

# Introducción

L. López Bescós

*Concepto.* El Síndrome Coronario Agudo (SCA) es la expresión clínica más representativa de la enfermedad coronaria y define su evolución y gravedad. Tiene como substrato fisiopatológico la obstrucción trombótica de una arteria coronaria pero su expresión clínica es variada y va de la muerte súbita, hasta las diferentes formas de angina inestable, pasando por el infarto agudo de miocardio con elevación de ST. En este número de la revista trataremos del grupo de enfermos que presentando SCA no tiene elevación del segmento ST en el ECG. Este grupo corresponde al cuadro clínico tradicional de la angina inestable y a otro grupo de enfermos que teniendo necrosis miocárdica (infarto) limitada, se presentan sin elevación del ST.

*Antecedentes.* Hace unos 5 años MONOCARDIO<sup>1</sup> editó dos números dedicados a la Angina Inestable. En este corto periodo de tiempo han cambiado, los conceptos de fisiopatología y los criterios diagnósticos, pero sobre todo las formas de tratamiento, de tal forma que se justifica una nueva puesta al día de este síndrome. De hecho esta misma circunstancia se ha visto reflejada en la necesidad de actualizar las Guías de Práctica Clínica en Angina Inestable / Infarto sin elevación de ST (SCA sin elevación ST), tanto en la Sociedad Española de Cardiología<sup>2,3</sup>, como en las Guías americanas del ACC /AHA<sup>4,5</sup>.

*Los cambios* han ocurrido fundamentalmente en 4 campos, y serán tratados en los cuatro primeros artículos de este número:

1. La *Fisiopatología* de la placa de ateroma es actualizada en el primer artículo de este número por los Drs. Pavón y Berrazueta. Básicamente sigue existiendo como substrato la placa y los diferentes factores implicados en la ruptura (Inflamación Citokinas etcétera). A la generación del trombo plaquetario se ha sumado el concepto de embolización periférica de los acúmulos de plaquetas que serían responsables de las micronecrosis miocárdicas a nivel anatómico y del síndrome de no reflujo (disminución de la perfusión tisular) a nivel funcional. Este nuevo concepto no solo amplía nuestro conocimiento de la enfermedad sino que propicia nuevos recursos diagnósticos basados en la elevación de troponinas como consecuencia de las micronecrosis. De alguna forma también justificaría el efecto de los IIb-IIIa en el intervencionismo de SCA.

2. Manejo inicial; *Unidades de Dolor Torácico*; troponina; Estratificación de riesgo.

El 15% de los enfermos con síntomas típicos tiene arterias coronarias normales. Pero también un 2-5% de enfermos con SCA no se diagnostican en urgencias y son indebidamente dados de alta.

No es fácil muchas veces identificar los pacientes con enfermedad coronaria y riesgo elevado<sup>6</sup>. Se han identificado subgrupos de alto riesgo por desnivel del segmento ST y elevación de troponinas. El descenso de ST al ingreso es marcador de riesgo elevado<sup>7</sup> y su repetición en ulteriores episodios isquémicos aumenta la sensibilidad lo que justificaría la monitorización continua de ST. La implicación terapéutica del descenso de ST es la indicación de tratamiento intervencionista lo antes posible.

La utilización del nivel de troponinas como marcadores de lesión miocárdica tiene la ventaja de estar disponible en urgencias para tomar decisiones. La determinación seriada de Troponinas está recomendada por la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>8</sup>.

Las Unidades Dolor Torácico constituyen un entorno eficiente para el diagnóstico y manejo del SCA a su llegada a urgencias. Su repercusión ha sido valorada recientemente por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la SEC. El Dr. Jiménez Nacher, que intervino en aquella comisión, actualiza los criterios en el artículo 2. Estos mismos conceptos y sus protocolos de actuación, se han incluido en la actualización 2002 de las Guías de Práctica Clínica de la SEC.

3. *Tratamiento antitrombótico y antiagregante* en fase aguda.

La publicación de los resultados del estudio CURE<sup>9</sup> ha justificado la adición del Clopidogrel como nuevo antiagregante, además de la aspirina, a las recomendaciones Clase 1, del tratamiento de SCA. El papel de los GP IIb-IIIa se define con mayor precisión en el entorno del intervencionismo por los resultados de ESPRIT<sup>10</sup> y GUSTO IV ACS<sup>11</sup>. El tercer artículo, de la Dra. Petra Sanz y cols., expone los actuales criterios de incorporación de estos recientes hallazgos a las pautas convencionales que persisten en el manejo de la fase aguda del SCA sin elevación de ST.

4. Protocolos de *Intervencionismo Coronario Percutáneo* precoz en SCA sin elevación ST. Probablemente donde más variación ha existido, ha sido en la valoración del efecto beneficioso de la revascularización en fase aguda por Intervencionismo percutáneo. Los resultados de los estudios FRISC 2<sup>12</sup> y TACTICS TIMI 18<sup>13</sup>, RITA 3<sup>14</sup> han modificado los criterios de manejo en la fase aguda de la enfermedad de forma que en los casos de alto riesgo deben ser indicación de ICP y considerar el tratamiento antitrombótico máximo (Antiagregantes Heparinas, GP IIb-IIIa, anti-trombóticos directos) como un puente al intervencionismo, sobre todo en Hospitales en los que no se dispone de tratamiento intervencionista. El Dr. A Cequier fue ponente en este mismo tema en la Actualización de las Guías de la SEC. El y sus colaboradores expone unas claras pautas en el artículo 4.

Los otros dos artículos tiene un mayor contenido práctico y asistencial.

