

Tratamiento invasivo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: lecciones del estudio RITA-3 y otros ensayos clínicos aleatorizados

Robert A. Henderson

Department of Cardiology. Nottingham City Hospital. Nottingham. Reino Unido.

Durante la pasada década, el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST fue objeto de una intensa investigación e interés. Gran parte de esta investigación se centró en la optimización de la intervención farmacológica inicial y se establecieron las bases del papel de los agentes antiplaquetarios, antitrombóticos e hipolipemiantes en el tratamiento de este síndrome¹⁻⁵. No obstante, tras una estabilización médica inicial, los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST mantienen un riesgo elevado de muerte o infarto de miocardio, y sigue existiendo controversia respecto a cuál debe ser el tratamiento ulterior^{6,7}. Algunos cardiólogos defienden la realización de una arteriografía coronaria precoz y la revascularización miocárdica en todos los pacientes posibles, con la idea de que una intervención mecánica pueda mejorar la evolución clínica. Los defensores de la estrategia invasiva argumentan que la arteriografía coronaria precoz permite la oportuna estratificación del riesgo y la identificación de los pacientes de alto riesgo que se beneficiarán de la revascularización miocárdica. Otros clínicos recomiendan un enfoque más conservador, con un tratamiento médico intensivo para estabilizar el síndrome isquémico agudo y la realización de una arteriografía coronaria sólo en los pacientes con síntomas rebeldes o isquemia inducible en pruebas no invasivas. Los defensores de la estrategia conservadora citan las evidencias crecientes de que los síndromes coronarios agudos pueden estar asociados a un proceso inflamatorio sistémico que cursa con rotura de placa aterosclerótica en más de un territorio vascular coronario^{8,9}. Estas observaciones debilitan las bases para realizar una intervención coronaria percutánea focal en un único vaso al que se considere causante del episodio de la isquemia miocárdica aguda.

Correspondencia: Dr. Robert A. Henderson DM, FRCP, FESC.
Consultant Cardiologist. Department of Cardiology.
Nottingham City Hospital. Hucknall Road.
Nottingham. NG5 1PB. Reino Unido.
Correo electrónico: rhender1@ncht.trent.nhs.uk

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Las incertidumbres sobre la mejor estrategia de tratamiento de los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST son evidentes en los estudios basados en registros de procedimientos, que han mostrado una variabilidad geográfica considerable en el uso de procedimientos invasivos^{10,11}. Además, en el registro OASIS, la alta frecuencia de utilización de tratamientos invasivos se asoció a unas bajas tasas de angina rebelde y de readmisiones hospitalarias, pero no modificó el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio¹¹.

ENSAYOS ALEATORIZADOS

Para resolver la controversia sobre el tratamiento más adecuado del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, varios amplios ensayos clínicos aleatorizados han comparado los efectos de una estrategia invasiva precoz con el tratamiento conservador¹²⁻¹⁸. A estos estudios clínicos hay que sumar ahora los resultados del estudio RITA-3 (Randomised Intervention Treatment of Unstable Angina), recientemente publicados en la revista *The Lancet*¹⁹.

Dos de los primeros ensayos clínicos mostraron que la estrategia invasiva no presentaba ventajas, pero sus resultados tienen una relevancia limitada porque se llevaron a cabo antes de la generalización del uso de *stents* coronarios y de la terapia antitrombótica moderna^{12,13}. Además, la tasa de «cruce» entre los grupos de tratamiento en estos estudios fue relativamente alta y, a un año de seguimiento, el grado de revascularización en los grupos que recibieron tratamiento invasivo y conservador sólo difirió muy ligeramente (6% en el TIMI-3b¹² y 11% en el VANQWISH¹³). La interpretación de los resultados del estudio VANQWISH se complica aún más por la alta mortalidad quirúrgica y por un exceso de episodios cardíacos adversos en los pacientes asignados a tratamiento invasivo que finalmente fueron tratados de forma conservadora¹³.

