasivo 23,1% Conservador 30,6%	OR = 0,67 (0,49-0,90)
Bajo-mediano riesgo: puntuación < 50%			Invasivo 9,7% Conservador 9,3%	OR = 1,06 (0,67-1,67)
ICTUS				
Global (n = 1.194)	Invasivo 7,9% Conservador 7,7%	HR = 1,11 (0,73-1,69)	Invasivo[a] 30,0% Conservador 26,0%	HR = 1,20 (0,97-1,49)

HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.
[a]En el estudio ICTUS el objetivo analizado es la incidencia de muerte, infarto de miocardio no fatal o rehospitalización.
Tomada de FRISC II[43], RITA 3[42], ICTUS[41].

revascularización durante la fase hospitalaria. En el ICTUS, el porcentaje de pacientes asignados al grupo no invasivo revascularizados fue considerado alto en comparación con el obtenido por los otros 3 estudios, ya que al año llegó a ser del 54 frente al 79% en el grupo intervencionista. Este aspecto podía haber hecho disminuir las diferencias entre las dos estrategias. Otros autores han opinado que el excelente tratamiento médico que recibieron ambos grupos podría haber intervenido en la atenuación de las diferencias. Realmente, lo que se ha observado es que un tratamiento invasivo en pacientes de alto riesgo es muy similar a un tratamiento conservador muy agresivo (estrategia invasiva selectiva) en los pacientes incluidos en el ICTUS. Otro aspecto que comentaremos más adelante con más detalle es la influencia que el momento *(timing)* de la intervención pudo tener en la falta de beneficio de la estrategia invasiva en relación con la más conservadora. La coronariografía fue precoz por protocolo (menos de 48 h), de forma que a las 48 h estaba realizada en el 64% de los pacientes. Esta precocidad, similar a la del TACTIS TIMI-18, pudo haber favorecido el exceso de infartos precoces, que no ocurrió en el TACTICS probablemente porque todos los pacientes fueron pretratados con tirofibán. En el ICTUS, el protocolo marcaba que los pacientes que recibieran un procedimiento intervencionista debían ser tratados con abciximab, comenzando la infusión 10-60 min antes de la primera dilatación coronaria. Es decir, podría ser necesario aplicar un especial tratamiento antiplaquetario si se trata muy precozmente de forma percutánea el SCASEST. En todo caso, los resultados abren nuevos campos de investigación que debería centrarse en la optimización del tratamiento intervencionista en los pacientes de mediano y alto riesgo (¿cómo prepararlos y cuándo hacerlo?).

La información sobre los resultados de la estrategia invasiva frente a la conservadora se ha completado con la publicación o la comunicación de los resultados a largo plazo de los pacientes de los estudios RITA 3[42], ICTUS[41] y FRISC II[43] (tabla 2). La mortalidad o la incidencia de muerte o infarto de miocardio a los 3 (ICTUS) o 5 años (FRISC II y RITA 3) de los pacientes asignados a ambos grupos de tratamiento de forma global y estratificados según el riesgo en subgrupos, se muestra en la tabla 2. En los 3 estudios se obtuvieron hallazgos inesperados en los resultados a largo plazo. En el estudio FRISC II, a los 5 años se produjo una disminución del beneficio observado al año y a los 2 años, sobre todo en términos de mortalidad[43]. En los pacientes de mediano y alto riesgo, la disminución significativa de la mortalidad a los 2 años fue del 38%, y se redujo al 18% a los 5 años. No obstante, la incidencia de muerte o infarto a los 5 años fue un 25% inferior en los pacientes asignados al tratamiento invasivo. En los resultados a largo plazo (5 años) del RITA 3[42], al contrario que en el estudio FRISC II, se observó un incremento del beneficio en la estrategia invasiva res-

pecto a la conservadora en relación con la observada inicialmente. Así, la incidencia de muerte o infarto al año era similar, mientras que con una mediana de seguimiento de 5 años, el riesgo de muerte o infarto disminuyó un 22% (el 16,6% en el grupo invasivo frente al 20% en el grupo conservador; p = 0,044) y la mortalidad un 24% (el 12% en el grupo invasivo frente al 15% en el gurpo conservador; p = 0,054). En el ICTUS[41], la ausencia de diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento se mantuvo a los 3 años. No obstante, y como se puede observar en la tabla 2, el dato más importante de los 2 estudios publicados con resultados a 5 años (FRISC II y RITA 3) es que el beneficio de la estrategia invasiva se observa y se mantiene a largo plazo sólo en los pacientes de alto o mediano riesgo, mientras que en los pacientes de bajo riesgo no se detecta ningún beneficio.