5. Quizá ha variado menos en estos últimos años el manejo del enfermo en *su fase ambulatoria*, una vez dado de alta después de SCA. La recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de prevención secundaria en cuanto a los hábitos de vida y los fármacos disminuyen la incidencia de eventos coronarios y han demostrado ser útiles en estabilizar a muchos enfermos coronarios durante períodos largos de tiempo. La recopilación de estas normas la realizan las Dras. Ana I. Huelmos y Julia Jiménez y cols. en el artículo 5 en el que se enfatiza la primordial labor del Médico de Asistencia Primaria para el control del enfermo estable.

6. Finalmente una de las características más constantes de la asistencia clínica es la variabilidad de las patologías existentes en contraposición de la homogeneidad que se consigue en los ensayos clínicos. Es necesario un *manejo individualizado* de los enfermos que tenga en cuenta su edad, comorbilidad, sexo, etc. En el artículo 6 los Drs. Pavón, Martín Luengo y cols. exponen los diferentes criterios de manejo en determinados grupos patológicos.

Aunque hemos intentado mantener el espíritu de pragmatismo tradicional en esta revista, en diversos capítulos se aporta la evidencia científica que avala las recomendaciones de las actuales Guías de Práctica Clínica. Intencionadamente no se han mencionado otras formas de tratamiento actualmente en fase de desarrollo experimental como los pentasacáridos o anti-trombóticos orales, que posiblemente se incorporarán en el futuro a los tratamientos de SCA.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos los autores por su colaboración en MONOCARDIO en nombre de la Sociedad Castellana de Cardiología. Especial mención a la colaboración editorial del Dr. JP Bassand actual presidente de la Sociedad Europea de Cardiología que sintetiza de forma diáfana el estado actual de la cuestión en el comentario editorial.

También me gustaría resaltar la sensibilidad de la Junta Directiva de SCC y del Comité Editorial de la Revista para reactualizar este tema y hacer llegar a los cardiólogos de su ámbito los recientes cambios y progresos en el manejo del SCA sin elevación de ST.

## BIBLIOGRAFÍA

- López Bescós L: Angina inestable MONOCARDIO Vol 43 y 44. Edit 1996.
- López Bescós L, Fernández Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I y cols.: Guías de Práctica Clínica de la Sociedad española de Cardiología en la angina inestable /infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838-50.
- López Bescós L, Aros Borau F, Lidón RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, Coma Canella I, Loma-Osorio A, Bayón Fernández J, Masía Martorell R, Tuñón Fernández J, Fernández Ortiz A, Marugat de la Iglesia J, Palencia Pérez M: Actualización 2002, de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Angina inestable / Infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 631-42.
- Braunwald E, Antman EM Beasley JW y cols.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA task force on Practical Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
- Braunwald E, Antman EM Beasley JW y cols.: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA task force on Practical Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
- Hamm C: Acute coronary syndrome: the struggle for the best in risk stratification and therapy. *Eur Heart J* 2002; 23: 1074-76.
- Kaul P, Fu Y, Chang WC y cols.: Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON applied to GUSTO IIb. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64-71.
- Bertrand Me, Simoons ML, Fox KAA y cols.: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes with out ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
- 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.
- The ESPRIT Investigators: Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
- The GUSTO IV-ACS Investigators: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary Revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
- FRISC investigators: Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicenter study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
- Cannon CP Weintraub WS, Demopoulos SA y cols.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with GP IIb-IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
- Fox KAA, Pole Wilson PA, Henderson y cols., for the RITA investigators: interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation Myocardial Infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743-51.

## COMENTARIO EDITORIAL

# Manejo de los síndromes coronarios agudos sin elevación ST

Jean-Pierre Bassand

Department of Cardiology. University Hospital Jean-Minjoz. Francia.

El Prof. JP Bassand es actualmente Presidente de la Sociedad Europea de Cardiología

### **TRADUCCIÓN TEXTO J.-P. BASSAND**

La formación de trombo iniciada por la rotura o erosión de una placa arteriosclerótica es el proceso que habitualmente desencadena el Síndrome coronario agudo (SCA). La presentación clínica depende de la severidad y duración de la oclusión coronaria; elevación de ST cuando la oclusión es completa, o no elevación de ST en el caso de que la oclusión de la arteria sea incompleta o de breve duración. El Trombo rojo predomina cuando existe elevación de ST. En cambio en SCA sin elevación ST el trombo plaquetario suele ser responsable de la obstrucción arterial. Recientemente se ha añadido como factor fisiopatológico importante la embolización plaquetaria distal.

El diagnóstico de SCA sin elevación de ST está basado en la presentación clínica, los cambios electrocardiográficos, y la liberación de marcadores sensible y específicos de muerte celular como CK-MB y las troponinas. La estratificación del riesgo también se basa en la presentación clínica y electrocardiográfica y en los niveles de los marcadores de muerte celular (troponina y CK-MB), los antecedentes cardiovasculares y las enfermedades concomitantes. Son marcadores de alto riesgo: la depresión permanente o transitoria de ST, la elevación enzimática, inestabilidad hemodinámica, antecedentes de infar-

to o de revascularización miocárdica o padecer Diabetes Mellitus. El grupo de bajo riesgo se define por la ausencia de estos hallazgos y la negatividad de las troponinas en dos determinaciones sucesivas a las 6 y 12 horas del comienzo.

El tratamiento de primera línea en los dos grupos incluye aspirina, betabloqueantes, y heparina (preferentemente heparina de bajo peso molecular). Datos recientes demuestran que el uso sistemático de clopidogrel reduce el riesgo combinado de muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular en comparación con el tratamiento médico estándar. Los pacientes de alto riesgo se benefician de la administración de Inhibidores de GP IIb-IIIa y revascularización. Esta combinación ha demostrado ser superior al manejo conservador en tres ensayos clínicos recientes: FRISC, TACTICS-TIMI 18 y RITA 3. Se recomienda la revascularización especialmente por intervencionismo intravascular entre 4 y 48 horas. Los pacientes de bajo riesgo se pueden manejar de forma ambulatoria pero deben ser sometidos a procedimientos diagnósticos para valorar la presencia de enfermedad coronaria pero no precisan la coronariografía urgente.

