Actualización en cardiopatía isquémica 2005

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

[a]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.
[b]Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.
[c]Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. 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 2005 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: 2005 Update

This article is a review of the main developments in acute coronary syndromes reported in publications and conference presentations in 2005. It covers the pathophysiology, secondary prevention, prognosis, and treatment of ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, and the latest clinical practice guidelines.

Key words: *Acute coronary syndrome. Myocardial infarction. Pathophysiology. Prevention.*

NOVEDADES EN FISIOPATOLOGÍA Y BIOMARCADORES

Durante el año 2005 se han publicado datos sobre nuevos marcadores del riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica, nuevos datos sobre marcadores ya conocidos, y nuevas interpretaciones sobre hechos conocidos que son ciertamente provocadoras, de forma que pueden llegar a exigir un replanteamiento de algunas hipótesis fisiopatológicas que en la actualidad son ampliamente aceptadas.

cHDL

No hay dudas acerca de los beneficios, en términos de mortalidad y de nuevos infartos agudos de miocardio (IAM), que se obtienen con fármacos que reducen el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Sin embargo, un 25% de pacientes no se beneficia con dicha estrategia. Actualmente se sabe que aumentos moderados de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) reducen el riesgo cardiovascular (CV), de forma que se han iniciado investigaciones para incrementar el cHDL plasmático. Sin embargo, el beneficio no se obtiene incrementando simplemente el cHDL. Las HDL son entidades complejas formadas por diferentes tipos de proteínas (apoA1, apoE, lecitin colesterol aciltransferasa, etc.) y distintas clases de lípidos. Así, pacientes con cambios cualitativos (no cuantitativos) del cHDL puede llegar a multiplicar por tres el riesgo CV. Las HDL tienen propiedades antiinflamatorias: antioxidantes, antiangiogénicas, vasomoduladoras, antiapoptóticas, antitrombóticas. Muchos de estos efectos parecen mediados por los lisoesfingolípidos, moléculas de la superficie de las HDL. Estas moléculas desencadenan cascadas de señales a través de receptores específicos en las membranas de células endoteliales y del sistema inmunológico. En cualquier caso, y como ya se apuntaba en el artículo de revisión del año pasado, el cHDL puede ser una nueva estrategia en el tratamiento de la aterosclerosis.

Marcadores de inflamación

Algunos de los efectos proinflamatorios de la proteína C reactiva (PCR) en la fisiopatología de la aterosclerosis, como el aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión y de citocinas, o la inducción de apoptosis[1], podrían deberse a la contaminación con azida y endotoxina en las preparaciones comerciales de PCR[2]. En estudios recientes con diferentes tipos de ratones a los que se introduce el gen de PCR humano o de conejo se ha demostrado que no hay diferencias entre los animales control y los manipulados genéticamente en cuanto al tamaño de las le-

Correspondencia: Dr. A. Bardají.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.
Dr. Mallafré Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: abardaji@comt.es

ABREVIATURAS

AP: angioplastia primaria.
ACV: accidente cardiovascular.
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
CV: cardiovascular.
HBPM: heparina de bajo peso molecular.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IL: interleucina.
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
PCR: proteína C reactiva.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
VI: ventrículo izquierdo.

siones y el contenido de lípidos de sus aortas[3-5], a pesar de que otros autores han obtenido resultados opuestos, probablemente debido a la gran concentración de PCR que utilizaron en su modelo experimental[6]. Por tanto, en conjunto podemos afirmar que la PCR no tiene un papel relevante en el desarrollo de aterosclerosis en el ratón. Sin embargo, la principal limitación del modelo murino es que la activación del complemento por la PCR no es relevante, al contrario de lo que ocurre en humanos, de forma que no está claro si la PCR y los complejos PCR/LDL tienen la misma capacidad de activar la cascada del complemento en ratones que en humanos. A finales del año 2004 se publicaron 2 grandes estudios epidemiológicos sobre PCR en poblaciones de diferentes orígenes étnicos. Se trata de 2 estudios interesantes en los que se observa que una gran parte de la población aborigen australiana tiene concentraciones de PCR elevadas y, por tanto, puede considerarse de alto riesgo cardiovascular, mientras que la población china tiene unas concentraciones muy bajas[7]. Por su parte, Ford et al[8] demuestran que un 26% de las mujeres norteamericanas tiene una PCR elevada, y que las concentraciones de PCR difieren entre mujeres de origen caucásico o mexicano incluso tras ajustar por multitud de variables de confusión. Por tanto, desde un punto de vista práctico, la PCR tiene una serie de limitaciones que dificultan su uso sistemático en la clínica.

Marcadores de antiinflamación

La antiinflamación ha tenido un mayor protagonismo durante el año 2005. Una de las interleucinas con propiedades antiinflamatorias que mayor atención ha atraído es la interleucina 10 (IL-10). Se ha descrito que suprime la expresión de factor tisular en macrófagos estimulados, por lo que disminuye el potencial trombogénico de las lesiones[9]. Por otro lado, se ha descrito que aumenta la acumulación de LDL oxidadas en los macrófagos, en parte a través de efectos antiapoptóticos a favor de dichos macrófagos[10], y constituye un nuevo mecanismo por el que la IL-10 favorece la estabilización de la placa aterosclerótica. A través de estos mecanismos podemos explicar el beneficio clínico que se observa en pacientes con valores elevados de IL-10 respecto de los que tienen la misma enfermedad con menor valor de IL-10[11,12].

La adiponectina se conoce en el mundo de la endocrinología desde 1995, pero en los últimos años, y especialmente durante 2005, ha merecido un gran número de publicaciones sobre síndrome metabólico, cardiopatía isquémica y aterosclerosis. La adiponectina es una hormona proteínica sintetizada en los adipocitos con un importante papel en el desarrollo de resistencia a la insulina y aterosclerosis[13-16]. Se sabe que la disminución de las concentraciones de adiponectina se asocia con el aumento del índice de masa corporal, la reducción de la sensibilidad a la insulina, un perfil lipídico desfavorable, mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias, el tabaquismo y, como no podía ser de otra manera, un mayor riesgo CV. Las concentraciones de adiponectina se incrementan con el tratamiento con tiazoledindionas, lo que explica en parte el aumento de la sensibilidad a la insulina que se obtiene con estos fármacos. Por el contrario, las concentraciones se reducen con citocinas proinflaamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa. Los adipocitos, sobre todo los situados en la grasa visceral, son grandes factorías secretoras de multitud de hormonas y citocinas. Probablemente, al conocer la adiponectina, la leptina y las citocinas que producen los adipocitos seremos más vehementes con nuestros pacientes a la hora de aconsejar modificaciones en el estilo de vida y los hábitos dietéticos.

Adventicia, *vasa vasorum* y eritrocitos

Las hipótesis clásicas de la aterogénesis mantienen que el colesterol intraplaca proviene básicamente de la luz vascular a través de la íntima. Sin embargo, en los últimos años se está volviendo a considerar la relevancia de la adventicia y de los *vasa vasorum.* Se trata de observaciones ya realizadas hace décadas pero cuyo significado fisiopatológico se está descubriendo sólo en los últimos años, particularmente durante 2005. Se sabe por estudios observacionales que uno de los factores más importantes en el crecimiento y la desestabilización de las placas es la hemorragia intraplaca. La novedad está en considerar la propia hemorragia como fuente de colesterol libre (a partir de las membranas eritrocitarias) y de macrófagos. Con una hemorragia intraplaca se acumulan rápidamente colesterol libre y un importante infiltrado de macrófagos. ¿Cómo se

produce una hemorragia intraplaca? La neoangiogénesis se asocia con la progresión de la placa. La neovascularización de la íntima se realiza desde la adventicia, donde se localizan los *vasa vasorum.* En las lesiones con centros necróticos, la mayoría de los vasos que las invaden desde la adventicia se localizan en lugares específicos donde se rompe la capa media, lo que facilita el rápido crecimiento de microvasos desde la adventicia. Dichos microvasos, al exponerse a un medio ateromatoso, se desarrollan de forma alterada, con ramificaciones desorganizadas y tubos de células endoteliales inmaduras con uniones intercelulares que son permeables. Esta red de microvasos es una posible fuente de hemorragia intraplaca, que aportará fosfolípidos y colesterol libre eritrocitarios. El cambio abrupto causado por la excesiva acumulación de eritrocitos puede desestabilizar una lesión aterosclerótica[17].

Vacunas y aterosclerosis

La respuesta inmunológica humoral ha ganado protagonismo durante el año 2005. Se han publicado artículos especiales en *New England Journal of Medicine* sobre la relevancia de su papel en la génesis y la evolución de la aterosclerosis[18]. Se ha revalorado la contribución en la fisiopatología de la aterosclerosis de los anticuerpos naturales, que pueden considerarse factores humorales de la inmunidad innata[19]. Se ha sugerido que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) son un autoantígeno en la aterosclerosis. De hecho, en animales inmunizados con LDLox se ha logrado un efecto protector contra la aterosclerosis[20]. En el lado opuesto, se sabe que animales sin células CD4+ tienen una menor respuesta aterosclerótica, lo que sugiere que la presencia de dichas células T confiere un fenotipo proinflamatorio[21].

Por otro lado, durante el año 2005 se ha publicado que el bloqueo de IL-12 mediante vacunación atenúa el desarrollo de aterosclerosis[22]. La IL-12 es un inductor clave de los linfocitos T de tipo Th1, que desencadenan la respuesta inflamatoria productora de citocinas. En un modelo animal (ratones) se ha demostrado que al bloquear la acción de IL-12 se reducía la aterogénesis en un 69% respecto a los animales control. La relación del grosor íntima/media y el grado de estenosis inducido mediante lesión se redujo en los animales vacunados; por otro lado, el número de células musculares lisas y la cantidad de colágeno presentes en la neoíntima aumentaron también de forma significativa. Por tanto, además de reducir la aterogénesis, parece que se puede aumentar la estabilidad de las placas ateroscleróticas.

Todo ello sugiere que no podemos descartar que en un futuro sea posible una eventual vacunación contra la aterosclerosis[23,24], suprimiendo selectivamente respuestas inmunológicas proaterogénicas o activando respuestas inmunológicas antiaterogénicas de forma selectiva.

Células madre en infarto agudo de miocardio

Durante el año 2005 se han presentado diferentes trabajos sobre el posible papel de las células madre en la cardiopatía isquémica, particularmente en la prevención de la insuficiencia cardíaca y en la metodología para liberar las células.