Un aspecto sujeto a controversia en el momento actual es el momento de realizar la evaluación invasiva en los pacientes con SCASEST en los que se quiere efectuar una estrategia intervencionista. Los diferentes estudios que han analizado este aspecto (ELISA[44], ISAR-COOL[37], FRISC II[33,34], ICTUS[40] y TACTICS TIMI-18[35]) muestran resultados contradictorios. A favor de una estrategia precoz (menos de 48 h) se encuentran los hallazgos del ISAR-COOL[37] y el TACTICS[35]. Sin embargo, los estudios ELISA[44], ICTUS[40] y FRISC II[33,34] no apoyan la coronariografía muy precoz. En el ELISA se incluyó a 220 pacientes con SCASEST que fueron aleatorizados para recibir cateterismo precoz (< 12 h) o más tardío (24-48 h)[44]. Al contrario de lo que se esperaba en la hipótesis del estudio, el tamaño del infarto valorado por marcadores de necrosis miocárdica fue mayor en el grupo asignado a coronariografía e intervención precoz. Esta observación sorprendente se atribuyó a que los pacientes evaluados precozmente no recibieron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. En el ISAR-COOL, todos los pacientes fueron tratados con tirofibán y el cateterismo se efectuó con una mediana de tiempo en el grupo precoz de 2,4 h y en el tardío de 86 h[37]. La incidencia de muerte o infarto a los 30 días (objetivo principal del estudio) fue del 11,6% en los pacientes del grupo tardío y del 5,9% en los asignados al grupo precoz. Esta diferencia se produjo a expensas de los eventos ocurridos antes del cateterismo. Los autores concluyeron que, en los pacientes con SCASEST de alto riesgo, el retraso del cateterismo no mejoraba los resultados. Este estudio, junto con los buenos resultados iniciales del TACTICS TIMI-18[35], hicieron que las recomendaciones de las guías de intervencionismo coronario de la Sociedad Europea de Cardiología propugnaran la realización del cateterismo de los pacientes asignados a una estrategia invasiva en las primeras 48 h[32]. Sin embargo, como comentan Mehta et al[38], los IC son demasiado amplios (RR = 0,51; IC del 95%, 0,26-0,99) en relación con el escaso tamaño muestral y el número de eventos reducido lo que, a criterio de este investigador, impide extraer conclusiones definitivas. Por otra parte, los resultados del estudio ICTUS con 1.200 pacientes no señalan el beneficio de una estrategia muy precoz de coronariografía e intervención[40]. Es más, como se ha comentado, se observa un exceso de mortalidad e infarto en la fase hospitalaria que podría estar en relación con el intervencionismo precoz. La información procedente de los grandes registros realizados en los últimos años en los que se incluye a pacientes con SCASEST no apoya el cateterismo precoz (24 h). Montalescot et al[45] analizaron a 8.853 pacientes con SCASEST incluidos en el registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), a los que dividieron en 3 grupos según el momento en que se realizó la coronariografía: cateterismo en las primeras 24 h («expeditiva»), de 24 a 48 h (precoz) o después de las 48 h (tardía)[45]. La realización de forma «expeditiva» se asoció una mayor mortalidad hospitalaria y a los 6 meses después de ajustar el análisis en función de las características de los pacientes. Lo mismo se observaba al estudiar un objetivo combinado de muerte, accidente cerebrovascular o hemorragia mayor. Los datos del registro CRUSADE apoyan también esta idea. En el análisis de Ryan JW et al[46] de los 56.352 pacientes con SCASEST incluidos en el Registro CRUSADE se mostró que la presentación del SCASEST durante el fin de semana retrasaba significativamente el cateterismo respecto a los ingresados en los días laborables (46 frente a 23 h), aunque disminuía el porcentaje de los que recibían una coronariografía. A pesar del retraso, y en el contexto del tratamiento médico que se usa actualmente, no se observó un incremento de los eventos adversos en el grupo que ingresó durante el fin de semana. Con estos datos, en la reciente presentación de las nuevas guías de manejo del SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología se han propuesto 2 momentos: inmediato o emergente (en cuanto se pueda) o precoz (en las primeras 72 h). El cateterismo debe ser inmediato en pacientes con angina refractaria asociada a cambios en el segmento ST (> 2 mm) o inversión de la onda T a pesar del tratamiento antianginoso intensivo, la clínica asociada de insuficiencia cardiaca o inestabilidad hemodinámica, o las arritmias con riesgo vital (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular). Por el contrario, se recomienda hacerlo en menos de 72 h en los pacientes con SCASEST con elevación de las concentraciones de troponina, cambios dinámicos del segmento ST o la onda T (sintomáticos o silentes), diabetes mellitus, depresión severa de la función ventricular izquierda (FE < 35%), insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), angina postinfarto, intervencionismo coronario percutáneo en los últimos 6 meses o con cirugía previa.