El tratamiento a largo plazo incluye el uso de betabloqueantes, antiagregantes, estatinas, control periódico de la glucemia, cambios en los hábitos de vida y la supresión del tabaco.

# Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos

J. J. Poveda Sierra y J. R. Berrazueta Fernández

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Departamento de Medicina y Psiquiatría.  
Facultad de Medicina de Cantabria. Santander.

La denominación de síndromes coronarios agudos (SCA) ha evolucionado en la última década a la luz de los descubrimientos anatomopatológicos conseguidos con las innovaciones técnicas más recientes como la angiografía, la ecocardiografía intracoronaria con ultrasonidos (IVUS)<sup>1</sup>, la resonancia magnética etc., así como la exploración de nuevos factores neurohumorales producidos *in situ*, que han llevado al establecimiento de nuevos conceptos fisiopatológicos y a nuevas clasificaciones clínicas. Los síndromes coronarios agudos (SCA) engloban un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde los cuadros silentes hasta la angina prolongada que desemboca en un infarto de miocardio, pasando por un acúmulo heterogéneo de síntomas, con significado y pronóstico muy diferente. Desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta los síntomas, la morfología del segmento ST en el electrocardiograma y las determinaciones enzimáticas, los SCA se dividen en dos grandes grupos: con elevación del ST y sin elevación del ST. La mayoría de los pacientes con elevación del ST presentan un infarto de miocardio con «Q» y solo una minoría tienen IAM «no Q». En el otro lado está el grupo sin elevación del ST, que en su mayoría corresponden a la Angina Inestable y solo un pequeño porcentaje son IAM «no Q», por elevación enzimática<sup>2</sup>. En la actualidad se aceptan cinco causas posibles de los SCA: 1) Trombo no oclusivo que asienta sobre una placa preexistente; 2) obstrucción dinámica; 3) obstrucción mecánica progresiva; 4) inflamación, y 5) angina inestable secundaria<sup>2</sup>. La mayoría de las veces el SCA se debe a ruptura única o repetida de una placa de ateroma y al acúmulo de plaquetas, dando lugar a la formación de un trombo oclusivo. Los cambios biológicos que contribuyen a su formación son de tipo inflamatorio<sup>3,4</sup>.

Tradicionalmente se consideraba que los SCA se producían por formación progresiva de una placa de ateroma que acababa obstruyendo la arteria, es de-

cir, que el trombo asentaba sobre las lesiones coronarias más severas. Sin embargo, la coronariografía en los primeros momentos del infarto de miocardio, ha puesto en evidencia que la mayoría se deben a obstrucción que asienta sobre lesiones previas de grado ligero a moderado<sup>5</sup>. Por otra parte los estudios anatomopatológicos en los casos de muerte súbita han demostrado que en el 70% de los casos se produce rotura de la placa responsable y en el 30% restante solo se observa una erosión superficial de la placa<sup>6</sup>. En los SCA un estudio reciente angiográfico y con IVUS ha demostrado que la rotura de la placa en la lesión responsable sucedió en el 37,5%, pero en el 79% de casos se observó la rotura se produjo en un sector distal a la lesión responsable<sup>1</sup>. Así pues recientes estudios clínicos nos han llevado a modificar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de los SCA<sup>7</sup>. Podemos afirmar que más que un simple proceso de tipo mecánico, la formación y desarrollo de las lesiones coronarias se debe a un proceso biológico más complejo.

## ATEROTROMBOSIS

La aterosclerosis es un proceso crónico, inflamatorio inmunológico, que comienza en la infancia y se desarrolla a lo largo de la vida, afectando más o menos a todas las arterias del organismo. Se caracteriza por la acumulación de lípidos y diversas células de la sangre en el endotelio y subendotelio de las arterias de mediano y grueso calibre.

Hasta 1980 nadie se acordaba del endotelio, una capa monocelular, sin importancia, barrera entre el medio interno y la circulación de la sangre. Gracias a los trabajos Furchgott RJ y Zawadzki JV<sup>8</sup> que intuyeron por casualidad la existencia de una sustancia endotelial con propiedades vasodilatadoras, el endotelio consiguió que muchos investigadores dirigieran su mirada hacia esa capa insignificante. Resultó ser un órgano endocrino de primera magnitud capaz

de regular la circulación de la sangre y mantener la homeostasis de la misma, a través de la secreción de muchas sustancias. En 1987, Salvador Moncada y su grupo<sup>9</sup> demuestran que el EDRF es en realidad Óxido Nítrico (NO), con propiedades vasodilatadora, antiagregante y antiadherente de las plaquetas.

No podemos olvidar la ingente labor de investigación de Russel Ross y sus impagables aportaciones en el campo de la aterosclerosis. Supo en 1993<sup>10</sup> aunar a su concepción de la lesión endotelial, como iniciadora del proceso ateroscleroso, el de disfunción endotelial, que se produce por acción de efectos sostenidos no solo de tipo reológico sino también por efecto tóxico de muchas sustancias circulantes, de forma aguda y/o permanente. Las teorías trombótica y lipídica se aunaban en la teoría de la disfunción endotelial, hoy aceptada por todos.