El ensayo TACTICS-TIMI 18 aleatorizó a 2.220 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a recibir tratamiento invasivo o conservador. Todos los pacientes fueron tratados con aspi-

rina, heparina y tirofibrán. A los 3 meses, el 61% de los pacientes del grupo invasivo y el 44% de los pacientes del grupo conservador habían sido revascularizados. El objetivo final primario de muerte, infarto de miocardio o readmisión hospitalaria con síndrome coronario agudo a los 6 meses ocurrió en un 15,9% de los pacientes del grupo invasivo y en un 19,4% de los pacientes del grupo conservador ($p = 0,025$). Esta diferencia se debió en parte a la mayor tasa de readmisión en el grupo conservador, pero las tasas de muerte e infarto de miocardio también fueron menores en el grupo invasivo (7,3 frente a 9,5% a los 6 meses; $p < 0,05$)¹⁴. Los beneficios asociados a la intervención se manifestaron principalmente en los pacientes con valores séricos basales de troponina elevados²⁰.

El estudio FRISC-2 es el mayor ensayo clínico que ha comparado las estrategias de tratamiento invasivo y conservador en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, con un total de 2.457 pacientes aleatorizados^{15,21}. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina y antitrombina (heparina no fraccionada o dalteparina en un diseño de estudio factorial), pero sólo una pequeña proporción de los pacientes recibió un antagonista de los receptores de la glucoproteína IIb-IIIa. En el estudio FRISC-2 hubo una amplia separación en las estrategias de tratamiento, de manera que, después de un año, el 78% de los pacientes del grupo invasivo y el 43% de los pacientes del grupo conservador habían sido revascularizados. La estrategia invasiva estuvo asociada a un riesgo mayor de muerte o infarto de miocardio en las primeras 2 semanas tras la aleatorización pero, posteriormente, la tasa de los dos componentes de la variable final combinada fue consistentemente más baja que en el grupo conservador. A los 2 años de seguimiento, la estrategia invasiva precoz estuvo asociada a una reducción de la mortalidad (3,7 frente a 5,4%; $p = 0,038$), del infarto de miocardio (9,2 frente a 12,7%; $p = 0,005$) y de la variable final combinada (12,1 frente a 16,3%; $p = 0,003$)²². Estos beneficios fueron mayores en los pacientes con concentraciones séricas elevadas de troponina y en los que presentaban depresión del segmento ST en el electrocardiograma basal^{23,24}. Recientemente, los investigadores del estudio FRISC-2 han informado que una elevada concentración plasmática de interleucina-6, un marcador sistémico de inflamación, predice la evolución y es capaz de identificar a los pacientes que más se podrían beneficiar de una estrategia invasiva precoz²⁵. En este estudio, la estrategia invasiva también estuvo asociada a una mejoría de los síntomas y a menores tasas de readmisión hospitalaria.

RITA-3

El estudio RITA-3 es el ensayo clínico más reciente que ha comparado una estrategia invasiva precoz

con el tratamiento conservador en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Este estudio se diseñó para probar la hipótesis de que la arteriografía coronaria rutinaria precoz —revascularización miocárdica en los casos clínicamente indicados— es mejor que una estrategia conservadora de manejo médico en los pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

Se consideraron candidatos para este estudio los pacientes con dolor torácico supuestamente de origen cardíaco con evidencias electrocardiográficas o marcadores séricos de isquemia miocárdica. Este ensayo clínico incluyó a 1.810 pacientes (entre noviembre de 1997 y octubre de 2001) procedentes de 45 hospitales de Inglaterra y Escocia. La mayoría de ellos (92%) tenía evidencias de isquemia miocárdica en el electrocardiograma basal y el 41% presentaba una desviación del segmento ST de al menos 0,1 mV.