Tratamiento antiplaquetario y anticoagulante del SCASEST

El último año ha aportado novedades relevantes en el campo del tratamiento antitrombótico del SCASEST que se pueden resumir en la publicación de 2 ensayos clínicos, ISAR-REACT 2[47] y OASIS 5[48], y en la comunicación de los resultados preliminares del ACUITY[49], que aportan información sobre dos aspectos controvertidos en el tratamiento del SCASEST: *a)* la potencial eficacia del triple tratamiento antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, y *b)* la utilidad de nuevos tratamientos antitrombóticos como los inhibidores del factor Xa (fondaparinux) o el inhibidor directo de la trombina (bivalirudina).

La triple terapia antiagregante plaquetaria se ha estudiado por primera vez en el SCASEST y en el contexto de un gran ensayo clínico en el estudio ISAR-REACT 2[47]. Su objetivo fue valorar si el uso del inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa abcximab se asocia a un beneficio clínico en pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que se va a realizar una intervención coronaria percutánea y que están pretratados con 600 mg de clopidogrel. El estudio era aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico e internacional. Incluyó a 2.022 pacientes con SCASEST en los que se programaron la coronariografía y la angioplastia. Una vez decidida ésta, se aleatorizaba a los pacientes para recibir de forma ciega abciximab o placebo. La incidencia del objetivo principal (muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización urgente a los 30 días) fue significativamente mayor en los pacientes que no recibieron abciximab (el 11,9 frente al 8,9%). Es decir, el uso de la triple antiagregación con abciximab se asoció a una reducción del 25% en la incidencia del objetivo principal. Uno de los hallazgos más importantes es que en los pacientes con menor riesgo (sin elevación de las troponinas) no se observaron diferencias en la evolución clínica. Por tanto, el beneficio del abciximab se produjo a expensas de los pacientes de más riesgo (con elevación de las troponinas) en los que la incidencia de muerte, infarto o revascularización urgente se redujo significativamente un 29%. Por tanto, los hallazgos del ISAR-REACT 2 apoyan que los pacientes con SCASEST de alto riesgo, en particular aquellos en los que se ha producido una elevación de las concentraciones de troponina, que no han sido pretratados con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y vayan a recibir una intervención coronaria, sean tratados con abcximab antes de que se lleve a cabo la angioplastia.

La utilidad en la práctica clínica del inhibidor del factor Xa fondaparinux en el contexto del SCASEST ha sido estudiada en el estudio OASIS 5[48]. El fondaparinux es un pentasacárido sintético que contiene la secuencia de unión de la heparina a la antitrombina III. Ejerce una inhibición muy selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina, que es dependiente de la dosis. Al unirse al factor Xa previene la generación de trombina, mientras que los anticoagulantes previos inhibían la trombina después de su formación. El OASIS 5, el estudio multicéntrico de mayor tamaño desarrollado en pacientes con SCASEST, involucró a 576 centros de 41 países e incluyó a 20.078 pacientes, que fueron aleatorizados para tratamiento con fondaparinux (2,5 mg al día) o enoxaparina (1 mg/kg cada 12 h). Todos los pacientes recibieron aspirina y clopidogrel y, por lo demás, fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones de las guías locales. El objetivo principal era doble y evaluaba, de acuerdo con una hipótesis de no inferioridad, la eficacia (mortalidad o incidencia de infarto o isquemia refractaria a 9 días) y la seguridad (complicaciones hemorrágicas). Entre los objetivos secundarios figuraban la incidencia de eventos al mes y a los 6 meses. Los pacientes incluidos eran pacientes de riesgo moderado o alto, ya que casi tres cuartas partes tenían elevación de la troponina, casi el 80% presentaba alguna alteración en el electrocardiograma, en torno al 50% tenía depresión del segmento ST y un 25% fue tratado también con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. A los 9 días, el fondaparinux se mostró equivalente en términos de eficacia a la enoxaparina (incidencia muerte, infarto o isquemia refractaria, el 5,8 frente al 5,7%; p para ausencia de inferioridad = 0,0068 y p para superioridad = 0,847), y, sin embargo, se asoció a una reducción significativa de la hemorragias mayores del 48% (el 2,2 frente al 4,1%; *hazard ratio* [HR] = 0,52; IC del 95%, 0,44-0,61) y con una disminución significativa de la incidencia del objetivo principal y las hemorragias mayores a los 9 días de un 19%. Pero quizá lo más llamativo fueron los resultados al mes y a 6 meses. A los 6 meses hubo una reducción significativa en la incidencia del objetivo secundario combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular (el 11,3 frente al 12,5%; p = 0,007) y, sobre todo, es remarcable la reducción de la mortalidad al mes (17%; p = 0,02) y a los 6 meses (11%; p = 0,05). Esta reducción de la mortalidad fue atribuible a las complicaciones hemorrágicas y no a la disminución de los eventos cardiacos. En conclusión, el fondaparinux es similar a la enoxaparina en la reducción de eventos isquémicos a los 9 días, pero reduce sustancialmente las hemorragias mayores y mejora en términos de mortalidad y morbilidad la evolución al mes y a los 6 meses. Uno de los aspectos del estudio que han sido objeto de controversia ha sido el protocolo de anticoagulación en los pacientes en los que se indicaba una intervención coronaria percutánea. Inicialmente, el doble ciego se mantenía y no se añadía ningún anticoagulante si la coronariografía se realizaba en las 6 h siguientes a la administración del fondaparinux o enoxaparina. Si, por el contrario, habían pasado más de 6 h se administraba una dosis adicional de 2,5 mg de fondaparinux o heparina. Con este protocolo se