El endotelio es algo más que una barrera. En sentido metafórico podemos considerarla *la línea de la vida*, ya que de su integridad anatómica y funcional depende que las arterias cumplan a la perfección su misión de transporte de los elementos nutricionales necesarios para el mantenimiento de todos los tejidos. Desde los trabajos de Ross<sup>10</sup> se acepta que basta la disfunción endotelial sin interrupción de la monocapa para que se produzca la migración y atracción de los monocitos circulantes, el aumento de la permeabilidad endotelial y el crecimiento de células musculares lisas de la capa media. Se pierden entonces las funciones de barrera y antitrombogénica y aumenta la síntesis de factores de crecimiento. La liberación de Óxido Nítrico y de prostaciclina está disminuida y se produce aumento de factores proagregantes, vasoconstrictores y favorecedores del crecimiento celular, como la Angiotensina II y el Tromboxano A2<sup>11</sup>.

La aterosclerosis o aterotrombosis es un proceso de lucha, un mecanismo de defensa del endotelio para impedir que los lípidos en exceso pasen a la íntima y capa media de las arterias así como a todas las consecuencias derivadas de los mecanismos de defensa. Diversos factores modificables y no modificables influyen sobre el endotelio, alterando sus funciones. Entre ellos el colesterol en exceso o más bien el exceso de LDL colesterol produce un vuelco en el comportamiento normal del endotelio (fig. 1). La entrada de LDLc en el subendotelio y su posterior oxidación desencadenan una serie de señales de alarma que mediante un código de señales, desencadenan un auténtico proceso inmunológico-inflamatorio, con la liberación de proteínas de adhesión (MCP-1, M-CSF) y la atracción de monocitos y linfocitos\_T a la pared endotelial. Los primeros son las células más abundantes, con una labor gregaria, con una misión tan poco brillante como la de retirar de la circulación las moléculas lipídicas de baja densidad oxidadas (ox-LDL) en exceso<sup>12</sup>. Por

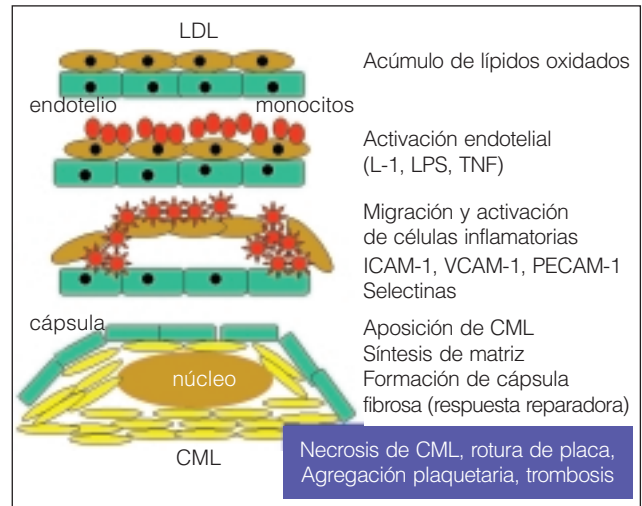


Figura 1.—Fases evolutivas desde la disfunción endotelial hasta la rotura de placa. IL-1: Interleukina 1; LPS: lipopolisacáridos; TNF: factor de necrosis tumoral; VCAM-1: molécula 1 de adhesión vascular; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular; CML: células musculares lisas.

eso se las ha denominado células-barrendero. Transformados en macrófagos, su función es acumular los lípidos en su interior dando lugar a las células espumosas. Mientras que las moléculas de HDLc transportan las LDL fuera del endotelio, los macrófagos las engullen. Sin embargo cuando el LDL es muy abundante, los macrófagos estallan y liberan el exceso de grasa y de sustancias oxidantes, dentro del subendotelio, aumentando más el daño endotelial. El exceso de grasa empieza a conformar un núcleo (core) o basurero.

Entran en juego entonces mediante señales bioquímicas intercelulares las células musculares lisas de la capa media (CML). Las CML son tan importantes en la defensa del endotelio, como los monocitos. Debido a su camaleonismo, son capaces de cambiar el fenotipo contráctil por uno remodelador. Gracias a sustancias endoteliales y procedentes de los macrófagos, se ponen en marcha, infiltran el subendotelio y rodean el núcleo lipídico con una cápsula protectora o cubierta fibrosa mediante la secreción de proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos etc.). Si los monocitos son la infantería, las CML son la infantería acorazada.

La continuidad del proceso agresivo al endotelio y la permanencia del proceso inflamatorio darán lugar a las fases siguientes de formación de la placa, de su inicial estabilización y de su posterior complicación, que llevará a la rotura, atracción de plaquetas, formación del trombo y obstrucción del vaso, dando lugar a los síndromes coronarios agudos.

## FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA: MONOCITOS, LINFOCITOS T Y CÉLULAS MUSCULARES LISAS

### Monocitos

Se acumulan en lugares donde existen antígenos previamente reconocidos por los linfocitos T. Son activados por el interferón-gamma procedente de los linfocitos T<sup>10</sup>.

Constituyen una parte importante de los mecanismos de defensa del huésped, especialmente por sus propiedades de almacenamiento de lípidos, así como antigénicas y endocrinas. Sintetizan muchas sustancias en respuesta a diversos estímulos.

Uno de los acontecimientos más precoces en la formación de las lesiones aterosclerosas es la adhesión de monocitos circulantes y su paso al subendotelio<sup>10</sup> (fig. 2). La adhesión se debe a la expresión por el endotelio de moléculas de adhesión, inducidas por citoquinas<sup>13</sup> o por LDL-ox, entre las que destacan la P-selectina e ICAM-1. Además diversas sustancias quimiotácticas del subendotelio se expresan y atraen a los monocitos. Entre ellas están el TNF- $\alpha$ , IL-1 y MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos)<sup>14</sup> y el GM-CSF que estimula la proliferación de macrófagos. Estos factores son producidos por las células endoteliales, los linfocitos y las células musculares lisas.