Algunos pacientes tienen una movilización alterada de células madre, lo que podría explicar que evolucionen hacia insuficiencia cardíaca. Datos presentados en el Congreso de la Sociedad Europea en Estocolmo (Dr. W. Wojakowski, comunicación personal) han mostrado, en una serie de pocos pacientes con infarto agudo de miocardio, que aquellos con un recuento basal bajo de células madre tienen una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en el seguimiento, lo que sugiere que la alteración de la movilización precoz puede estar relacionada con la aparición tardía de insuficiencia cardíaca postinfarto.

Durante el año 2005 se han publicado diferentes estudios clínicos basados en el uso de células madre, con criterios de inclusión de pacientes, protocolos de tratamiento y momento de administración de las células muy diferentes. Sin embargo, en todos ellos se hace patente la seguridad de este tipo de tratamiento, y en algunos se observa una mejoría de la función ventricular izquierda. En el estudio BOOST[25], en el que se utilizaron células de médula ósea autóloga en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) durante un intervencionismo coronario percutáneo (ICP) pocos días después de realizar el ICP primario, se demostró una mejoría de la función del ventrículo izquierdo (VI), y en un estudio similar (TOPCARE AMI)[26] se demostró que los beneficios todavía se mantenían a los 2 años de seguimiento, en ausencia de una mayor tasa de restenosis coronaria. Por tanto, los datos parecen ser positivos, pero la información más detallada la aportarán estudios aleatorizados prospectivos, como el REPAIR AMI, que incluirá a 200 pacientes.

En general, actualmente se acepta que la liberación intracoronaria es mejor que la intravenosa o la subendocárdica para mejorar la función ventricular, aunque los sistemas de liberación de células madre todavía tienen amplias posibilidades de mejoría. Por otro lado, el número de células inyectadas también influye en la mejoría de la función y en el remodelado ventricular izquierdo. Sin embargo, todavía no se conoce completamente el sistema por el que las células se fijan a los tejidos, de forma que no hay técnicas estandarizadas que permitan un uso sistemático de este tratamiento en el postinfarto. Para concluir podemos afirmar que se debe conocer mejor el tipo de célula ideal, la mejor forma de liberación, y la metodología para cuantificar y valorar el anidamiento de las células.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) continúa siendo uno de los apartados de las enfermedades CV de mayor interés en el campo de la investigación. Así, en los últimos 12 meses se han publicado o comunicado resultados de estudios que aportan contribuciones relevantes en 3 aspectos clínicos: el tratamiento antiplaquetario, la terapia anticoagulante y los beneficios y las limitaciones de una estrategia invasiva de manejo del SCASEST. Los hallazgos y los avances más importantes se discutirán a lo largo de este apartado, pero antes es preciso comentar 2 aspectos especialmente relevantes producidos durante el último año: *a)* la publicación de las guías de intervencionismo coronario percutáneo de la Sociedad Europea de Cardiología[27], en las que figuran recomendaciones actualizadas del SCASEST tratado mediante procedimientos invasivos y, *b)* aportaciones importantes al conocimiento de la epidemiología, las características clínicas, el pronóstico y la forma de tratamiento del SCASEST en nuestro medio, gracias a los datos del estudio DESCARTES[28].

El estudio DESCARTES ha sido promovido por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias y proporciona información sobre la situación asistencial, a escala poblacional, del SCASEST en España. Se puede considerar como uno de los estudios más rigurosos publicados en este campo. Su objetivo principal es 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. El hecho de que la muestra de hospitales fuera aleatoria y abarcara todos sus tipos, desde terciarios hasta comarcales, que los pacientes fueran consecutivos y que se evaluara la exhaustividad permite que el estudio tenga una gran validez externa, de forma que sus resultados representan de una manera muy fiable nuestra realidad asistencial. Los pacientes, considerados de forma global, no eran de bajo riesgo. De hecho, el 76% de los pacientes tenía alteraciones electrocardiográficas y el 53%, elevación de la troponina. El diagnóstico final definido por el médico responsable fue de angina inestable en el 54% de los pacientes, de infarto de miocardio en el 28% (el 24% sin onda Q y el 3,2% con onda Q) y de dolor torácico no coronario o no filiado en el 18%. La evaluación del tipo de tratamiento que recibieron muestra resultados dispares, con una alta utilización de aspirina (88%) y heparina (81%), fundamentalmente heparina de bajo peso molecular (HBPM), y un empleo más bajo de lo que cabía esperar, en función de las recomendaciones de las guías de práctica clínica entonces vigentes, de bloqueadores beta (62%), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (46%) y estatinas (52%). Es llamativa la baja tasa de coronariografías (41%) y de revascularización (sólo en el 20% se realizó una angioplastia coronaria y en el 4,2% se indicó cirugía coronaria), a pesar de que, como hemos descrito, más del 53% de los pacientes tenía concentraciones elevadas de troponina. Este hecho, aunque pueda sorprender, es común en otros registros europeos[29] y americanos[30] contemporáneos al DESCARTES. Así, en el registro americano CRUSADE[30], con 17.926 pacientes incluidos (también en el año 2002,) sólo se realizó coronariografía en las primeras 48 h en el 45% de los pacientes, a pesar de que todos tenían un SCASEST de alto riesgo. A la luz de estos datos, parece que algunas medidas diagnósticas y terapéuticas eficaces se han infrautilizado, lo que indica que en España hay oportunidades para mejorar la calidad médica de los pacientes con SCASEST. El otro hallazgo relevante del estudio DESCARTES es la alta incidencia de complicaciones durante la hospitalización y el mal pronóstico a medio plazo, con una mortalidad global del 8% a los 6 meses y que era superior al 13% en los pacientes con infarto de miocardio (tabla 1 y figs. 1 y 2).

TABLA 1. **Evolución hospitalaria y durante el seguimiento de 6 meses de los pacientes incluidos en el estudio DESCARTES**

	n (% válido)	IC del 95%
Estancia, días[a]	7 (5-12)	
Complicaciones hospitalarias		
Angina recurrente/postinfarto	376 (20,2)	18,4-22,0
IAM/reinfarto	95 (5,1)	4,1-6,1
Insuficiencia cardíaca	182 (9,8)	8,5-11,2
Accidente cerebrovascular	16 (0,9)	0,4-1,3
Hemorragia mayor	32 (1,7)	1,1-2,3
Muerte	51 (2,7)	2,0-3,5
Diagnóstico definitivo[b]		
Angina inestable	968 (53,8)	51,5-56,1
IAM sin onda Q	442 (24,6)	22,6-26,6
IAM con onda Q	57 (3,2)	2,4-4,0
Dolor torácico no coronario/no filiado	331 (18,4)	16,6-20,2
Seguimiento		
Muerte a 28 días	66 (3,7)	2,7-4,3
Muerte entre 28 días y 6 meses	71 (4,1)	3,2-5,1
Muerte total a 6 meses	137 (7,8)	6,5-9,0
Causa del reingreso hospitalario		
Cualquier causa	257 (16,1)	14,3-17,9
Angina	80 (5,0)	3,9-6,1
Revascularización coronaria	52 (3,3)	2,4-4,1
IAM	11 (0,7)	0,3-1,1
Coronariografía	10 (0,6)	0,2-1,0
Insuficiencia cardíaca	4 (0,3)	0,0-0,5
Otras	18 (1,1)	0,6-1,6
Desconocida	82 (5,1)	4,0-6,2

IC: intervalo de confianza; IAM: infarto agudo de miocardio.
[a]Mediana (percentiles 25-75).
[b]Realizado por el médico responsable.
Adaptada de Bueno et al[28].

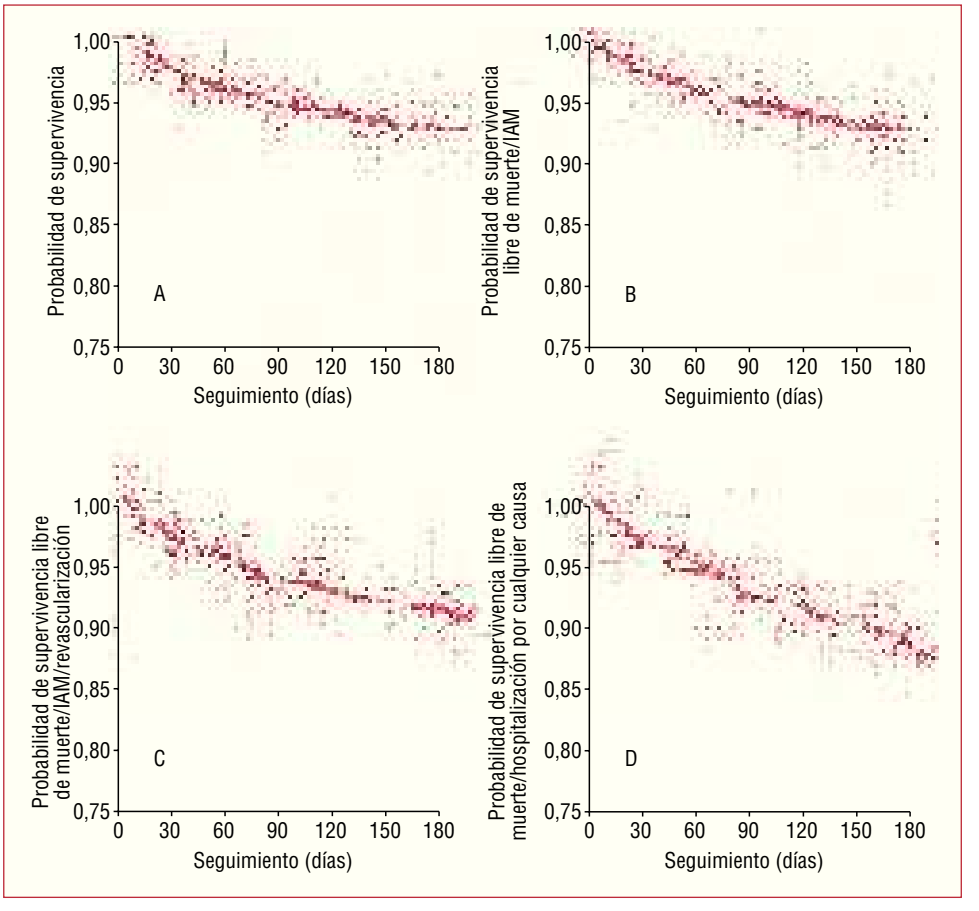

Fig. 1. Curvas de supervivencia a 6 meses en los 1.877 pacientes incluidos en el DESCARTES[28] para los siguientes eventos: muerte (A); muerte u hospitalización por infarto agudo de miocardio (B); muerte, hospitalización por infarto agudo de miocardio o por revascularización coronaria (C), y muerte u hospitalización por cualquier causa (D).
IAM: infarto agudo de miocardio.