observó una tendencia hacia una tasa más alta de complicaciones relacionadas con la intervención coronaria (el 9,6 frente al 8,6%), principalmente debido a una mayor frecuencia de trombos formados en los catéteres (el 0,9 frente al 0,4%). Esta mayor incidencia de trombos en los catéteres fue observada también en el OASIS 6 (en IAMEST). Estos hallazgos hicieron que el protocolo se cambiara administrándose siempre heparina no fraccionada antes del cateterismo, con lo que la tasa de trombos se normalizó. El estudio está siendo evaluado de forma detenida y prudente con el objeto de precisar su impacto en la práctica clínica y el papel que deberá asignarse al fondaparinux en la estrategia de tratamiento del SCASEST en las futuras guías de práctica clínica.

En el congreso del American College of Cardiology se presentaron los resultados de otro esperado estudio: el ACUITY[49]. Este estudio incluyó a 13.819 pacientes con SCASEST de moderado-alto riesgo en los que se programó un cateterismo en las primeras 72 h seguido de revascularización. El objetivo del estudio era conocer si la bivalirudina sola o con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se asocia a mejores resultados que la pauta de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular con bloqueadores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa. Para ello, los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento antitrombótico: *a)* heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular más inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; *b)* bivalirudina, en vez de heparina, más inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y, *c)* únicamente bivalirudina. El objetivo principal del estudio fue la incidencia de muerte, infarto de miocardio, necesidad de revascularización no planificada y complicaciones hemorrágicas mayores a los 30 días. Los resultados presentados mostraron similar eficacia en términos de eventos cardiovasculares a los 30 días: incidencia de muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización no planeada. La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores fue significativamente menor en el grupo de la bivalirudiana sola (3%) respecto la combinación de heparina o bivalirudina con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (el 5,7 y el 5,3%). La incidencia del objetivo principal del estudio (beneficio neto) fue similar en los 2 grupos que asociaban inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (el 11,7 y el 11,8%) y significativamente menor en los pacientes asignados sólo a bivalirudina (10,1%). En resumen, el estudio mostró que la bivalirudina en comparación con la heparina o la bivalirudina asociadas a inhibidores de la glucoproteía IIb/IIIa en pacientes con SCASEST de moderado o alto riesgo se asocia a una incidencia menor de hemorragias y similar de eventos isquémicos. Dentro del estudio ACUITY se realizó una segunda aleatorización en 2 grupos (estudio ACUITY TIMING) según recibieran los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el momento del ingreso o antes de la intervención percutánea. Los resultados mostraron que no hubo diferencias en el resultado neto a los 30 días entre las 2 estrategias. El impacto clínico y el papel de la bivaluridina a partir de este estudio todavía no están definidos y son objeto de debate.

Estos dos últimos estudios comparten aspectos comunes: *a)* son grandes estudios aleatorizados que han involucrado a gran número de pacientes; *b)* han demostrado la superioridad de un nuevo agente antitrombótico; *c)* proporcionan nuevas evidencias que deben ser cuidadosamente meditadas y consideradas en las próximas guías de práctica clínica, *d)* demuestran la importancia crítica de las hemorragias y que el enfoque en la eficacia y las complicaciones isquémicas debe ser balanceado con el riesgo asociado a las hemorragias.

Información relevante de los grandes registros del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