El paso de los monocitos al subendotelio es necesario para su transformación en macrófagos y fagocitosis de las moléculas de LDL-ox en exceso. Si los monocitos no migraran no habría lesiones

ateromatosas. Así pues los monocitos emigrados al subendotelio ya transformados en macrófagos se reúnen dando lugar a las células espumosas. En una primera fase su formación constituye un mecanismo de defensa ante un proceso inflamatorio, pero posteriormente evolucionan hacia etapas conflictivas, con formación de la placa y su posterior vulnerabilidad e inestabilidad, a través de la secreción de factores de crecimiento, citoquinas y enzimas proteolíticas (proteoglicanos y metaloproteasas)<sup>15</sup> que conducen a la angina estable y a los SCA.

### Linfocitos

Son células de vigilancia que recirculan miles de veces a lo largo de la vida y actúan como soporte de la memoria inmunológica. Al reconocer antígenos extraños inician la respuesta inmune. Una vez activados producen anticuerpos y activan a los macrófagos. Ponen en marcha los fenómenos inflamatorios. La activación de las células T es la clave para el comienzo de la mayoría de las reacciones inmunes. Reconocen fragmentos antigénicos en la superficie de las células. Estos fragmentos procedentes de la síntesis proteica se unen intracelularmente con proteínas HLA de clase I. El complejo así formado puede ser reconocido por los receptores antigénicos de las células T. El receptor CD8+ del linfocito se enlaza a la proteína HLA clase I. Esta unión lanza una señal intracelular a la célula T, la cuál promueve la secreción de citoquinas (IL-2) con propiedades proliferativas y citotóxicas, así como la producción de otros factores: IL-1 y moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1<sup>16</sup>.

Otra subpoblación de células T tiene un receptor HLA denominado CD4+. Se activan por determinados antígenos como microorganismos. Cuando estos son captados por los macrófagos, los péptidos antigénicos se unen a proteínas HLA de clase II. Este complejo es transportado a la superficie de la célula y puede entonces ser captado por las células T CD4. La señal intracelular en la célula T expresa IL-2, las células T se clonan y segregan citoquinas que activan macrófagos, células B y células T citotóxicas, iniciando reacciones inflamatorias e inmunes. Las células CD4 producen anticuerpos contra los antígenos bacterianos. Las respuestas inflamatorias son producidas por TNF- $\alpha$  e interferón-gamma que actúan sobre células endoteliales y CML promoviendo la adhesión de monocitos, vasodilatación y activación de macrófagos<sup>16</sup>.

El análisis inmunohistoquímico de las placas aterosclerosas demuestra que del 10 al 2% de todas las células presentes expresan antígenos específicos de células T: CD3, CD4 y CD8<sup>17</sup>.

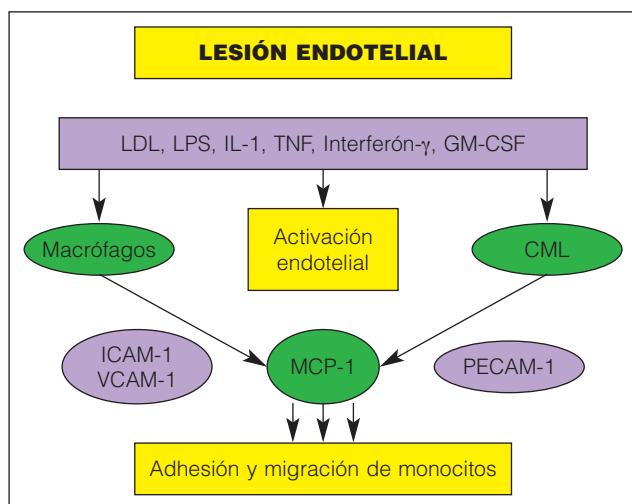


Figura 2.—Cascada de la adhesión leucocitaria al endotelio. MCP-1: Proteína quimiotáctica de los monocitos. ICAM, VCAM y PECAM: moléculas de adhesión; GM-CSF: factores estimuladores de la formación de colonias.

**Mecanismos de acción linfocitaria**

Los linfocitos T penetran en la pared arterial en estadios muy precoces y se les encuentra en las estrías grasas junto a los macrófagos. La proporción de linfocitos a macrófagos es de 1/10 y hasta de 1/50. En esas lesiones las células CD8 predominan sobre las células CD4 en una proporción de 2:1<sup>18</sup>.

Ante el exceso de LDL circulante los dos fenómenos más precoces son la expresión de moléculas de adhesión y el depósito de complemento en la íntima. La expresión de VCAM por el endotelio se detecta a la semana de una dieta rica en colesterol y sirve para atraer monocitos y linfocitos T<sup>19</sup>. VCAM-1 no se expresa de forma constitutiva por el endotelio, sino que es inducida por citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$  e interferón-gamma).

Las células T son activadas por macrófagos. Ambos tipos de células producen citoquinas que actúan sobre células endoteliales, CML, macrófagos y células espumosas para regular la expresión de moléculas de adhesión, quimiotaxia, actividad procoagulante, proliferación celular, contractilidad y captación de colesterol<sup>16</sup>.

**Células musculares lisas**

Pueden constituir hasta el 90% de las células presentes en las lesiones iniciales y en las lesiones avanzadas predomina la presencia de matriz extracelular sobre las CML<sup>20</sup>.

En las lesiones aterosclerosas las CML pierden su capacidad contráctil. Las CML de la capa media son activadas por las sustancias excretadas por las demás células y cambian el fenotipo que afecta tanto a su morfología como a sus funciones. Así del fenotipo contráctil no proliferativo pasan a formar células con gran capacidad proliferativa, que migran por la acción de agentes quimiotácticos y producen proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos). Además se estimula la producción de factores de crecimiento (PDGF, IGF-1) y citoquinas (IL-1, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ )<sup>21</sup>.