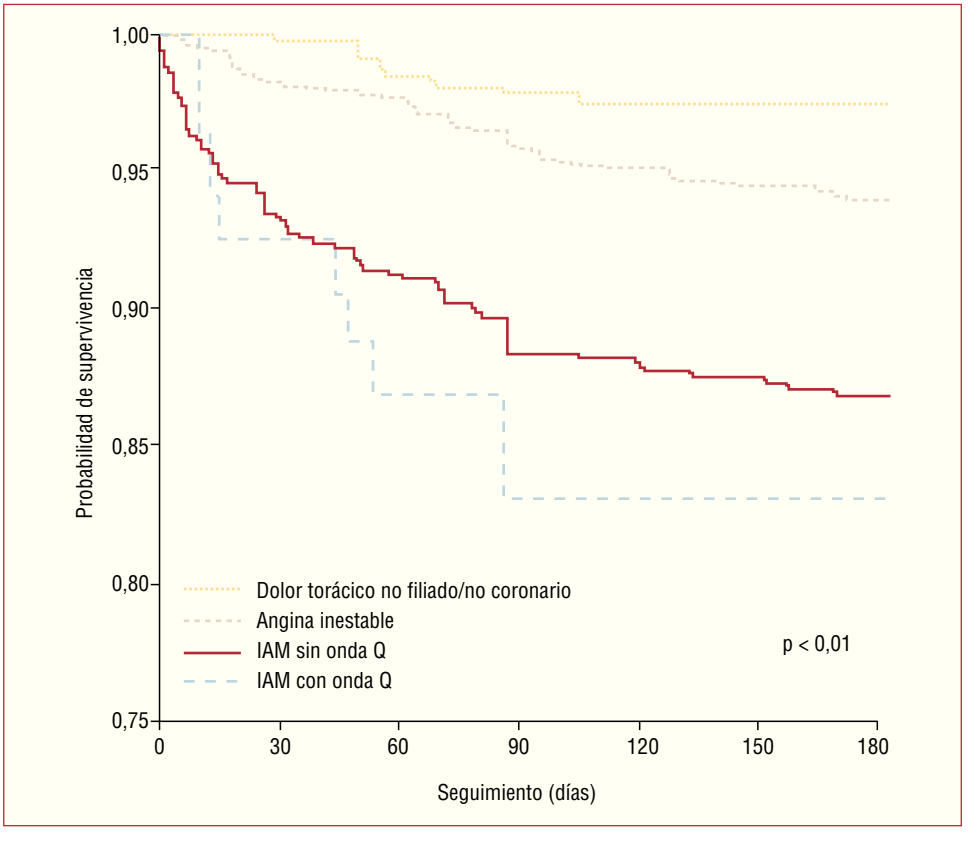

Fig. 2. Curvas de supervivencia a 6 meses en los 1.877 pacientes incluidos en el DESCARTES[28] de acuerdo con su diagnóstico de alta. Prueba de Mantel-Cox con $p < 0,01$ para la comparación de cualquier par de curvas.
IAM: infarto agudo de miocardio.

Tratamiento antiagregante plaquetario en el SCASEST

Está bien establecida, y así se recoge tanto en las guías de manejo del SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología[27,31] como en las del AHA/ACC[32], la utilidad de los inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$, como el clopidogrel, en el contexto del SCASEST. Su administración asociada con aspirina es aceptada de forma casi general. Sin embargo, hay dos aspectos en estudio y pendientes de aclarar: *a)* la búsqueda de la dosis de carga adecuada y la variabilidad en la respuesta terapéutica y, *b)* conocer si la llamada triple terapia antiagregante (aspirina, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/III) es superior a la combinación de aspirina y clopidogrel, y en qué casos.

En relación con la cuestión de la dosis óptima, hoy día sabemos que la administración de una dosis de carga de 300 mg y una dosis de mantenimiento de 75 mg reduce el tiempo hasta el pico del efecto de 5 días a 12 h, y ésta es la posología aprobada por la Food and Drug Administration. Datos recientes[33] demuestran que una dosis de carga de 600 mg consigue la máxima acción antiplaquetaria en 2 h y, al mismo tiempo, disminuye el porcentaje de no respondedores del 40 al 25%[34,35]. Se ha demostrado que esta posología administrada antes de un procedimiento intervencionista percutáneo es segura y reduce la incidencia de muerte, infarto o revascularización del vaso tratado[36]. Basándose en estas consideraciones, las recientes guías de intervencionismo coronario percutáneo de la Sociedad Europea de Cardiología[27] recomiendan una dosis de carga de 600 mg en los pacientes con SCASEST en los que se va realizar un cateterismo cardíaco antes de 6 h. La investigación en el terreno de los inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ es intensa. En la actualidad conocemos ya los primeros datos clínicos de la eficacia y la seguridad de nuevos inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$. El prasugrel, una nueva tienopiridina, parece ser, en relación con el clopidogrel, de acción más rápida, diez veces más potente (medida por la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por adenosina) y con una respuesta más predecible, es decir, sin no respondedores[37]. En el estudio JUMBO-TIMI-26, el prasugrel se asoció con una disminución de la incidencia de trombosis del vaso tratado con *stent* e isquemia recurrente[38]. Mayor interés tiene aún el desarrollo de 2 bloqueadores reversibles de los receptores $P2Y_{12}$: el cangrelor y el AZD6140[37]. El cangrelor es un fármaco de uso intravenoso que tiene una vida media en el plasma de 5 min y consigue en este punto un 90% de inhibición de la agregación plaquetaria, con normalización de ésta a los 20 min de la interrupción de la infusión intravenosa, mientras que el AZD6140 es un inhibidor reversible de administración oral.

El otro aspecto clave actual del tratamiento antiplaquetario en el SCASEST es la eficacia comparativa de la «doble» terapia (aspirina y clopidogrel) frente a la «triple» terapia (aspirina, clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa). La doble terapia ha demostrado su mayor eficacia frente al tratamiento con aspirina sola (estudio CURE). También ha sido superior en los pacientes con SCASEST de alto riesgo o en los que se indica un procedimiento de revascularización percutáneo en relación con la no utilización de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Es decir, cada combinación (clopidogrel + aspirina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa+ aspirina) por separado ha demostrado su eficacia, pero la triple agregación todavía se ha estudiado poco. La guías europeas[27] recomiendan con un grado I la triple terapia en los pacientes con SCASEST de alto riesgo o en aquellos en los que se ha programado una coronariografía y una eventual revascularización percutánea. Las guías americanas[32] sólo la recomiendan en aquellos en los que está prevista una intervención percutánea con un nivel IIa. Hay controversia sobre si realmente se obtiene beneficio con la administración adicional de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa al tratamiento combinado con aspirina y clopidogrel, sobre todo si este último se utiliza con una dosis de carga elevada. En 3 estudios con resultados a corto y largo plazo, el abciximab no mejoró la evolución clínica de pacientes sometidos a intervencionismo percutáneo pretratados con clopidogrel con dosis de carga de 600 mg[39-42]. Sin embargo, en 2 estudios (PEACE[43] y CLEAR-PLATELETS[44]) se ha observado el beneficio de la administración adicional de eptafibatide a la combinación de aspirina y clopidogrel en términos de grado de inhibición plaquetaria. En el estudio PEACE[43], realizado en pacientes con infarto de miocardio sin onda Q, se observó una mayor reducción de la actividad de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa (del 72 al 80%) cuando al tratamiento con aspirina, clopidogrel y enoxaparina se le añadía eptafibatide. De forma similar, en el CLEAR-PLATELETS[44], que incluía a pacientes con un procedimiento intervencionista percutáneo (no necesariamente pacientes con SCASEST), la asociación de eptafibatide a aspirina y clopidogrel incrementaba significativamente el grado de inhibición plaquetaria, sobre todo si se utilizaba una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel (la inhibición que se conseguía era doble con eptafibatide). En el último Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología se presentaron los resultados del estudio ELISA II[45], cuyo objetivo es precisamente comparar los efectos de la doble y la triple antiagregación en pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que se planifica la realización de una coronariografía. Los 328 pacientes incluidos fueron aleatorizados a doble antiagregación (aspirina y clopidogrel con dosis de carga de 600 mg) o a triple terapia (aspirina, clopidogrel con dosis de carga de 300 mg y tirofibán) y en el 58% de los pacientes se realizó una angioplastia coronaria, en el 16%, cirugía de revacularización, y el 12% siguió

tratamiento médico. Los objetivos principales del estudio fueron el tamaño del infarto (valorado mediante determinaciones de LDHQ48) y el flujo (de acuerdo con la clasificación TIMI) de la arteria causante. Los resultados mostraron que la triple antiagregación se asociaba con una disminución no significativa del tamaño del infarto, una mejoría significativa del porcentaje de pacientes con flujo TIMI 3 (el 67 frente al 47%) y una tendencia hacia una mayor supervivencia sin desarrollar infarto. Así pues, este último estudio tampoco aclara definitivamente la cuestión. Se deben tomar con precaución los hallazgos de estos estudios ya que, en general, son de tamaño reducido, muchos de ellos no incluyen sólo a pacientes con síndrome coronario agudo y, además, evalúan parámetros de valoración primaria blandos. Por tanto, la cuestión en el momento actual no está resuelta y debemos esperar a estudios de mayor tamaño y con objetivos clínicos (ISAR-REACT 2).