Todos los pacientes aleatorizados fueron tratados con medicación antiisquémica, aspirina y enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día durante 2-8 días), mientras que los antagonistas de los receptores IIb-IIIa fueron administrados según criterio del clínico supervisor. De los 895 pacientes asignados a recibir tratamiento invasivo, 815 (97%) fueron estudiados con arteriografía coronaria después de la aleatorización (2 días de media), y se encontró enfermedad coronaria significativa en un 78% de los casos. En 311 pacientes se realizó una intervención coronaria percutánea, con una tasa de éxito angiográfico del 96%. En el 88% de estos pacientes se implantaron *stents* y el 98% fueron dados de alta con una tienopiridina. Un total de 184 pacientes fueron operados, con una mortalidad a los 30 días del 3%. En un 45% de los pacientes asignados a recibir estrategia invasiva se realizó un procedimiento de revascularización durante el ingreso hospitalario. Por el contrario, sólo el 16% de los pacientes asignados a recibir tratamiento conservador fueron estudiados con una arteriografía coronaria, y sólo un 10% se sometieron a un procedimiento de revascularización durante el ingreso hospitalario. Después de un año de seguimiento, la tasa de revascularización había aumentado a un 57% en el grupo invasivo y a un 28% en el grupo conservador.

Los objetivos finales (coprimarios) fueron: *a*) la tasa combinada de muerte, infarto de miocardio o angina refractaria a los 4 meses, y *b*) la tasa combinada de muerte o infarto de miocardio al año. La angina rebelde se definió como la recurrencia de dolor torácico cardíaco con evidencia electrocardiográfica de isquemia miocárdica que precisaba revascularización miocárdica en las 24 h siguientes. Después del alta hospitalaria, la angina rebelde se diagnosticó cuando el paciente era rehospitalizado por un episodio de angina asociado a una nueva demostración electrocardiográfica de isquemia miocárdica. A los 4 meses, la inciden-

TABLA 1. Los tres ensayos clínicos más importantes sobre las recomendaciones de tratamiento invasivo frente a un tratamiento conservador en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

	FRISC-2		TACTICS-TIMI 18		RITA-3	
Características del estudio						
Número de pacientes	2.457		2.220		1.810	
Reclutamiento	1996-1998		1997-1999		1997-2001	
Edad media (años)	66		62		62	
Mujeres (%)	30		34		38	
Diabetes mellitus (%)	12		28		13	
Infarto de miocardio previo (%)	22		39		28	
Desviación del segmento ST (%)	45		38		41	
	Invasivo	Conservador	Invasivo	Conservador	Invasivo	Conservador
Arteriografía coronaria						
En el hospital o < 7 días (%)	96	10	97	51	96	16
En los 6-12 meses (%)	99	47	98	61	97	48
Enfermedad arterial coronaria						
0 (%)	14		13		22	–
1-2 vasos (%)	56		44		55	–
3 vasos y tronco común de la arteria coronaria izquierda (%)	31		43		22	–
Revascularización						
Intervención coronaria percutánea en los meses 6-12 (%)						
Uso de <i>stents</i> en pacientes con intervención coronaria percutánea (%)	62	69	83	88	90	
Antagonistas GP IIb-IIIa en pacientes con intervención coronaria percutánea (%)	10	10	94	59	24	
Tienopiridina después de intervención coronaria percutánea (%)	?	?	?	?	96	82
Cirugía de derivación aortocoronaria en los meses 6-12 (%)						
Revascularización en los meses 6-12 (%)	38	23	22	16	22	12
Revascularización en los meses 6-12 (%)	78	43	61	44	57	28
Resultado clínico en los meses 6-12						
Muerte o infarto de miocardio	10,4	14,1	7,3	9,5	7,6	8,3
Muerte, infarto de miocardio, angina grave que conduce a readmisión/revascularización (%)	42,2	13,2	15,9	19,4	13,5	18,4

cia de la variable final primaria de muerte, infarto de miocardio o angina rebelde fue del 9,6% en el grupo de tratamiento invasivo y del 14,5% en el grupo conservador (cociente de riesgo = 0,72; IC del 95%, 0,58-0,90; p = 0,003). Esta diferencia fue debida fundamentalmente a una reducción en la angina refractaria, y se mantuvo al cabo de un año de seguimiento.