El estudio DESCARTES[31], promovido por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias, continúa proporcionando información relevante sobre las características y el tratamiento del SCASEST en nuestro país. El estudio DESCARTES tiene como objetivo principal conocer la situación de atención médica de los pacientes con SCASEST en España. Para ello, se desarrolló un registro prospectivo de los 1.877 pacientes consecutivos que ingresaron en abril y mayo de 2002 con SCASEST en 45 hospitales españoles representativos. Los datos globales se publicaron en 2005. En abril de 2006 se publicó el análisis de los pacientes de alto riesgo (elevación de troponinas y con depresión del segmento ST)[50]. Este subanálisis muestra dos datos de interés. El primero es la alta mortalidad de los pacientes de alto riesgo (el 7,5% durante el ingreso y el 17% a los 6 meses). El segundo aspecto es que estos pacientes, de acuerdo con las guías de práctica clínica, fueron infratratados (uso de las terapias recomendadas como de clase I menor del indicado) y eso se comportó como un predictor independiente de muerte. En relación con este apartado de los registros, es necesario mencionar algunos datos del registro CRUSADE. Éste recoge información de más de 64.775 pacientes con SCASEST de 350 hospitales de Estados Unidos y demuestra que los que tuviern mayor calidad en el tratamiento del SCASEST, medido a través del grado de cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, tienen una menor mortalidad.[51] Tras ajustar por el riesgo, por cada 10% de incremento en el grado de adhesión a las guías se produce una disminución del 10% en la probabilidad de muerte (*odds ratio* [OR] ajustada = 0,90; IC del 95%, 0,84-0,97).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Recientemente se ha publicado una actualización de las guías de prevención secundaria de la AHA/ACC para pacientes con enfermedad coronaria o con otras manifestaciones de enfermedad vascular arterioscleróticа[52]. Lejos de parecer una repetición de viejos conceptos, estas guías suponen una clarificación y simplificación de las medidas terapéuticas de reconocida efectividad que tienden a generalizar tratamientos en grandes grupos de población (tabla 3). A pesar de sus pragmáticas recomendaciones, los constantes avances en aspectos muy concretos de prevención secundaria nos permiten establecer múltiples consideraciones.

Un primer aspecto sería la importancia que tienen los programas de prevención secundaria, con y sin componente de ejercicio físico, sobre el pronóstico de los pacientes. Un metaanálisis de 63 estudios con un total de 21.295 pacientes concluye que se puede conseguir una reducción de la mortalidad total del 15%, especialmente si se analiza el efecto a largo plazo (24 meses)[53]. Además, se demuestra una disminución significativa de un 17% en el riesgo de infarto a lso 12 meses (OR = 0,83; IC del 95%, 0,74-0,94). Es interesante destacar que el beneficio de los programas de prevención secundaria no difiere significativamente entre los 3 tipos de programa analizados: educación y consejos sobre factores de riesgo acompañados de programa de ejercicio físico, educación y consejos sobre factores de riesgo sin programa de ejercicio físico o sólo un programa de ejercicio físico.

Una de las medidas más generalmente aceptadas para la prevención secundaria es el uso de estatinas con el objetivo de reducir la concentración de cLDL. El debate actual se centra en la importancia del uso del tratamiento intensivo y precoz frente al convencional en el mayor impacto en el seguimiento, teniendo en cuenta los beneficios de las estatinas independientes de la disminución del cLDL y sus efectos favorables en parámetros de inflamación, función endotelial y coagulación. El estudio IDEAL es un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y con evaluación ciega de eventos, en el que se comparó una dosis de atorvastatina de 80 mg/día frente a 20 mg/día de simvastatina en pacientes postinfarto de miocardio[54]. Si bien no se demostró una diferencia en la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa en un seguimiento a 4,8 años, la tasa de infarto de miocardio durante el seguimiento se redujo un 17% (p = 0,02). El

TABLA 3. **Principales objetivos terapéuticos en prevención secundaria para pacientes con enfermedad coronaria o vascular aterosclerótica, según la AHA/ACC, para el año 2006**

	Objetivo
Tabaquismo	Completo cese. Ausencia de exposición a ambiente con humo de tabaco
Control	< 140/90 mmHg
Presión arterial	< 130/80 mmHg si diabetes o enfermermedad renal crónica
Lípidos	cLDL < 100 mg/dl Si colesterol total > 200 mg/dl, no cHDL < 130 mg/dl
Actividad física	30 minutos, 7 días a la semana (mínimo 4 días a la semana)
Peso	IMC entre 18,5 y 24,9 PA < 40 pulgadas en varones y < 35 en mujeres
Diabetes	Hb_{A1c} < 7%
Antiplaquetarios	Aspirina 75-162 mg/día indefinidamente Clopidogrel 75 mg/día post-SCA durante 12 meses
Bloqueadores del SRAA	IECA en pacientes con FE < 40%, diabetes, HTA o enfermedad renal crónica Considerar IECA en todos los pacientes ARA-II en pacientes con intolerancia a IECA Bloqueadores de la aldosterona en pacientes postinfarto con FE < 40%, diabetes o IC que ya reciben IECA y bloqueadores beta
Bloqueadores beta	De forma indefinida en pacientes postinfarto, post-SCA o disfunción ventricular con o sin signos de IC Considerar tratamiento crónico para todo paciente coronario, enfermedad vascular o diabetes, excepto contraindicaciones
Vacuna de la gripe	Todos los pacientes con enfermedad cardiovascular deben ser vacunados para prevenir la gripe

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; SCA: síndrome coronario agudo; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Tomada de Smith et al[52].