Terapia anticoagulante en el SCASEST

La eficacia de la anticoagulación con heparina en el SCASET asociada a la antiagregación plaquetaria está bien establecida. Las ventajas y las desventajas de la utilización de HBPM o heparina no fraccionada (HNF) en el SCASEST han sido objeto de controversia en los últimos años. El análisis conjunto de los 21.946 pacientes incluidos en los 6 estudios aleatorizados que compararon enoxaparina y HNF en el SCASEST estimó que el tratamiento con enoxaparina es similar, en términos de mortalidad, al uso de HNF, pero reduce un 9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1-17%) la incidencia de muerte e IAM a 30 días en comparación con la HNF, sin causar un incremento en la incidencia de hemorragias mayores o transfusión en los primeros 7 días[46]. Por tanto, parece que la enoxaparina es similar o ligeramente mejor que la HNF en los pacientes con SCASEST considerados de forma global, con un perfil de seguridad similar. De esta forma, diferentes expertos consideraban que la enoxaparina era preferible tras analizar los datos anteriores, junto con su comodidad de administración y el hecho de no precisar controles analíticos para el ajuste de dosis[47]. Sin embargo, las guías de práctica clínica del Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicadas aconsejan la utilización de HNF en lugar de enoxaparina en los pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que se ha planificado una estrategia invasiva[27]. Las razones que consideran son dos: *a)* en la mayor parte de los estudios, la realización de una coronariografía precoz era excluyente, no estaba recomendada o se dejaba a criterio de los médicos, y en los estudios SYNERGY[48] y A to Z[49] (SCASEST tratado invasivamente) la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue mayor sin beneficio en la incidencia de eventos y, *b)* la más fácil reversibilidad de la HNF con protamina en caso de complicación hemorrágica aguda grave. En cambio, considera preferible la enoxaparina si el paciente va a ser tratado de modo conservador y es muy tajante en el hecho de que, una vez administrado un tipo de heparina, no debe cambiarse.

El segundo aspecto de interés en el campo del tratamiento antitrombótico es el marcado por la comunicación, en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de septiembre de 2005, de los resultados del estudio OASIS-5/MICHELANGELO[50]. Es el estudio multicéntrico de mayor tamaño desarrollado en pacientes con SCASEST y en él participaron 578 centros de 41 países. Los 20.000 pacientes incluidos fueron aleatorizados a 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, según una hipótesis de no inferioridad, por una parte la eficacia (mortalidad, incidencia de infarto o isquemia refractaria a 9 días) y, por otra, la seguridad (complicaciones hemorrágicas). Entre los objetivos secundarios figuran la incidencia de eventos al mes y a los 6 meses. Los pacientes incluidos tenían un riesgo moderado o alto, ya que casi tres cuartas partes tenía elevación de la troponina y más del 80%, alteraciones en el electrocardiograma. 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 de muerte, infarto o isquemia refractaria del 5,0 frente al 5,8%; p para no inferioridad = 0,0068 y p para superioridad = 0,847) y, sin embargo, se asoció con una reducción de las hemorragias mayores del 45% (el 3,4 frente al 4,4%: *hazard ratio* [HR] = 0,55; IC del 95%, 0,45-0,62). Pero quizá lo más llamativo fueron los resultados al mes y los 6 meses. A los 6 meses hubo una reducción significativa en la incidencia del objetivo secundario combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular (ACV) (el 11,1 frente al 12,3%; p = 0,005), y también de la mortalidad y la incidencia de accidentes cerebrovasculares por separado. Los resultados fueron consistentes al analizar los diferentes subgrupos y, aunque la reducción absoluta del riesgo a los 6 meses no es alta (1,2%), el tratamiento de 1.000 pacientes con fondaparinux en lugar de con enoxaparina previene 10 infartos fatales, 4 ACV y 25 hemorragias mayores. El fondaparinux tiene un mecanismo de acción diferente del de la enoxaparina. Se une al factor Xa y previene la generación de trombina, mientras que los anticoagulantes previos inhibían la trombina después de su formación. Es necesario evaluar con detenimiento el estudio una vez publicados los hallazgos principales y secundarios, y ser prudentes al analizar las implicaciones de estos resultados.

Por último, y fuera del campo de las heparinas, hace un año se han publicado los resultados del estudio RE-

PLACE-2[51], que estudia la posible sustitución de la heparina por este antitrombínico. En este ensayo clínico se demostró que en pacientes con angioplastia urgente o electiva, la bivalirudina asociada, sólo en caso necesario, a los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa era similar a la combinación de HNF e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (objetivo principal: combinación de muerte, infarto de miocardio, necesidad de revascularización urgente y complicaciones mayores). En el grupo tratado con bivalirudina hubo menos complicaciones hemorrágicas, sin diferencias a largo plazo en la incidencia de muerte, infarto o necesidad de revascularización. El uso asociado de clopidogrel disminuyó los eventos en ambos grupos[52]. En un estudio monocéntrico[53] se han observado resultados similares, mientras que otros estudios[47] han mostrado que la bivalirudina asociada con los bloqueadores de los receptores IIb/IIIa, en comparación con la enoxaparina asociada con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, se asocia con una peor perfusión miocárdica y una mayor duración de los episodios de isquemia, y se observa una tendencia hacia el aumento del número de eventos, aunque la incidencia de hemorragias mayores fue menor. Si tomamos todos estos datos en conjunto podemos señalar que la bivalirudina parece tan segura e igual o ligeramente menos efectiva que la alternativa que supone la combinación de de heparina con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa[47].

Estrategia invasiva de manejo del SCASEST

Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados publicados desde 1999 con utilización *stent,* en caso de ICP, tienopiridinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, han mostrado la superioridad de la estrategia invasiva precoz sobre la conservadora en pacientes de riesgo alto con SCASEST. Esto ha sido recogido por las guías más recientes[26-30]. Durante el último año se ha generado información adicional de interés a partir de un metaanálisis[54] y una metarregresión[55], en los que se ha recopilado y analizado la información de todos los ensayos clínicos que han comparado la estrategia invasiva con la conservadora en los pacientes con SCASEST a partir de la publicación de los resultados del seguimiento a 5 años de los pacientes del estudio RITA 3[56] y de la comunicación de los resultados preliminares del estudio ICTUS[57].

Mehta et al[54] recogen en un metaanálisis los datos de los 7 ensayos clínicos con diseño adecuado (TIMI IIB, MATE, VANQWISH, FRISC II, TACTICS-TIMI 18, VINO y RITA 3) que compararon la estrategia invasiva y la conservadora en 9.208 pacientes con SCASEST. El análisis de la evolución clínica desde el ingreso hasta el alta hospitalaria muestra que la estrategia invasiva está asociada con un exceso de eventos en relación con la conservadora, probablemente por las complicaciones de la coronariografía y la posterior revascularización percutánea o quirúrgica. La mortalidad se incrementó un 60% (*odds ratio* [OR] = 1,60; IC del 95%, 1-14-2,25; p = 0,007), de forma que pasó del 1,1% en el grupo conservador al 1,8% en el grupo invasivo. Las tasas de infarto o reinfarto mostraron también una tendencia no significativa a ser más altas en los pacientes asignados al grupo intervencionista (un 24% más; p = 0,07), de forma que la incidencia de muerte o reinfarto fue de un 36% (OR = 1,36; IC del 95%, 1,12-1,66) más alta en los pacientes tratados invasivamente (el 5,2 frente al 3,8%; p = 0,002). Sin embargo, en la evaluación desde el alta hasta una media de seguimiento de 17,3 meses se observó una significativa reducción, en los pacientes asignados al grupo invasivo, tanto de la mortalidad (grupo invasivo 3,8%; grupo conservador 4,9%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,94; p = 0,01), como de la tasa de infarto o reinfarto (grupo invasivo 3,8%; grupo conservador 6,6%; OR = 0,56; IC del 95%, 0,46-0,67; p < 0,001), así como de la incidencia de muerte o infarto (grupo invasivo 7,4%; grupo conservador 11,0%; OR = 0,64; IC del 95%, 0,56-0,75; p < 0,001). Esta mejor evolución tras el alta de los pacientes del grupo invasivo compensó el exceso de eventos producidos durante la hospitalización, de forma que la estrategia invasiva disminuyó significativamente la tasa de infarto, muerte o infarto desde el ingreso hasta el final del seguimiento. También en el metaanálisis[54] se detectó que la estrategia invasiva se asociaba con una reducción del 23% en la tasa de angina severa al final del seguimiento (OR = 0,77; IC del 95%, 0,68-0,87) y del 34% en la necesidad de nuevas hospitalizaciones (OR = 0,66; IC del 95%, 0,60-0,72), y que los pacientes de más riesgo (con elevación de los marcadores de daño miocárdico) se beneficiaban más de la estrategia invasiva. Así, en los pacientes con elevación de los valores de troponina, la estrategia invasiva se asociaba con una clara reducción de la incidencia de muerte o infarto de miocardio, de forma que ésta fue del 10% en los pacientes manejados invasivamente y del 14% en los asignados a tratamiento conservador (OR = 0,69; IC del 95%, 0,55-0,86; p = 0,001). En los pacientes sin elevación de las concentraciones de troponina, la incidencia de eventos (infarto de miocardio o muerte) fue similar en los asignados a una estrategia invasiva que a una conservadora (el 6-7 frente al 7,4%; p = 0,42). Por tanto, estos datos, junto con la evaluación por separado de los distintos estudios, aportan suficiente evidencia para concluir que los pacientes con elevación de los marcadores de daño miocárdico se benefician de una estrategia invasiva, mientras que los resultados comparativos entre las dos estrategias en los pacientes con valores normales son similares.

La metarregresión realizada por Biondi-Zoccai et al[55] mostró que los predictores de supervivencia sin infarto en los pacientes con SCASEST tratados mediante procedimientos invasivos fueron el uso de antiagre-

gación plaquetaria agresiva (aspirina, tienopiridinas e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) y el uso de *stent.*

Recientemente se han publicado los datos de seguimiento a largo plazo de los pacientes del estudio RITA 3[56], que confirman la superioridad a largo plazo de la estrategia invasiva en los pacientes de alto riesgo. A los 5 años, la incidencia de muerte o infarto se redujo un 22% en los pacientes asignados a la estrategia invasiva (el 16,6 frente al 20%; OR = 0,78; IC del 95%, 0,61-0,99; p = 0,044), y también la mortalidad total (el 12,1 frente al 15,1%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,58-1,00; p = 0,054) y cardiovascular (OR = 0,68; IC del 95%, 0,49-0,95; p = 0,026). El beneficio de la estrategia invasiva se observó principalmente en los pacientes de más riesgo (reducción de la incidencia de muerte o infarto del 56%; OR = 0,44; IC del 95%, 0,25-0,76), mientras que los pacientes de muy bajo riesgo no obtuvieron ninguna ventaja con el tratamiento intervencionista.