La variable final coprimaria de muerte o infarto de miocardio no fatal al cabo de un año ocurrió en un 7% de los pacientes del grupo intervencionista y en un 8,3% de los pacientes del grupo conservador, pero esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística (p = 0,058). Esta tendencia se mantuvo durante todo el seguimiento, y después de una media de 2 años, el 10,6% de los pacientes que recibieron tratamiento invasivo y el 12,9% de los que recibieron tratamiento médico murieron o tuvieron un infarto de miocardio (cociente de riesgo = 0,83; IC del 95%, 0,63-1,08).

COMPARACIONES ENTRE ENSAYOS CLÍNICOS

Todos estos amplios ensayos clínicos han demostrado consistentemente que la estrategia invasiva tiene efectos beneficiosos en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. No obstante, las comparaciones entre los diferentes estudios se encuentran dificultadas por las diferencias en el perfil de riesgo de los pacientes, en la medicación anti-trombótica y en la terapia intervencionista (tabla 1). Por ejemplo, los pacientes del estudio RITA-3 tenían mayor probabilidad de ser mujeres y de presentar arterias coronarias normales. En el estudio FRISC-2 hubo una menor proporción de pacientes tratados con *stents*, y sólo un 10% de los pacientes que se sometieron a intervención coronaria percutánea recibieron un antagonista de los receptores IIb-IIIa. Un uso más extendido de estos agentes podría haber limitado los riesgos de la

intervención percutánea y aumentado los beneficios globales de la estrategia invasiva, tanto en el FRISC-2 como en el RITA-3.

En todos estos estudios, la arteriografía coronaria precoz en el grupo invasivo lograba identificar a algunos pacientes con arterias coronarias normales o con enfermedad arterial coronaria leve, en los que es bastante improbable que la revascularización miocárdica pueda conferir beneficio alguno. Además, en una proporción no despreciable de pacientes, los efectos beneficiosos de la revascularización miocárdica podrían haberse diluido por el «trasvase» precoz de pacientes del grupo de tratamiento conservador al grupo de estrategia invasiva. Por tanto, es posible que en el conjunto de estos ensayos clínicos se haya subestimado sustancialmente el beneficio de la revascularización miocárdica en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

La comparación de los resultados de todos estos estudios también se complica por las distintas definiciones de infarto de miocardio. En el ensayo RITA-3 se usó una definición de infarto de miocardio concordante en ambos grupos del estudio. Sin embargo, en los estudios FRISC-2 y TACTICS-TIMI 18 se consideró que un marcador bioquímico de necrosis miocárdica debía estar aumentado 3 veces para que se pudiera diagnosticar un infarto de miocardio en pacientes que fueran a someterse a un procedimiento de intervención coronaria percutánea, mientras que los criterios fueron más laxos para los pacientes tratados de forma conservadora. En estos dos estudios, el infarto de miocardio en pacientes sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria se

diagnosticó sólo cuando aparecían nuevas ondas Q en el electrocardiograma, a pesar de que se sabe que tras este tipo de cirugía es frecuente que se produzca una elevación de las enzimas cardíacas, que tiene efectos adversos en el resultado clínico²⁶. De esta forma, los pacientes sometidos a procedimientos de revascularización, la mayoría de los cuales estaban en el grupo de tratamiento invasivo, fueron valorados con una definición de infarto de miocardio menos sensible. Estas diferencias en la definición de infarto de miocardio entre los pacientes del grupo conservador y los del grupo invasivo en los estudios FRISC-2 y TACTICS-TIMI 18 pueden haber contribuido, al menos en parte, a las diferencias observadas en las tasas de infarto de miocardio.