estudio IDEAL se debe interpretar en el contexto de otros estudios que han comparado dosis altas frente a dosis convencionales en pacientes con cardiopatía isquémica crónica o post-SCA. Un metaanálisis de los 4 estudios publicados en este contexto (PROVE IT-TIMI 22, A to Z, IDEAL y TNT) demuestra que el tratamiento intensivo con dosis altas de estatinas frente al tratamiento con dosis habituales proporciona una reducción del RR del 16% de muerte coronaria o infarto de miocardio y una tendencia hacia la disminución de la mortalidad cardiovascular, pero no hay diferencias significativas en la mortalidad total[55]. Es más, se ha publicado que incluso en pacientes con una concentración de cLDL $\leq$ 80 mg/dl en el contexto de un síndrome coronario agudo[56], el tratamiento con estatinas en el momento del alta se asocia a una reducción del evento combinado de muerte, infarto de miocardio o ACV a los 6 meses (el 29 frente al 9,5%; p = 0,005).

Con respecto a la doble antiagregación plaquetaria (aspirina más clopidogrel) en pacientes con síndrome coronario agudo, se ha demostrado la extraordinaria importancia que tiene mantener el tratamiento como mínimo entre 3 y 6 meses en los pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo y *stent* recubierto. En el registro PREMIER se ha evidenciado que aproximadamente uno de cada 7 pacientes con *stent* recubierto abandona el tratamiento con clopidogrel en los primeros 30 días de seguimiento, y que este hecho tiene un impacto muy negativo en la incidencia de acontecimientos a los 11 meses (mortalidad del 7,5 frente al 0,7%; p < 0,0001, rehospitalización del 23 frente al 14%; p = 0,08)[57]. Los pacientes que abandonaron el clopidogrel eran de mayor edad, tenían menor nivel de estudios secundarios, menor nivel de ingresos económicos para costear el tratamiento, mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular previa o anemia en el ingreso y menor nivel de instrucciones de prevención secundaria en el momento del alta. Otro aspecto que suscita gran controversia se refiere al uso sistématico de clopidogrel asociado con aspirina en la prevención secundaria. En el estudio CHARISMA se aleatorizó a 15.603 pacientes con enfermedad cardiovascular evidente o factores de riesgo a recibir clopidogrel (75 mg/día) asociado a una dosis baja de aspirina (75 a 162 mg/día) o placebo asociado a dosis baja de aspirina, con un seguimiento medio de 28 meses[58]. La valoración primaria de efectividad fue la combinación de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por enfermedad cardiovascular. Los eventos primarios combinados fueron del 7,8% con clopidogrel más aspirina y del 7,3% con placebo más aspirina (p = 0,22). La frecuencia de los eventos secundarios combinados, que incluían rehospitalización por eventos isquémicos, fue del 16,7 frente al 17,9% (RR = 0,92; IC del 95%, 0,86-0,995; p = 0,04), y la frecuencia de sangrado importante del 1,7 frente al 1,3% (RR = 1,25%; IC del 95%, 0,97-1,61; p = 0,09). La frecuencia del evento primario entre los pacientes con múltiples factores de riesgo fue del 6,6% con clopidogrel y del 5,5% con placebo (RR = 1,2; IC del 95%, 0,91-1,59; p = 0,20) y la frecuencia de muerte por causa cardiovascular fue también superior con clopidogrel (el 3,9 frente al 2,2%; p = 0,01). En el subgrupo con enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente, el evento principal fue del 6,9% con clopidogrel frente al 7,9% con placebo (RR = 0,88; IC del 95%, 0,77-0,998; p = 0,046). Este estudio indica la presencia de un cierto beneficio del tratamiento con clopidogrel en pacientes con aterotrombosis sintomática pero, por el contrario, un cierto peligro en pacientes con múltiples factores de riesgo sin aterotrombosis sintomática. De cualquier modo, de forma conjunta, la adición de clopidogrel a aspirina no resultó más efectiva que la aspirina sola en la reducción de la frecuencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular.

Un subestudio del VALIANT (captopril frente a valsartán frente a captopril más valsartán en el postinfarto de miocardio con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular) ha demostrado que la tasa de eventos ateroscleróticos en el seguimiento (infarto de miocardio, hospitalización por angina, revascularización o accidente cerebrovascular) es similar entre los 3 tratamientos[59]. Así pues, este estudio indica que probablemente los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) tienen un efecto similar a los IECA al evitar eventos arterioscleróticos, por lo menos en pacientes que han presentado un infarto de miocardio.