Por tanto, estas 3 aportaciones del último año apoyaban el consenso general, recogido en las guías de práctica clínica más actuales[27], sobre la superioridad clínica de la estrategia invasiva en los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Sin embargo, los resultados del estudio ICTUS[57], presentado hace 1 año en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2004 en Munich, introducen algunos puntos de controversia. En este ensayo clínico, se aleatorizó a 1.201 pacientes con SCASEST de alto riesgo (elevación de los valores de troponina y alteraciones electrocardiográficas en más del 60% de los pacientes, o historia documentada de enfermedad coronaria) a una estrategia invasiva (coronariografía e ICP 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 o isquemia en la prueba de esfuerzo realizada antes del alta. Todos los pacientes fueron tratados con clopidogrel y abciximab en caso de ICP. En el grupo invasivo se realizó un ICP en el 73% de los pacientes en una media de tiempo de 19 h. En el grupo asignado a un manejo selectivamente invasivo esto ocurrió en el 47% de los pacientes en una media de tiempo de 11 días. La evolución clínica de ambos grupos fue similar, con una incidencia de muerte, infarto o necesidad de revascularización del 21,7% en el grupo invasivo y del 20,9% en el asignado a la estrategia invasiva selectiva (p = 0,59). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad (el 2,2 frente al 2%; p = 0,86), pero sí una mayor incidencia de infarto o reinfarto en el seguimiento en el grupo invasivo (el 14,6 frente al 9,4%; p = 0,006). Al año, la situación clínica en términos de angina fue similar. Las implicaciones clínicas de este estudio deben ser analizadas con precaución, pero los resultados podrían ser atribuidos al excelente tratamiento médico que recibieron ambos grupos y al alto porcentaje de pacientes del grupo más conservador en el que se efectuaron coronariografía y revascularización. Este aspecto abre un nuevo campo de investigación, que debería centrarse en la eficacia clínica de un tratamiento intermedio de los pacientes con SCASEST (tratamiento médico muy intensivo, investigación sistemática de isquemia en el seguimiento precoz e indicación «liberal» de procedimientos invasivos en los pacientes evaluados como de riesgo).

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La incidencia del IAM en el ámbito poblacional no sólo no parece estar descendiendo en España a tenor de la comparación entre los años 1985 y 1997 realizada por el equipo MONICA-Cataluña, sino que aumentó un 2,1% anual en los varones y un 1,8% en las mujeres. La tasa de mortalidad a 28 días se mantiene próxima al 50% en ambos sexos, si bien ésta parece encontrarse en ligero descenso entre los varones (–1,4% anual), sin cambios significativos en las mujeres[58].

Tratamiento concomitante

Entre las novedades en la investigación del IAM publicadas en el año 2005 se pueden destacar los resultados de varios estudios sobre eficacia y seguridad de varios tratamientos combinados de reperfusión y los de algunos tratamientos concomitantes. De ellos, los estudios que probablemente van a tener más impacto sobre la práctica clínica son los que evaluaron el papel del clopidogrel en los pacientes con IAM que no reciben angioplastia primaria. Dos estudios han demostrado por primera vez su eficacia y seguridad en este contexto. En el CLARITY (CLopidogrel as Adjunctive ReperfusIon TherapY), un estudio mixto, angiográfico y clínico, se aleatorizó a 3.491 pacientes > 75 años con IAM de < 12 h desde el inicio de los síntomas que fueron tratados con fibrinólisis a recibir clopidogrel (300 mg de carga + 75 mg/día hasta la realización de una coronariografía, que debía efectuarse entre las 48 y las 192 h desde el ingreso, o el octavo día postinfarto) o placebo. El tratamiento con clopidogrel demostró una reducción relativa del 36% (del 21,7 al 15%; p < 0,001) en la incidencia del objetivo principal del estudio (combinación de oclusión de la arteria causante del IAM en la coronariografía –flujos TIMI 0 o 1–, muerte o infarto recurrente antes del cateterismo), sin incrementar el riesgo de hemorragia mayor o intracerebral (incidencias respectivas del 1,3 y el 0,5% con clopidogrel y del 1,1 y el 0,7% con placebo). A los 30 días, la incidencia del riesgo de muerte cardiovascular, infarto recurrente o revascularización urgente por indicación clínica fue un 20% menor en el grupo activo (el 11,6 frente al 14,1%; p = 0,03).

Estos resultados eran homogéneos en todos los subgrupos preespecificados[59]. Un subestudio previamente establecido (CLARITY-PCI) para analizar el efecto del clopidogrel en la incidencia de muerte CV, infarto recurrente y ACV desde el procedimiento hasta los 30 días en los pacientes en los que se implantó un *stent* coronario mostró que los pacientes pretratados presentaron una incidencia un 46% menor (el 3,6 frente al 6,2%; p = 0,008) del objetivo combinado que los que recibieron placebo, sin incremento en la incidencia de hemorragias de cualquier tipo. Además, la incidencia de reinfarto y ACV antes del cateterismo fue un 38% menor, por lo que la diferencia absoluta de eventos entre la aleatorización y los 30 días era del 4,5% (reducción relativa del riesgo [RRR] = 41%; p = 0,001), y se estimó que el número de pacientes que era necesario tratar (NNT) para reducir un evento en este ámbito era de 23[60].

El estudio COMMIT (ClOpidogrel & Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), que fue presentado por primera vez en el congreso del American College of Cardiology 2005, es un megaensayo clínico que incorporó, en 1.250 hospitales chinos, a 45.852 pacientes con sospecha de IAM con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de menos de 24 h de evolución que no iban a recibir tratamiento con angioplastia primaria ni tenían alto riesgo de sangrado, para evaluar el efecto del tratamiento con metoprolol y del clopidogrel en una aleatorización cruzada 2 × 2 sobre la mortalidad o la incidencia de muerte, reinfarto y ACV hasta el alta (o hasta las 4 semanas en los pacientes hospitalizados). De las características de la población destacan una edad de 70 años en el 26%, la mitad aproximadamente presentaba infartos de localización anterior, un tercio ingresó en las primeras 6 h, un 24% se encontraba en clase Killip III o IV, y recibían tratamiento con fibrinólisis la mitad de los pacientes y dos tercios de los que ingresaron en las primeras 12 h. En el grupo de clopidogrel, el tratamiento con 75 mg/día durante un promedio de 16 días, sin dosis de carga, se asoció con una reducción relativa de 7% en la mortalidad por cualquier causa (el 7,5 frente al 8,1%; p = 0,03) y de 9% (el 9,3 frente al 10,1%; p = 0,002) en la incidencia de muerte, reinfarto o ACV, sin ningún efecto en la incidencia de hemorragia cerebral o de hemorragias mayores (el 0,58 frente al 0,54%). Estos resultados eran concordantes en la mayor parte de los subgrupos analizados, aunque el efecto parece tener relación con el tiempo en el que se iniciaba el tratamiento (máximo en las primeras 6 h, nulo a partir de las 12 h). En el segundo subestudio se comparó el efecto del tratamiento precoz con metoprolol (15 mg intravenosos en 3 dosis en 15 min + 200 mg/día durante un promedio de 16 días) frente a placebo. Un 98,5% de los pacientes recibió al menos una dosis intravenosa y un 90%, las 3, y completó el tratamiento oral más del 86% de los pacientes. El metoprolol no mostró ningún efecto sobre la mortalidad (el 7,7 frente al 7,8%) o la incidencia del objetivo combinado. Sin embargo, este efecto era la combinación de una reducción relativa del 22% en la incidencia de muerte arrítmica frente a un incremento del 29% en la muerte secundaria a shock cardiogénico. Este efecto era particularmente marcado en los pacientes de alto riesgo, sobre todo en los que ingresaron en clase III de Killip, y durante los primeros 2 días de evolución. El tratamiento con metoprolol fue efectivo y se obtuvo una reducción significativa en la incidencia de reinfarto (del 2,5 al 2%) y fibrilación ventricular (del 3 al 2,5%), aunque el beneficio fue más importante en los pacientes tratados con fibrinolíticos.

El estudio DIGAMI-2 intentó ampliar los conocimientos sobre el beneficio de la terapia intensiva con insulina observado en el DIGAMI en pacientes diabéticos con IAM. En este estudio se compararon 3 pautas distintas de tratamiento en 1.253 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (menos de la mitad de los previstos) para demostrar un efecto sobre la mortalidad por cualquier causa: *a)* una infusión de insulina-glucosa durante 24 h seguida de un control a largo plazo con inyecciones de insulina subcutánea; *b)* una infusión de insulina-glucosa durante 24 h seguida de un control estándar de la glucemia, y *c)* un tratamiento metabólico sistemático de acuerdo con las pautas locales. Tras 2,1 años de seguimiento promedio no se encontraron diferencias entre los grupos en la mortalidad (el 23,4, el 21,2 y el 17,9%, respectivamente), la incidencia de reinfarto o ACV o en los valores de HbA_{1c} o de glucemia, aunque un estudio epidemiológico añadido por los autores confirma que la glucemia es un importante predictor de mortalidad a largo plazo en estos pacientes[61]. En otro gran estudio se investigó la eficacia de la administración sistemática durante 24 h de la «solución polarizante» (infusión de glucosa, insulina y potasio [GIK]) para reducir la mortalidad en 20.201 pacientes con IAM de menos de 12 h de evolución comparada con el tratamiento habitual. La infusión de GIK no produjo ningún efecto significativo en la incidencia de muerte, parada cardíaca, shock cardiogénico o reinfarto a los 30 días, tanto en el grupo completo como en los subgrupos preespecificados[62].

A la espera de la publicación de los resultados definitivos del COMMIT, cabe esperar que el clopidogrel se incorpore al tratamiento sistemático del IAM no tratado con angioplastia primaria, así como la eplerenona en los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda que desarrollan insuficiencia cardíaca. Por el contrario, la utilización sistemática de bloqueadores beta y de GIK en todos los pacientes queda definitivamente descartada, mientras que la pauta óptima de control de la glucemia en los diabéticos con IAM sigue pendiente de investigación, aunque se sugiere que debe centrarse en un control estricto y efectivo de la glucemia.

Tratamiento de reperfusión

Respecto al tratamiento de reperfusión, no ha habido avances significativos, tanto en la fibrinólisis como en la angioplastia primaria (AP) en sí mismos. Sin embargo, en varios estudios se han valorado distintas estrategias para intentar optimizar los tiempos de reperfusión y los tratamientos asociados. Así, el estudio FASTER-TIMI 24 no encontró ninguna dosis de tirofibán que, añadida a una dosis reducida de tecneplasa (TNK), mejorara la proporción de pacientes con un flujo TIMI 3 a los 60 min, objetivo principal del estudio, en comparación con los que recibieron TNK solamente, aunque sí se observó una mayor proporción de pacientes con resolución completa del segmento ST[63].