En total ha habido 8 ensayos clínicos aleatorizados que han comparado la estrategia de tratamiento invasivo y el tratamiento conservador en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, incluidos tres reducidos estudios con menos de 200 pacientes¹⁶⁻¹⁸. El análisis combinado de todos estos estudios muestra un cociente de riesgo para la variable final combinada de muerte e infarto de miocardio de 0,88 (IC del 95%, 0,78-0,99), lo que indica una pequeña ventaja de la estrategia intervencionista¹⁹ (fig. 1). Estos datos sugieren que los pequeños riesgos del procedimiento que se asocian al tratamiento invasivo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST son contrarrestados por la posterior reducción del riesgo de episodios no asociados al procedimiento. Sin embargo, estos resultados precisan una interpretación cautelosa, ya que existe una heterogeneidad estadística significativa entre los estudios y, en su conjunto, los

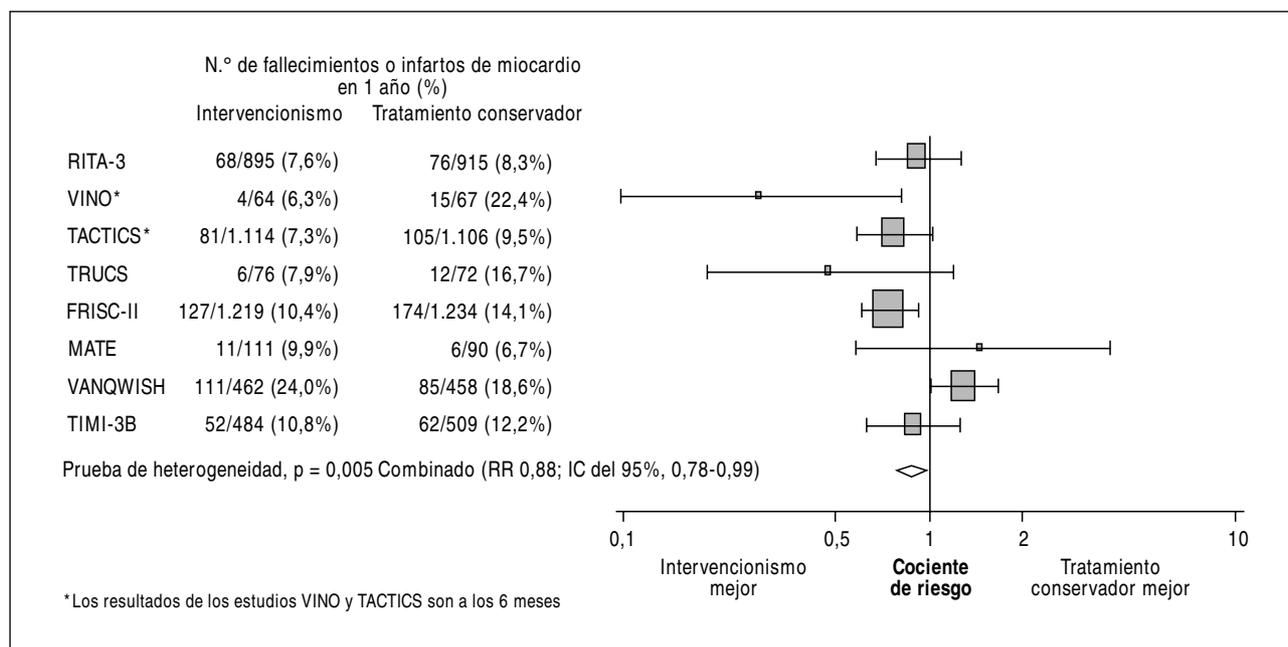


Fig. 1. Incidencia de infarto de miocardio y/o muerte en los ocho ensayos de intervencionismo frente a tratamiento conservador en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Reproducida con autorización de Elsevier¹⁹.

datos combinados no proporcionan evidencias concluyentes de beneficio.