El riesgo cardiovascular con el uso de antiinflamatorios no esteroideos sigue aportando nueva información. En el registro nacional danés de pacientes con IAM (58.432 pacientes entre los años 1995 y 2002) se estudió la influencia de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y los antiinflamatorios no esteroideos en el riesgo de muerte y rehospitalización por infarto[60]. Se ha apuntado que el riesgo de muerte está asociado al uso de cualquiera de estos fármacos (2,80 para rocecoxib, 2,57 para celecoxib, 1,50 para ibuprofeno, 2,80 para diclofenaco y 1,29 para otros antiinflamatorios). La conclusión es que tanto los inhibidores selectivos de la COX-2 como los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos aumentan el riesgo de muerte en pacientes que han presentado un infarto de miocardio y que estos fármacos deberían ser usados con mucha cautela en pacientes coronarios.

El estudio RUTH ofrece datos complementarios sobre el riesgo cardiovascular con estrógenos en pacientes posmenopáusicas[61]. En este ensayo clínico se estudió el raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos frente a placebo en 10.101 pacientes posmenopáusicas seguidas durante 5,6 años. El raloxifeno no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de eventos coronarios, pero fue capaz de demostrar una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama (HR = 0,56) y de fracturas vertebrales (HR = 0,65), y aunque no hubo diferencias significativas en la mortalidad total, hubo un in-

cremento de accidente cerebrovascular fatales (HR = 1,49) y de tromboembolismo venoso (HR = 1,44). Por tanto, los beneficios del raloxifeno en la reducción del riesgo de cáncer de mama y de las fracturas vertebrales en pacientes posmenopáusicas deben ser valorados en el contexto de un cierto riesgo de aumento de accidente cerebrovascular fatal y tromboembolismo venoso.

Finalmente, aportamos un apunte sobre la importancia del impacto de la depresión en la prevención secundaria en pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo[62]. La constatación de un estado depresivo en el momento del alta no fue predictora del uso de fármacos antiplaquetarios, bloqueadores beta o estatinas, pero se asoció con la continuación del hábito tabáquico, una mayor frecuentación al médico de atención primaria, un menor retorno a la actividad laboral y un sentimiento de no encontrarse bien a un año de seguimiento. Estos datos nos deben hacer meditar sobre la importancia que tiene la percepción de salud por parte del paciente sobre sus acontecimientos futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miyoshi S. Human menstrual blood derived stem cell has a high cardiomyogenic potential; possible new cell source for cardiac stem cell therapy. American College of Cardiology's 55th Annual Scientific Session. JACC 2006; 47:S105.
2. Miyoshi S. Human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cell has a powerful cardiomyogenic potential in vitro; a novel cell source for cardiac stem cell based therapy. American College of Cardiology's 55th Annual Scientific Session. JACC 2006; 47:S107.
3. Troidl K, Troidl C, Eitenmueller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Intra-collateral adenoviral gene transfer of actin-binding Rho activating protein (ABRA) improves collateral conductance. World Congress of Cardiology. Eur Heart J 2006;27(1):1001.
4. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. Circulation. 2006; 113:2245-52.
5. Gossl M, Versari D, Mannheim D, Ritman EL, Lerman LO, Lerman A. Increased spatial vasa vasorum density in the proximal LAD in hypercholesterolemia-Implications for vulnerable plaque-development. Atherosclerosis. 2006. [Epub ahead of print]
6. Robertson AK, Hansson GK. T Cells in atherogenesis. For better or for worse? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006. [Epub ahead of print].
7. De Palma R, Del Galdo F, Abbate G, Chiariello M, Calabro R, Forte L, et al. Patients with acute coronary syndrome show oligoclonal T-cell recruitment within unstable plaque: evidence for a local, intracoronary immunologic mechanism. Circulation. 2006; 113:640-6
8. Yamashita T, Freigang S, Eberle C, Pattison J, Gupta S, Napoli C, et al. Maternal immunization programs postnatal immune responses and reduces atherosclerosis in offspring. Circ Res. 2006; 99:E51-64.
9. Nilsson J, Glazer S, Carlsson R. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein for the treatment of vulnerable plaques. Curr Opin Investig Drugs. 2006;7:815-9.
10. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al.Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006;295:1556-65.
11. McNamara R, Wang Y, Herrin J, Curtis J, Bradley E, Magid D, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardio. 2006;47:2180-86.
12. Björklund E, Stenestrand U, Lindbäck J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B, on behalf of the RIKS-HIA Investigators. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2006;27:1146-52.
13. Boersma E, and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J. 2006; 27:779-88.
14. Gersh BJ, Antman EM. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? Eur Heart J. 2006;27:761-3.
15. Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. Eur Heart J. 2006;27:1530-8.
16. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;354:1477-88.
17. Gibson M, et al. PCI-ExTRACT-TIMI 25: Percutaneous coronary intervention outcomes among patients treated with enoxaparin versus unfractionated heparin following fibrinolytic administration for ST-elevation myocardial infarction in the ExTRACT-TIMI 25 investigators. World Congress of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27(1):1735.
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006;295:1519-30.
19. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006; 355:1093-104.
20. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, Van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2006;355:1105-13.
21. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, et al, for the AIMI Investigators. Rheolytic Thrombectomy With Percutaneous Coronary Intervention for Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2006;48:244-52
22. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T. Intracoronary Injection of Mononuclear Bone Marrow Cells in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2006;355: 1199-209.
23. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. Circulation. 2006;113:1287-94.
24. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:113-21.
25. Zohlnhöfer D, Ott I, Mehilli J, Schömig K, Michalk F, Ibrahim T, for the REVIVAL-2 Investigators. Stem Cell Mobilization by Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients With Acute Myocardial Infarction. JAMA. 2006;295:1003-10.
26. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006; 355:1210-21.
27. Assmus B, Honold J, Schächinger V, Britten M, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355:1222-32.
28. Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suárez MA, et al. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un período de 5 años. Rev Esp Cardiol. 2006;59:200-8.
29. Arós F, Loma-Osorio A, Vila J, López-Bescós L, Cuñat J, Rodríguez E, et al. Efecto de la asociación de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión en la supervivencia al año tras un infarto agudo de miocardio. Resultados del registro PRIAM-HO II. Rev Esp Cardiol. 2006;59:313-20.
30. Bradley E, Herrin J, Elbel B, McNamara R, Magid D, Nallamothu B, et al. Hospital quality for acute myocardial infarction. Co-