Un tema polémico es el de la angioplastia de rescate tras la fibrinólisis fallida. En un estudio observacional francés se estudió a 345 pacientes con IAM de menos de 6 h de evolución que fueron tratados con fibrinólisis y a los que se les realizó una coronariografía a los 90 min, y se comparó la evolución de los 208 pacientes que tuvieron una fibrinólisis efectiva (flujo TIMI 3 en la arteria causante del IAM) con los 91 que en que fue fallida (flujo TIMI 0 o 1) y se realizó una angioplastia de rescate. Las supervivencias global, CV y libre de infarto recurrente o revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca fueron virtualmente idénticas en ambos grupos, lo que sugiere que la angioplastia de rescate se asocia con un excelente pronóstico[64].

El grupo de Zwolle estudió la utilidad clínica de la implantación sistemática de *stent* en la AP. Para ello aleatorizaron a 1.683 pacientes consecutivos con IAM, sin criterios de exclusión, a recibir AP con balón frente a la implantación sistemática de *stent.* No se encontraron diferencias en la incidencia de muerte o reinfarto al año entre los dos grupos (el 14 frente al 12,5% según el análisis por intención de tratamiento y el 12,4 frente al 11,3% según el tratamiento recibido), lo que pone en duda la utilidad del uso sistemático del *stent*[65]. El grupo alemán BRAVE-2 (Beyond 12 hours Reperfusión AlternatiVe Evaluation) realizó un estudio aleatorizado en 385 pacientes para determinar si una estrategia invasiva precoz en pacientes con IAM de 12-48 h de evolución es capaz de reducir el tamaño del infarto comparada con una estrategia convencional. El tamaño final del infarto medido mediante tomografía computarizada por emisón de fotón único (SPECT) con ^{99m}Tc-sestamibi a los 5-10 días fue menor (8%; IC del 95%, 2-15,8) en el grupo con coronariografía-revascularización que en el de tratamiento conservador (13%; IC del 95%, 3-27), con una diferencia media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a favor del grupo invasivo del 6,8% (IC del 95%, 3,5-10,2). Este beneficio se asoció con una menor incidencia de eventos clínicos: muerte, infarto recurrente y ACV (el 4,4 frente al 6,6%; p = NS)[66].

Uno de los aspectos más investigados en la actualidad es el de la angioplastia facilitada. En varios estudios reducidos se ha obtenido resultados discrepantes. En la reperfusión farmacológica, en un pequeño estudio (164 pacientes) se comparó una pauta de fibrinólisis combinada (aspirina, heparina, abciximab y media dosis de reteplase) frente a una estrategia de angioplastia facilitada con la misma pauta para evaluar el impacto en el tamaño del infarto medido por resonancia magnética, la resolución del segmento ST y el objetivo clínico de muerte, reinfarto, hemorragia mayor y ACV a 6 meses. La estrategia de angioplastia sistemática tras el tratamiento mixto de reperfusión se asoció con un menor tamaño del infarto y una mayor resolución del segmento ST, con una tendencia hacia una menor incidencia de eventos clínicos que el tratamiento farmacológico aislado[67]. El estudio CAPITAL AMI (Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis ALone in Acute Myocardial Infarction) comparó la fibrinólisis con TNK frente a una estrategia de angioplastia facilitada con TNK en 170 pacientes con IAM de alto riesgo. La incidencia del objetivo principal (muerte, reinfarto, isquemia recurrente inestable o ACV a los 6 meses) fue menor en el grupo de angioplastia facilitada que en el de fibrinólisis (el 11,6 frente al 24,4%; p < 0,04), principalmente a expensas de la reducción en las recurrencias isquémicas, con una tasa de hemorragias mayores del 8,1 frente al 7,1% (p = NS)[68].

El estudio más importante hasta el momento es el ASSENT 4, presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (Van de Werf, comunicación personal, ESC 2005). En él se comparó la AP frente a la angioplastia facilitada con dosis completa de TNK en pacientes con IAM extensos (6 mm de elevación acumulada del segmento ST) de < 6 h de evolución. El comité de seguridad interrumpió prematuramente el estudio cuando se había incluido a 1.667 pacientes por encontrarse una mortalidad a los 30 días en el grupo de angioplastia facilitada (6%) superior a la de la AP (3,8%; p = 0,04), con incidencias más elevadas de oclusión aguda (el 1,9 frente al 0%), reinfarto (el 4,1 frente al 1,9%), necesidad de nueva revascularización de la arteria causante (el 4,4 frente al 1%), ACV total, isquémico y hemorrágico (el 1,81, el 0,6 y el 0,97%, respectivamente, frente a ninguno) y hemorragias totales (el 31,3 frente al 23,4%). La diferencia se explicó por los excelentes resultados obtenidos por la AP sola, mejores que los esperados de acuerdo con lo publicado previamente. Sin embargo, el objetivo principal del estudio (muerte, shock o insuficiencia cardíaca a los 90 días) sigue pendiente de comunicación.

Reperfusión en el anciano

La elección del tratamiento de reperfusión en el anciano es uno de los temas más controvertidos en la ac-

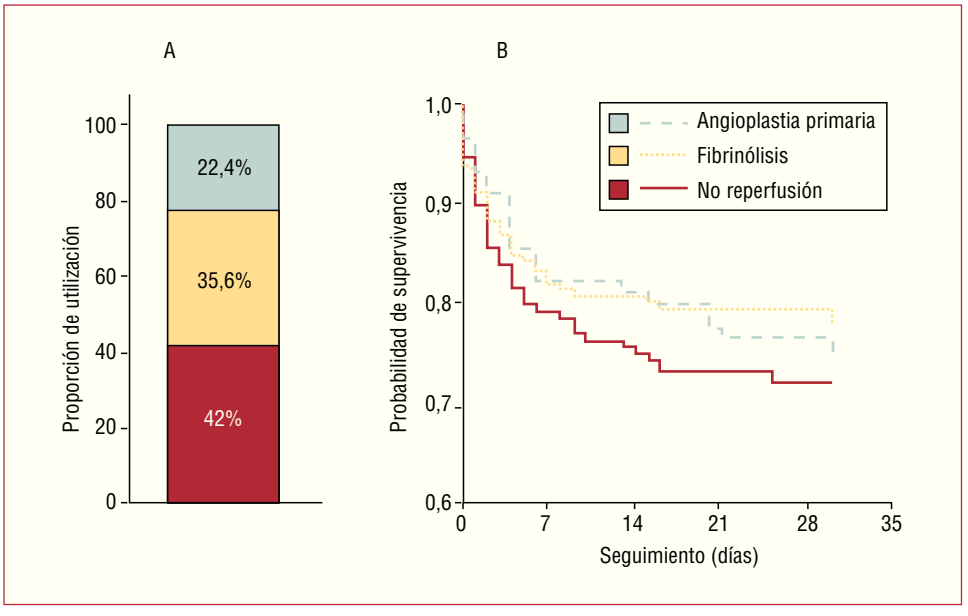

Fig. 3. Resultados de los 410 pacientes de 75 años con infarto agudo de miocardio recogidos en los registros TRIANA-1[70] y TRIANA-2[71]. A. proporción de pacientes que recibieron o no tratamiento de reperfusión. B. supervivencia a 30 días de acuerdo con el tratamiento de reperfusión recibido.

tualidad[69]. Las secciones de cardiopatía isquémica y de hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología realizaron el registro TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de Miocardio eN Ancianos) como un estudio piloto para decidir si era factible y apropiado realizar un ensayo clínico en el que se compararan la fibrinólisis y la AP en pacientes de 75 años. Con este estudio se determinó cuál es el tratamiento de reperfusión utilizado en los pacientes ancianos (de 75 años) con IAM en los centros españoles con programas activos de angioplastia primaria y su evolución clínica. Para ello se realizaron 2 subregistros: TRIANA-1, en el que se incluyó a los pacientes de cualquier edad que recibieron una angioplastia precoz tras el IAM[70], y TRIANA-2, en el que se estudió a los pacientes de 75 años que no recibieron un tratamiento intervencionista precoz[71]. En el TRIANA-1 se incluyó a 459 pacientes en 3 meses, el 76% por AP y el resto de rescate. La tasa de éxito del procedimiento fue del 83%, con una mortalidad hospitalaria del 10,8%. El retraso promedio desde el inicio de los síntomas hasta el paso de guía fue de 260 min y el tiempo puerta-guía, 102 min (IC del 95%, 60-190 min). Se utilizó *stent* en el 93% de los casos e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el 55%. Al comparar los resultados de los pacientes de 75 años con los de los más jóvenes se observó que aunque la tasa de éxito era similar (el 84 y el 86%, respectivamente), los primeros tenían incidencias muy superiores de muerte, shock cardiogénico, complicaciones mecánicas, ACV y hemorragias mayores, si bien su situación clínica inicial (factores de riesgo, cardiopatía previa y clase de Killip) era mucho más desfavorable[70]. En el TRIANA-2 se incluyó a 306 pacientes en 4,5 meses, a los que se sumaron en el análisis los 104 del TRIANA-1 de 75 años de edad. De los 410 pacientes, un 42% no recibió terapia de reperfusión, un 35,6% fue tratado con fibrinólisis y sólo un 22,4%, con AP. Las causas referidas para no administrar fibrinólisis fueron retraso (51%), edad avanzada (12%), comorbilidad (11%) y otras (18%). En un 22% no había causa aparente. No se encontraron diferencias de acuerdo con el tratamiento recibido en la mortalidad hospitalaria (el 21,2% con fibrinólisis, el 23,9% con AP y el 26,7% sin reperfusión) y en la supervivencia a 30 días. En la figura 3[70,71] se resumen los resultados principales de los pacientes ancianos incluidos en TRIANA 1 y 2. Varios estudios analizan el efecto de la edad sobre los resultados de las terapias de reperfusión. El estudio Pronóstico del Primer Infarto de Miocardio en Mayores de 75 años, un registro español de pacientes de 75 años de edad ingresados en una unidad coronaria por su primer IAM, analizó el impacto de las distintas estrategias de reperfusión en 706 pacientes ingresados consecutivamente entre 1988 y 2000. En este estudio se demostró que la fibrinólisis aumenta en más de 3 veces el riesgo de rotura cardíaca en los ancianos con primer IAM, lo que podría explicar el «riesgo precoz» o, al menos, la ausencia de beneficio inicial que ha sido descrito con esta terapia en ellos. Este riesgo es particularmente importante en mujeres, infartos anteriores y, sobre todo, cuando la fibrinólisis se administra pasadas las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas. A largo plazo, tanto la fibrinólisis como la AP se asocian con un mejor pronóstico[72]. En otro estudio observacional se planteó si un menor grado de perfusión miocárdica es la explicación de la menor eficacia de la AP en los pacientes de edad avanzada y se compararon las tasas de perfusión miocárdica y de resolución del segmento ST entre los distintos grupos de edad (< 45, 45-55, 55-65, 65-75 y > 75