INFLUENCIA DEL SEXO

Existe cierta incertidumbre sobre la influencia del sexo en el resultado clínico y en la respuesta al tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo. Las mujeres que presentan un síndrome coronario agudo son, en general, mayores que los varones, pero tienen una menor probabilidad de haber sufrido un infarto de miocardio previo, presentar elevación de los marcadores cardíacos séricos o tener una enfermedad coronaria significativa. Por otra parte, las mujeres tienen mayor riesgo de complicaciones durante los procedimientos de revascularización miocárdica, y se ha demostrado consistentemente que las que reciben fibrinólisis para el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST también presentan un mayor riesgo de muerte o reinfarto.

Algunos estudios basados en registros de procedimientos sugieren que las mujeres podrían tener un mejor resultado clínico después de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, pero las evidencias que proceden de los principales ensayos clínicos aleatorizados sobre el manejo invasivo frente al conservador son conflictivas^{27,28}. En el estudio TACTICS-TIMI 18, los beneficios de la estrategia invasiva fueron equivalentes en varones y mujeres, sin que hubiera evidencias de una interacción entre el sexo y el efecto del tratamiento²⁶. Por el contrario, en el estudio FRISC-2, las tasas de mortalidad o infarto de miocardio al año de seguimiento en las mujeres fueron del 12,4 y del 10,5% en los grupos invasivo y conservador, respectivamente, mientras que en los varones fueron del 9,6 y del 15,8%, respectivamente²⁹.

El análisis por subgrupos del estudio RITA-3 también reveló una interacción con el sexo. A los 4 meses, la tasa de muerte, infarto de miocardio o angina rebelde en los pacientes varones fue del 8,8 y del 17,3% en los grupos invasivo y conservador, respectivamente, mientras que en las mujeres fue del 10,9 y del 9,6%. De manera similar, al año de seguimiento la tasa de muerte o infarto no fatal fue menor en los varones del grupo invasivo (7,0 frente a 10,1%), mientras que en las mujeres la estrategia invasiva se asoció a un aumento del riesgo (8,6 frente a 5,1%; interacción $p = 0,011$)¹⁹. Por tanto, los efectos de la estrategia invasiva en las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST siguen sin aclararse, y se requerirán nuevos trabajos de investigación antes de establecer las recomendaciones definitivas de tratamiento para las mujeres.

COSTE ECONÓMICO

Los beneficios de una estrategia invasiva precoz en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación

del segmento ST deben ser corregidos por el coste económico adicional que supone la coronariografía sistemática y la revascularización miocárdica. Un análisis económico del ensayo FRISC-2 ha demostrado que la estrategia invasiva precoz supone un coste adicional de alrededor de 2.700 euros cuando se compara con la estrategia conservadora. Los autores de este estudio han calculado un cociente de incremento coste-beneficio para la estrategia invasiva de alrededor de 160.000 euros por cada muerte evitada, y de 72.000 euros por muerte o infarto de miocardio evitados, durante el primer año de seguimiento³⁰. Esta relación coste-efectividad cae fuera de lo que se considera económicamente aceptable por muchos países europeos, pero es probable que llegue a ser más favorable si los beneficios de la estrategia invasiva se mantienen a largo plazo.

En el estudio TACTICS-TIMI 18, el coste total medio del tratamiento invasivo fue sólo 586 dólares superior al del coste del tratamiento conservador a los 6 meses, y la relación coste-efectividad basada en el cálculo de la esperanza de vida se estimó en 13.000 dólares por año de vida ganada³¹. Esta relación más favorable del coste-efectividad en el estudio TACTICS-TIMI 18 requiere una interpretación cautelosa debido a una alta tasa de cruce entre grupos de tratamiento y, por tanto, costes incrementados en los pacientes del grupo conservador.

Así pues, los argumentos económicos a favor de la estrategia invasiva precoz sistemática no acaban de ser convincentes, pero el análisis económico planeado para el ensayo RITA-3 podría proporcionar información adicional sobre el coste relativo y la relación coste-efectividad de las dos estrategias terapéuticas.