La pérdida de endotelio producida por una lesión vascular lleva a la interacción durante semanas de plaquetas sobre el endotelio, con liberación permanente de PDGF. Desaparece la inhibición que producía el NO sobre la proliferación de CML y el aumento de ox-LDL propicia el proceso proliferativo. Las propias CML excretan citoquinas que las estimulan de forma autocrina para sintetizar PDGF<sup>21</sup>.

Las CML con fenotipo «reparador» producen, por lo tanto, factores de crecimiento que facilitan su proliferación, así como las proteínas de matriz necesarias para la reparación del vaso lesionado. Forman la denominada cápsula fibrosa, que recubre al núcleo lipídico (fig. 3).

**EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES ATEROMATOSAS Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**

El proceso evolutivo de la aterosclerosis consiste en la formación de lesiones grasas y fibrosas, precedidas y acompañadas por inflamación. Las lesiones avanzadas que dan lugar a los síndromes clínicos se producen por una respuesta exagerada inflamatorio-fibroso-proliferativa en respuesta a numerosas formas de agresión al endotelio<sup>10</sup>. La lesión reconocible más precoz es la estría grasa, formada por acúmulo de macrófagos llenos de lípidos y linfocitos T. En una etapa más avanzada se forma la placa fibrosa, constituida por macrófagos y células musculares lisas asentadas en la íntima y rodeadas por una capa de tejido conectivo. La placa fibrosa va reduciendo la luz de la arteria y paralelamente el flujo sanguíneo. Se asientan en los lugares de la arteria con más fuerzas de cizallamiento, como bifurcaciones y zonas sometidas a más presión. El acúmulo de gran cantidad de lípidos en el núcleo de la placa da lugar a la placa de ateroma, que puede sufrir diversos cambios, no previsibles a la luz de los conocimientos actuales. La Fase 1 progresa lentamente en las tres primeras décadas de la vida, con acúmulo de lípidos, monocitos, CML (fig. 4). A partir de la cuarta década (aunque puede suceder antes) la lesión puede inestabilizarse por excesiva tensión del núcleo lipídico sobre la cápsula fibrosa dando lugar a la placa complicada. La principal complicación es la rotura de la placa, que atrae hacia ella a las plaquetas y a la formación de un trombo mural (Fase 3) que o bien produce oclusión completa de la arteria (Fase 4),

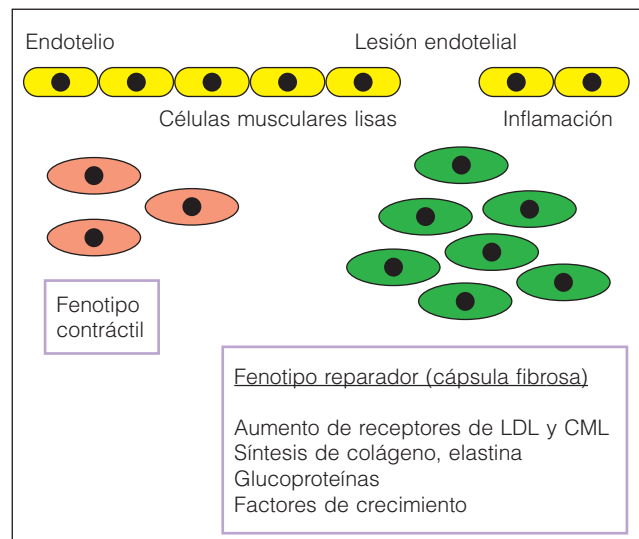


Figura 3.—Papel de las células musculares lisas de la capa vascular media en la formación y evolución de la placa de ateroma.

con el correspondiente SCA o evoluciona a la fibrosis y calcificación, con mayor o menor estenosis arterial, quedando como lesión estable (Fase 5)<sup>22</sup>.

La transición hacia la placa inestable se caracteriza por la formación de un gran núcleo necrótico que contiene lípidos, macrófagos y microcalcificaciones y por una cápsula fibrosa muy adelgazada en algunos puntos. La rotura se produce por la excesiva tensión en el interior del núcleo lipídico actuando sobre los extremos de la cápsula. Las placas vulnerables no siempre se corresponden con estenosis fijas severas. El remodelado positivo que se produce para atenuar la reducción de la luz<sup>23</sup> y la eventual rotura de la placa se deben a una respuesta inflamatoria (fig. 5).

### Mecanismos que pueden debilitar la cápsula y desencadenar la rotura de placa

1. Secreción de *metaloproteinasas* que degradan las proteínas de matriz y citoquinas pro-inflamatorias como INF-gamma, que inhibe la proliferación de CML y la síntesis de colágeno<sup>15</sup>.

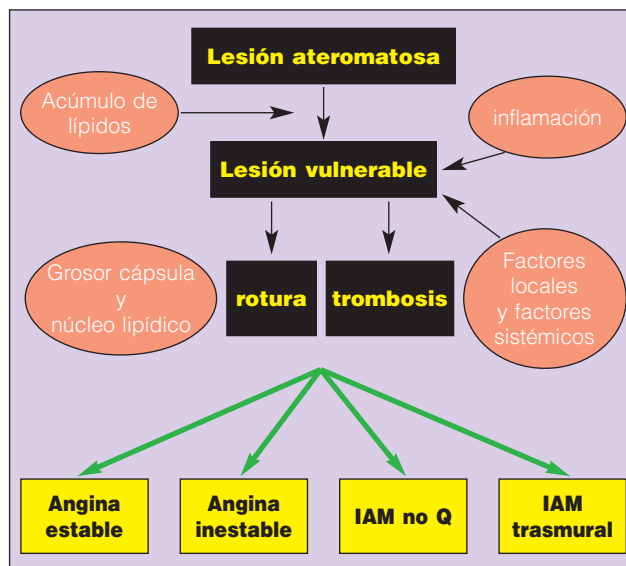


Figura 5.—Cambios sistémicos y locales que conducen a la lesión vulnerable y a los síndromes coronarios.