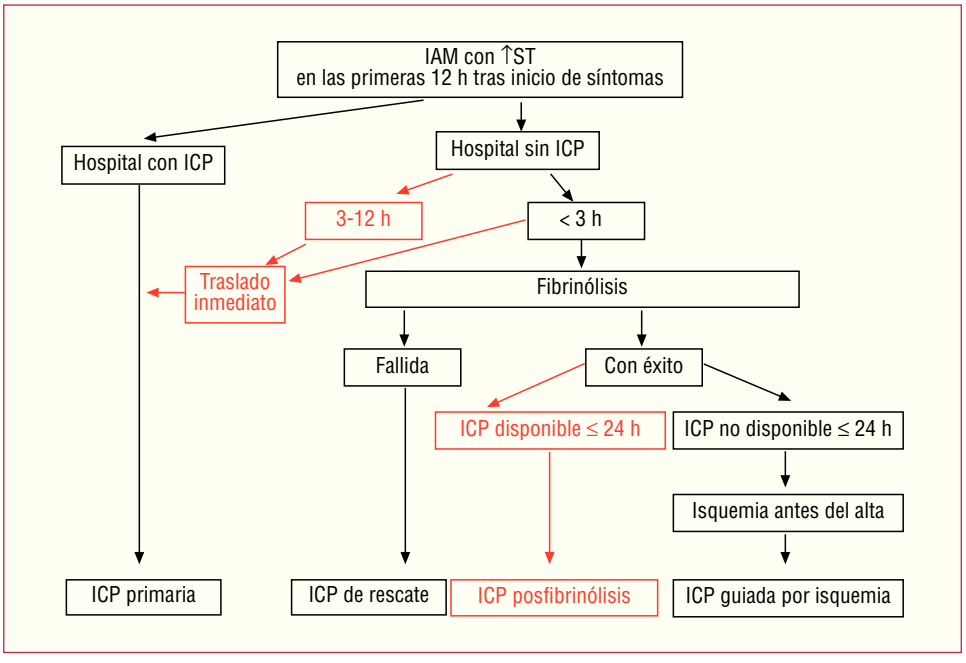

Fig. 4. Adaptación del esquema de manejo del IAM con elevación del segmento ST propuesto en las guías de práctica clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo de la European Society of Cardiology[27]. En rojo se señalan los cambios más relevantes respecto a las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre IAM con elevación del segmento ST publicadas en el año 2003 por la misma sociedad.
IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

años) de 1.548 pacientes consecutivos tratados con AP. La edad avanzada se asociaba con un mayor riesgo clínico y angiográfico, así como con un mayor retraso en la AP. Las tasas de reperfusión, éxito angiográfico, perfusión miocárdica y resolución del segmento ST disminuían progresivamente con la edad, y estas asociaciones persistían tras ajustar por las diferencias en los factores de confusión. En el análisis multivariable, tanto la edad ($p < 0,00001$) como una menor perfusión miocárdica ($p < 0,0001$) fueron seleccionados como predictores independientes de una mayor mortalidad al año[73].

Se han comunicado los resultados del SENIOR PAMI[74], un ensayo clínico que pretendía comparar la AP con la fibrinólisis en pacientes de > 70 años e infarto de miocardio entre 30 min y 12 h. Por desgracia, el estudio fue suspendido precozmente por la falta de incorporación de pacientes a partir de los años 2004 y 2005, cuando se publicaron estudios que indicaban la superioridad de la AP sobre la fibrinólisis en el infarto de miocardio. Sin embargo, el análisis de los datos de 481 pacientes ha revelado que la AP no era estadísticamente superior a la fibrinólisis en esta población de pacientes ancianos. La mortalidad fue similar entre ambos tratamientos (el 10% en la AP frente al 13% en la fribrinólisis; $p = 0,48$), aunque el evento combinado de mortalidad, ACV o reinfarto fue menor con AP (el 11,6 frente al 18%; $p = 0,05$). Esta discreta ventaja de estos eventos combinados se perdía en el subgrupo de edad > 80 años.

Finalmente, la European Society of Cardiology publicó sus nuevas guías de práctica clínica sobre ICP. El hecho de que gran parte del documento revise las indicaciones del ICP y los tratamientos alternativos ha convertido a estas guías en una actualización *de facto* de las guías de IAM y SCASEST. Desde el punto de vista del IAM, las recomendaciones incluyen la utilización mucho más frecuente del intervencionismo en casi todos los pacientes. Los aspectos clave que se modifican respecto a las últimas recomendaciones, publicadas en 2003, son principalmente dos (fig. 4, señalado en rojo). El primero es la importancia que adquiere el tiempo desde el inicio de los síntomas para decidir el tipo de tratamiento de reperfusión y la estrategia para alcanzarla. Así, se recomienda la realización de AP en todos los pacientes que lleguen con > 3 h de evolución desde el inicio de los síntomas. En los centros sin disponibilidad para realizarla se recomienda el traslado de estos pacientes a centros con capacidad. En los pacientes que llegan en las primeras 3 h se admite el uso de la fibrinólisis en los centros sin disponibilidad para realizar AP, aunque también se recomienda valorar el traslado ante la ventaja en la reducción en la incidencia de ACV (indicación de grado IC). La segunda novedad es la recomendación de grado IA de realizar coronariografía sistemática a todos los pacientes con reperfusión farmacológica con éxito en los centros en que hay disponibilidad para hacerla en menos de 24 h[27]. Esta es la que probablemente supone una modificación mayor de la sistemática clínica usada por la mayoría.

En resumen, los puntos clave sobre las novedades presentadas en el año 2005 acerca del manejo del IAM están más basados en las estrategias que en el propio tratamiento de reperfusión, así como en la demostración de la eficacia del clopidogrel para mejorar el pronóstico en los pacientes con IAM no tratados con AP. Por el contrario, se ha constatado que todavía no se ha

diseñado una pauta de facilitación de la angioplastia más eficaz que los tratamientos disponibles y que son necesarios más estudios para definir el tratamiento óptimo en los pacientes diabéticos y ancianos con IAM. La utilización de GIK parece ya descartada en este ámbito.

PREVENCIÓN EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Prevención primaria

El estudio revelación del año 2005 sobre prevención primaria ha sido la publicación de los resultados del efecto de la aspirina en las mujeres[75]. En este estudio, cerca de 40.000 mujeres > 45 años se aleatorizó a recibir aspirina o placebo y seguidas durante 10 años, sin que se demostrara ningún efecto significativo en el objetivo primario (muerte de causa CV, infarto de miocardio no fatal o ACV no fatal). Sin embargo, al analizar los objetivos por separado se demostró una reducción significativa del ACV isquémico (a expensas de un ligero aumento no significativo de la hemorragia cerebral), pero no del infarto de miocardio ni de la muerte de causa CV.

Prevención secundaria

El control de los factores de riesgo coronario sigue siendo esencial después de un evento coronario y, en este sentido, el abandono del hábito tabáquico es fundamental. Se ha publicado una revisión de los principales estudios que analizan diferentes métodos para dejar de fumar[76] (nicotina en parche, chicle o inhalada, bupropión o modificación conductual) realizados desde 1970 a 2004. En general, todas estas medidas son efectivas comparadas con el placebo, pero la tasa de tabaquismo activo a los 12 meses sigue siendo elevada.

La depresión después de un síndrome coronario agudo es frecuente (entre el 17 y el 26% de los casos) y sigue siendo un tema muy mal evaluado entre los cardiólogos; además, tiene importantes implicaciones pronósticas, ya que se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita y reingresos[77]. Asimismo, se ha descrito una relación entre la insuficiencia cardíaca postinfarto y la depresión[78]. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina pueden mejorar los síntomas depresivos, pero no tienen un impacto significativo en la evolución de los ACV en estos pacientes, por lo que en el futuro es necesario un gran esfuerzo investigador para analizar este frecuente problema y encontrar nuevas vías terapéuticas.

La prevención secundaria postinfarto con antibióticos no ha encontrado nuevas evidencias en las publicaciones de los últimos meses. El tratamiento con gatifloxacina contra la *Chlamydia pneumoniae* utilizado en el estudio PROVE IT TIMI 22 no ha demostrado ningún beneficio en pacientes con síndrome coronario agudo reciente[79]. En pacientes con cardiopatía isquémica estable, la azitromicina tampoco ha demostrado ningún beneficio en su evolución[80].

El tratamiento con estatinas en todas las formas de cardiopatía isquémica se está generalizado. En pacientes con síndrome coronario agudo, el inicio de tratamiento durante las primeras 24 h de ingreso se asocia con un mejor pronóstico en el seguimiento, según el análisis de la base de datos del Cuarto Registro Americano de infarto de miocardio realizado en algo más de 300.000 pacientes[81]. Además, los pacientes que discontinúan el tratamiento con estatinas cuando son ingresados por un síndrome coronario agudo tienen un peor pronóstico. En pacientes con cardiopatía isquémica estable, la atorvastatina en dosis de 80 mg ha demostrado tener un mayor impacto en la reducción de ACV que la atorvastatina 10 mg, a pesar de que ambas dosificaciones eran capaces prácticamente de reducir el cLDL por debajo de 100 mg/dl (101 mg/dl con atorvastatina 10 mg y 77 mg/dl con atorvastatina 80 mg)[82]. Sin embargo, las dosis elevadas de estatinas no parecen tener efecto en la isquemia ambulatoria, el tiempo hasta la isquemia en una prueba de esfuerzo o la frecuencia de las crisis de angina[83].

La muerte súbita postinfarto de miocardio sigue siendo un motivo de fuerte preocupación. En los últimos meses hemos tenido nueva información sobre la historia natural de este acontecimiento y la necesidad de su prevención. En un subanálisis reciente del estudio Valiant[84] se ha estimado que la máxima incidencia ocurre en el primer mes postinfarto (1,4%) y posteriormente hay una reducción, pero con una frecuencia que se mantiene constante entre un 1,14 y un 1,18% por mes. Para prevenir este acontecimiento fatal tenemos nuevos datos de estudios ya realizados. Por ejemplo, un subanálisis del ensayo EPHESUS[85] ha demostrado que la administración precoz de eplerenona 25 mg al día en pacientes con infarto de miocardio, fracción de eyección < 40% y signos de insuficiencia cardíaca reduce de forma significativa la mortalidad total en el primer mes del tratamiento (el 4,6 frente al 3,2%; reducción relativa del 31%; p = 0,004). Otro aspecto interesante en la prevención de las arritmias postinfarto de miocardio y su impacto en la reducción de la mortalidad es el subanálisis de CAPRICORN, en el que los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular ya tratados con IECA se benefician de la adición de carvedilol en cuanto a la reducción de la muerte súbita[86].