CONCLUSIONES

En conjunto, los ensayos clínicos sobre las ventajas del manejo invasivo precoz frente al manejo conservador en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST proporcionan evidencias convincentes de un efecto beneficioso del tratamiento invasivo en cuanto a la angina rebelde y la isquemia recurrente. Los efectos de la estrategia invasiva sobre la mortalidad y el riesgo de infarto de miocardio son menos definitivos, y no se ha podido confirmar la ventaja pronóstica observada en el estudio FRISC-2 en los demás estudios o en los metaanálisis. Tampoco se ha podido aclarar el papel de la estrategia invasiva en las mujeres. No obstante, las evidencias disponibles sugieren que los pacientes de alto riesgo, incluidos los que tienen depresión del segmento ST o marcadores séricos de daño miocárdico elevados, sí se benefician de la arteriografía coronaria precoz. Las guías de práctica clínica más recientes enfatizan la importancia que tiene la estratificación del riesgo en la identificación de pacientes que pueden obtener beneficio de la estra-

tegia invasiva, y también sugieren que los pacientes de bajo riesgo pueden tratarse de manera segura con una aproximación conservadora inicial³².

Siguen sin resolverse un número considerable de interrogantes. Por ejemplo, no se ha establecido cuál es el momento óptimo para realizar la coronariografía en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En los estudios FRISC-2 y RITA-3, los pacientes fueron estabilizados inicialmente con una terapia médica intensiva, ya que una medicación anti-trombótica y antiisquémica óptima podría ser tan importante como la revascularización. Estudios recientes sugieren que el clopidogrel tiene un papel en el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, especialmente después de la implantación del *stent* coronario, pero no se sabe si la terapia combinada con una tienopiridina y un antagonista de los receptores I**II**-III**a** confiere un mayor beneficio.

Tampoco se sabe con certeza cuáles son los efectos relativos de la cirugía y la intervención coronaria percutánea sobre el resultado clínico, y no se ha determinado cuál es la mejor estrategia de revascularización para los múltiples subgrupos de pacientes. Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a menudo reciben tratamiento únicamente en la arteria «culpable», la que se considera causante del síndrome isquémico agudo, pero las implicaciones a largo plazo de una revascularización parcial también requieren una evaluación adicional. Por último, se desconoce cuál es el impacto de los *stents* recubiertos y otras tecnologías emergentes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Todas estas preguntas sólo podrán ser respondidas cuando se realicen nuevas investigaciones dirigidas a optimizar el tratamiento de este importante grupo de pacientes, que actualmente es un importante reto para todos los cardiólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein I**II**/III**a** inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
2. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.
4. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
6. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-40.
7. Hersi A, Fu Y, Wong B, Mahaffey KW, Harrington RA, Califf RM, et al. Does the discharge ECG provide additional prognostic insight(s) in non-ST elevation ACS patients from that acquired on admission? *Eur Heart J* 2003;24:522-31.
8. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
9. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8.
10. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.
11. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-14.
12. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIb clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
14. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein I**II**/III**a** inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
15. FRISC-2 Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
16. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:596-605.
17. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002;23:230-8.
18. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000;21:1954-9.
19. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-eleva-

- tion myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:743-51.
20. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
 21. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
 22. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-14.
 23. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002;143:760-7.
 24. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002;23:41-9.
 25. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
 26. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1961-7.
 27. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999;341: 226-32.
 28. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:245-50.
 29. Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41-8.
 30. Janzon M, Levin LA, Swahn E. Cost-effectiveness of an invasive strategy in unstable coronary artery disease; results from the FRISC II invasive trial. *Eur Heart J* 2002;23:31-40.
 31. Mahoney EM, Jurkowitz CT, Chu H, Becker ER, Culler S, Kosinski AS, et al. Cost and cost-effectiveness of an early invasive vs conservative strategy for the treatment of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2002; 288:1851-8.
 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: 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). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.