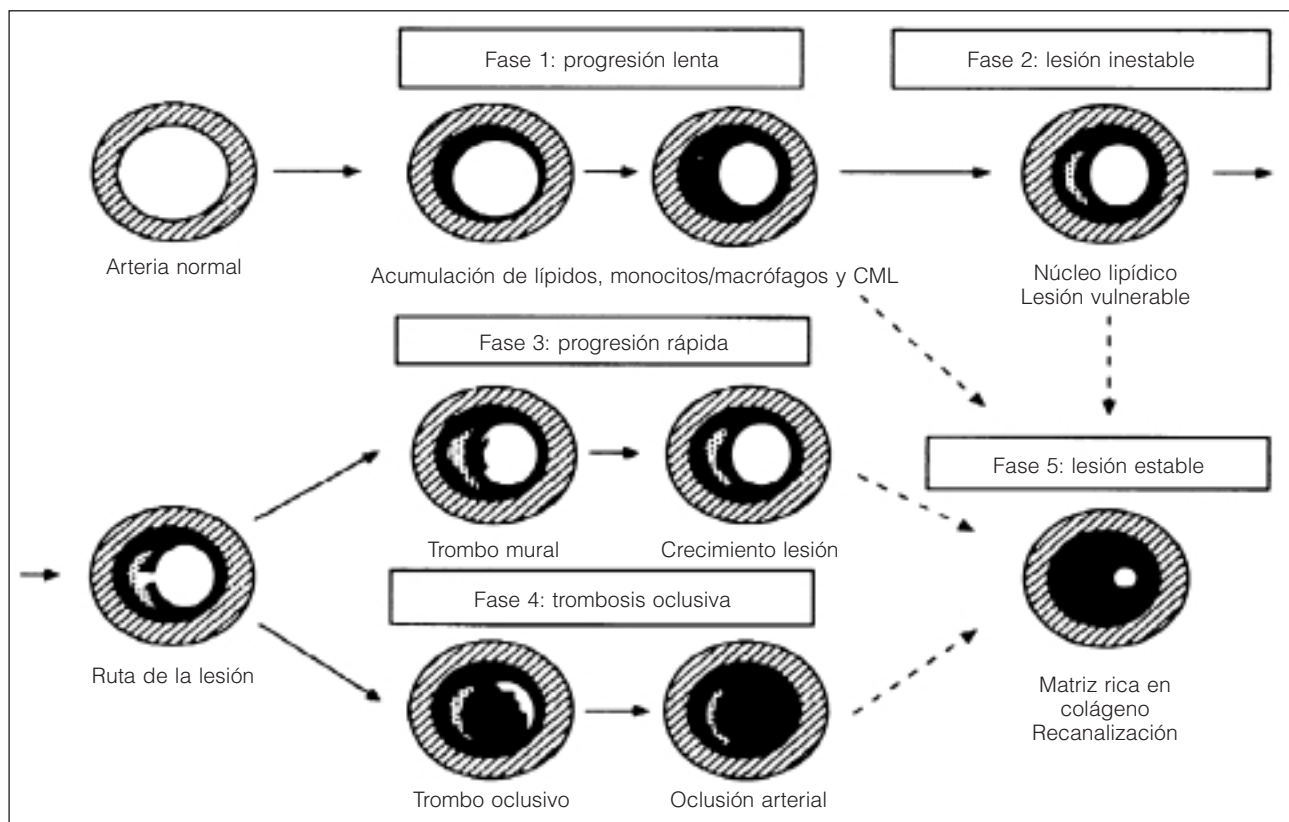


Figura 4.—Posibles fases evolutivas de las lesiones aterosclerosas. (Comité sobre lesiones vasculares de la Sociedad Americana de Cardiología.)



2. Las células inflamatorias pueden segregar citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 e INF-gamma) que son citotóxicas para las CML<sup>15</sup>.

3. Los macrófagos activados pueden inducir la apoptosis de las CML<sup>24</sup>.

Estos mecanismos están presentes a menudo en placas pequeñas, hemodinámicamente irrelevantes, clínicamente silentes y angiográficamente poco llamativas<sup>6</sup>. Por otra parte la alta recurrencia de complicaciones y reinfartos correlaciona con la evolución a la vulnerabilidad de placas distales a la lesión responsable, coincidiendo con la elevación de marcadores de la inflamación. De ahí que la composición de placa sea más importante que su tamaño en la evolución hacia la rotura y la aparición de los síndromes coronarios agudos. Aunque a menudo los SCA aparecen por rotura de la placa y formación de un trombo, muchas veces la rotura no se sigue de una obstrucción de la luz, por lo que no aparecerá un cuadro clínico. Sigue siendo un enigma que mientras que unos casos la rotura de la placa se acompaña de un trombo oclusivo, en otros casos la rotura no se traduce en manifestaciones clínicas y evoluciona hacia la fibrosis, con estrechamiento de la luz<sup>25</sup>.

A la luz de estas observaciones son válidas las siguientes preguntas:

1. ¿Es más importante identificar lesiones vulnerables individuales o el número de lesiones vulnerables en cualquier otro momento?
2. ¿Es tan peligrosa la placa recién complicada o una placa antes de su rotura?
3. ¿Cuándo pierde la placa rota su peligro potencial para la superimposición de un trombo?<sup>25</sup>

## INFECCIÓN Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Existen muchos argumentos que apoyan la hipótesis de que la cardiopatía isquémica es una enfermedad inflamatoria autoinmune. El estímulo que desencadena este proceso sigue siendo objeto de controversia. En los últimos años se ha vuelto a sugerir que algunas infecciones bacterianas, parasitarias o virales pueden ser las causas que pongan en marcha el proceso inflamatorio.