El tratamiento antiagregante-anticoagulante oral postsíndrome coronario agudo sigue siendo objeto de debate. Un reciente metaanálisis del uso combinado de anticoagulación oral y antiagregación confirma la superioridad de esta asociación sobre la antiagregación sola en la prevención de eventos coronarios mayores,

pero a expensas de un mayor riesgo de hemorragia[87]. En el futuro se deberá definir si esta asociación tiene un riesgo/beneficio similar o mejor que las nuevas asociaciones entre antiagregantes plaquetarios («doble antiagregación»).

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. Circulation. 2001;104:974-5.
2. Taylor KE, Giddings JC, Van den Berg CW. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1225-30.
3. Trion A, De Maat MP, Jukema JW, Van der Laarse A, Maas MC, Offerman EH, et al. No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E*3-Leiden/human C-reactive protein transgenic mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1635-40.
4. Reifenberg K, Lehr HA, Baskal D, Wiese E, Schaefer SC, Black S, et al. Role of C-reactive protein in atherogenesis: can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1641-6.
5. Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, et al. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:8309-14.
6. Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, Krebs A, Nauck M, Wanner C, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation. 2005;112:1016-23.
7. Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, et al. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1509-15.
8. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. Clin Chem. 2004;50:574-81.
9. Kamimura M, Viedt C, Dalpke A, Rosenfeld ME, Mackman N, Cohen DM, et al. Interleukin-10 suppresses tissue factor expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages via inhibition of Egr-1 and a serum response element/MEK-ERK1/2 pathway. Circ Res. 2005;97:305-13.
10. Halvorsen B, Waehre T, Scholz H, Clausen OP, Von der Thusen JH, Muller F, et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms. J Lipid Res. 2005;46:211-9.
11. Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García González MJ, Ferrer Hita J. Asociación entre concentraciones séricas de interleucina 10 y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria. Rev Esp Cardiol. 2005;58:626-30.
12. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, De la Rosa A, Vargas M, Ferrer J, García M. Role of endogenous interleukin-10 production and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty interleukin-10 and primary angioplasty. Int J Cardiol. 2005;99:77-81.
13. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. J Intern Med. 2005;257:167-75.
14. Kawano T, Saito T, Yasu T, Saito T, Nakamura T, Namai K, et al. Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease. Metabolism. 2005;54:653-6.
15. Thamer C, Stefan N, Stumvoll M, Haring H, Fritsche A. Reduced adiponectin serum levels in smokers. Atherosclerosis. 2005;179:421-2.
16. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. Circulation. 2005;111:747-53.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2054-61.
18. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685-95.
19. Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, Boullier A, Hartvigsen K, Hörkkö S, et al. The Immune System and Atherogenesis. The role of natural antibodies in atherogenesis. J Lipid Res. 2005;46:1353-63.
20. Ameli S, Hultgårdh-Nilsson A, Regnström J, Calara F, Yano J, Cercek B, et al. Effect of immunization with homologous LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 1996;16:1074-9.
21. Zhou X, Robertson AK, Mats Rudling M, Parini P, Hansson GK. Lesion development and response to immunization reveal a complex role for CD4 in atherosclerosis. Circulation Res. 2005;96:427-34.
22. Hauer AD, Uyttenhove C, De Vos P, Stroobant V, Renauld JC, Van Berkel TJ, et al. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis. Circulation. 2005;112:1054-62.
23. García-Moll X. Vacuna antigripal: ¿nuevas indicaciones de una vieja conocida? Rev Esp Cardiol. 2003;56:944-6.
24. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:18-28.
25. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet. 2004;364:141-8.
26. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1690-9.
27. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. Rev Esp Cardiol. 2005;58:679-728.
28. 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.
29. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (euro Heart Survey ACS). Eur Heart J. 2002;23:1190-201.
30. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE quality improvement initiative. JAMA. 2004;292:2096-104.
31. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2002;23:1809-40.

32. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation. 2002;106: 1893-900.
33. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. Circulation 2005; 111:2560-4.
34. Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkila J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. Eur Heart J. 2004;25:476-83.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol. 2005;45: 1392-6.
36. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, DiSciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Study. Circulation. 2005;111:2099-106.
37. Boeynaems JM, Van Giezen H, Savi P, Herbert JM. P2Y receptor antagonists in thrombosis. Curr Opin Invest Drugs. 2005;6:275-82.
38. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al; JUMBO-TIMI 26 Investigators. A randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, to clopidogrel in percutaneous coronary intervention; results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circulation. 2005;111:3366-73.
39. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. N Engl J Med. 2004;350:232-8.
40. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. Circulation. 2004; 110:3627-35.
41. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van der Goten P, et al. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis. Eur Heart J. 2005;26:567-75.
42. Schomig A, Schmitt C, Dibra A, Mehilli J, Volmer C, Schuhlen H, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. One year outcomes with abciximab vs. placebo during percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. Eur Heart J. 2005;26:1379-84.
43. Dalby M, Montalescot G, Bal dit Sollier C, Vicaut E, Soulat T, Collet JP, et al. Eptifibatide provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the platelet activity extinction in non-Q-wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatide (PEACE) study. J Am Coll Cardiol. 2004;43:162-8.
44. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. Circulation. 2005;111:1153-9.
45. Rasoul S. A comparison of dual versus triple antiplatelet therapy in patients with non ST segment elevation acute coronary syndromes. Results of the ELISA-2 trial. Presentado en el XXV Congreso de la European Society of Cardiology 2005. Estocolmo, 6 de septiembre de 2005.
46. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA. 2004;292: 89-96.
47. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2005;46:906-19.
48. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA. 2004;292:45-54.
49. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al; A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:55-64.
50. Mehta S, Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,000 high risk patients with ACS without ST elevation: the OASIS 5 Michelangelo programme. Presentado en el XXV Congreso de la European Society of Cardiology 2005. Estocolmo, 5 de septiembre de 2005.
51. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. JAMA. 2004;292:696-703.
52. Saw J, Lincoff AM, DeSmet W, Betriu A, Rutsch W, Wilcox RG, et al; REPLACE-2 Investigators. Lack of clopidogrel pre-treatment effect on the relative efficacy of bivalirudin with provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared to heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa blockade: a REPLACE-2 substudy. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1194-9.
53. Gurm HS, Rajagopal V, Fathi R, Vivekanathan D, Yadav JS, Bhatt DL, et al. Effectiveness and safety of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in a single medical center. Am J Cardiol. 2005;95:716-21.
54. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of the randomized trials. JAMA. 2005;293:2908-17.
55. Biondi-Zoccai GGL, 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.
56. 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.
57. Schellekens S, Verheugt FW. Hotline sessions of the 26th European Congress of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:2164-6.
58. Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. Eur Heart J. 2005;26:505-15.

59. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005;352:1179-89.
60. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with st-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY Study. JAMA. 2005;294:1224-32.
61. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J. 2005;26:650-61.
62. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. JAMA. 2005; 293:437-46.
63. Ohman EM, Van de Werf F, Antman EM, Califf RM, De Lemos JA, Gibson CM, et al. Tenecteplase and tirofiban in ST-segment elevation acute myocardial infarction: Results of a randomized trial. Am Heart J. 2005;150:79-88.
64. Steg PG, Francois L, Iung B, Himbert D, Aubry P, Charlier P, et al. Long-term clinical outcomes after rescue angioplasty are not different from those of successful thrombolysis for acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2005;26:1831-7.
65. Suryapranata H, De Luca G, Van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA, Dambrink JHA. Is routine stenting for acute myocardial infarction superior to balloon angioplasty? A randomised comparison in a large cohort of unselected patients. Heart. 2005; 91:641-5.
66. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:2865-72.
67. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, et al. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2005;26:1956-63.
68. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). J Am Coll Cardiol. 2005;46:417-24.
69. Mehta RH, Granger CB, Alexander CP, Bossone E, White HD, Sketch Jr MH. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly. Benefits and risks. J Am Coll Cardiol. 2005; 45:471-8.
70. Cequier A, Bueno H, Augé JM, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Heras M. Características y mortalidad del infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario percutáneo primario en España. Resultados del registro TRIANA1. Rev Esp Cardiol. 2005;58:341-50.
71. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Cequier A, Augé JM, Heras M. Características clínicas, tratamiento y evolución del infarto agudo de miocardio en ancianos tratados médicamente. Resultados del registro TRIANA 2. Rev Esp Cardiol. 2005;58:351-8.
72. Bueno H, Martínez-Selles M, Pérez-David E, López-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2005;26:1705-11.
73. De Luca G, Van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Dambrink JHE, et al. Ageing, impaired myocardial perfusion, and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. Eur Heart J. 2005;26:662-6.
74. Grines, C. SENIOR PAMI. A prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. TCT 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC.
75. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. Randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005; 352:1293-304.
76. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2005;149:565-72.
77. Jiang W, Glassman A, Krishnan R, O'Connor CM, Califf RM. Depression and ischemic heart disease: what have we learned so far and what must we do in the future? Am Heart J. 2005;150:54-78.
78. Powell LH, Catellier D, Freedland KE, Burg MM, Woods SL, Bittner V, et al. Depression and heart failure in patients with a new myocardial infarction. Am Heart J. 2005;149:851-5.
79. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1646-54.
80. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med. 2005;352:1637-45.
81. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. Am J Cardiol. 2005;96:611-6.
82. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352: 1425-35.
83. Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, Frei B, Carlson W, Rubenstein J, et al. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. Circulation. 2005;111:1747-55.
84. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velázquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl J Med. 2005;352:2581-8.
85. Pitt B, White H, Nicolau J, Martínez F, Gheorghiade M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46:425-31.
86. McMurray J, Kober L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, López-Sendón J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. J Am Coll Cardiol. 2005;45:525-30.
87. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai G, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. Eur Heart J [serie en Internet] 2005 september [citado 5 Sept 2005].