rrelation among process measures and relationship with short-term mortality. JAMA. 2006;296:72-8.
31. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). Rev Esp Cardiol. 2005;58:244-52.
32. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:804-47.
33. FRISC Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet. 1999;354:708-15.
34. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, for the FRISC investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. Lancet. 2000;356:9-16.
35. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med. 2001;344:1879-87.
36. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with instable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Lancet. 2002;360:743-51.
37. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:1593-9.
38. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Walletin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strtegies in patients with acute coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2005;293:2908-17.
39. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. Am Heart J. 2005;149:504-11.
40. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invsive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2005;353:1095-104.
41. De Winter RJ. Early invasive versus selectively invasive management in acute coronary syndromes without ST-elevation. 3 year follow-up of the ICTUS trial. [Abstract] Presentado en el XXVI Congress de la European Society of Cardiology and World Congress of Cardiology 2006. Clinical Trial Update. Barcelona, el 4 de septiembre de 2006.
42. Fox KAA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TRD, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Lancet. 2005; 366:914-20.
43. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Sthale E, Swahn E, The Fast Revascularization during inStability in Coronary artery diseas (FRISC II) investigators. 5-year outcome in the FRISC-II randomised trial o fan invasive versus non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary síndrome: a follow-up study. Lancet. 2006;368:998-1004.
44. Van't Hof AW, De Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2003;24:1401-5.
45. Montalescot G, Dabbous OH, Lim MJ, Flather MD, Mehta RH, for the Global Registry of Acute Coronary Events investigators. Relation of timing of cardiac catheterization to outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris enrolled in the multinational Global Registry of Acute Coronary Events. Am J Cardiol. 2005;95:1397-403.
46. Ryan JW, Peterson ED, Chen AY, Roe MT, Ohman EM, Cannon CP, et al. Optimal timing of intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Insights from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes wiyh Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Registry. Circulation. 2005;112:3049-57.
47. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes indergoing percutaneous coronary intervention alter clopidogrel pretreatment. The ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA. 2006;295:1531-8.
48. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS 5) Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaprin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006;354:1464-76.
49. Stone G. ACUITY y ACUITY TIMING Trials. Abstracts presentados en las Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2006. 12 y 13 de marzo. Atlanta.
50. Heras M, Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J. Magnitude and consequences of undertreatment in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary síndromes. Insights from the DESCARTES Registry. Heart. Disponible en: Doi:10.1136/hrt.2005.o79673.
51. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process perfomance and outcomes among patients with acute coronary síndromes. JAMA. 2006;295:1912-20.
52. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute.Circulation. 2006;113:2363-72.
53. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med. 2005;143:659-72.
54. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294: 2437-45.
55. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2006;48: 438-45.
56. Tsai TT, Nallamothu BK, Mukherjee D, Rubenfire M, Fang J, Chan P, et al. Effect of statin use in patients with acute coronary syndromes and a serum low-density lipoprotein ≤ 80 mg/dl. Am J Cardiol. 2005;96:1491-3.
57. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation. 2006;113:2803-9.
58. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354:1706-17.
59. McMurray J, Solomon S, Pieper K, Reed S, Rouleau J, Velázquez, el al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). J Am Coll Cardiol. 2006;47:726-33.
60. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation. 2006;113:2906-13.
61. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2006; 355:125-37.
62. McGee HM, Doyle F, Conroy RM, De La Harpe D, Shelley E. Impact of briefly-assessed depression on secondary prevention outcomes after acute coronary syndrome: a one-year longitudinal survey. BMC Health Serv Res. 2006;6:9.