La teoría infecciosa de la aterosclerosis tiene cerca de cien años de antigüedad. En 1908, Sir William Osler<sup>26</sup> propuso el papel causal de la infección en la patogenia de la aterosclerosis, sostenido en esos años por otros autores como Frothingham<sup>27</sup> y Ophuls<sup>28</sup>. La posible implicación de esos agentes quedó olvidada hasta los años setenta, en que Fabricant y cols.<sup>29</sup> encuentran una posible relación entre el virus herpes aviar y la aparición de lesiones vasculares, similares a las del hombre, en pollos infectados con ese virus.

Hasta ahora han sido estudiados por su posible implicación el virus del herpes simple, el citomegalovirus<sup>30</sup>, el *Helicobacter pylori*<sup>31,32</sup> y la *Chlamydia pneumoniae*<sup>33,34</sup>.

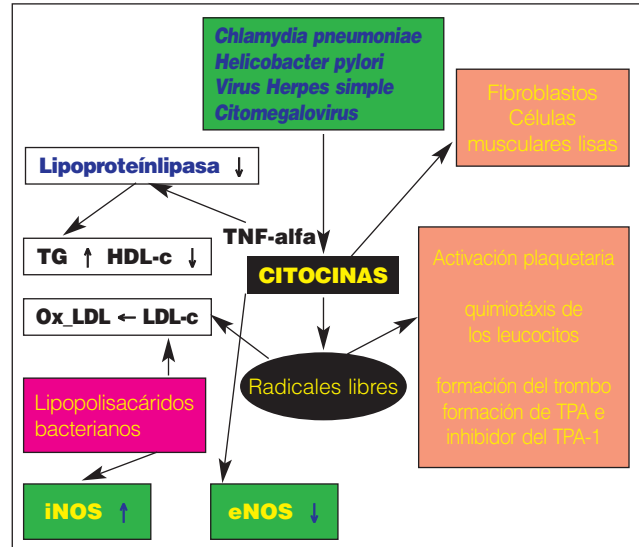


Figura 6.—Conexión entre infección, inflamación, trombosis y aterosclerosis.

Hasta el presente, la asociación más intensa con la aterosclerosis coronaria se ha demostrado con la *Chlamydia pneumoniae*<sup>33,34</sup>. Con técnicas de inmunocitoquímica y de tinción directa, la asociación se ha demostrado entre el 70 y el 100% de los casos estudiados.

Existe mucha información que demuestra la implicación del proceso inflamatorio en la producción de la aterosclerosis<sup>35</sup>. Sin embargo, la participación de microorganismos sigue siendo hipotética. Después de una infección pulmonar se extiende de modo sistémico vehiculado por monocitos y macrófagos. La colonización crónica de macrófagos puede perpetuar reacciones inflamatorias que favorezcan el crecimiento de las placas de ateroma<sup>36</sup>. En estas condiciones se induce la producción de citoquinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1 y IL-2, que a su vez estimulen la producción de fibrinógeno y proteína C reactiva<sup>37</sup>. El TNF- $\alpha$  inhibe la acción de la lipoproteínlipasa, produciendo acúmulo de triglicéridos y disminución de HDL-c<sup>38,39</sup>. Los lipopolisacáridos de las bacterias se unen a LDL-c, que se hacen tóxicas para las células endoteliales. Las citoquinas son potentes inductores de la génesis de radicales libres por parte de los neutrófilos, facilitando la oxidación de cLDL y atrayendo otras células inflamatorias a la zona de la lesión endotelial<sup>40</sup>. Los radicales libres estimulan también la activación plaquetaria y la quimiotaxis de los leucocitos, favoreciendo la formación de trombos<sup>40</sup> (fig. 6).

Las citoquinas pueden promover la presencia del activador tisular del plasminógeno endógeno, actuando sobre la cascada de la coagulación, y al mismo tiempo su inhibidor de acción rápida, tipo 1, los cua-

les se encuentran aumentados en los síndromes coronarios agudos<sup>41</sup>. Inducen la expresión de moléculas de adhesión y reducen la secreción de prostaciclina<sup>42</sup>. Finalmente las citoquinas disminuyen la actividad de la sintasa constitutiva del óxido nítrico (eNOS), lo cual favorece el vasoespasmo, la agregación y adhesión plaquetaria y el trombo *in situ*. Por otra parte los lipopolisacáridos bacterianos son un potente estímulo para activar la formación de la sintasa inducible del NO (iNOS), que produce disfunción endotelial, derrumbe vascular, migración de células inflamatorias, liberación de factores de crecimiento y formación de trombos<sup>43</sup>.

El grupo finlandés del Helsinki Heart Study, publicó un estudio en enfermos coronarios<sup>44</sup>, con antecedentes de IAM o muerte de origen coronario. Los anticuerpos para el herpes simple y CPN estuvieron significativamente más elevados en estos casos que en los restantes, con buena correlación con la PCR. Concluyen que en estas dos infecciones crónicas existe riesgo aumentado de cardiopatía isquémica.

Sin embargo, en los enfermos coronarios con angina estable, con independencia del grado de estenosis, un grupo de investigadores alemanes de la Universidad de Ulm, comunicó resultados negativos en la comparación de los niveles de anticuerpos IgG contra lipopolisacáridos de *Chlamydia* o *Chlamydia pneumoniae*, entre enfermos coronarios y no coronarios<sup>45</sup>. En este mismo sentido hay que situar los resultados que el mismo grupo publicó en 1999<sup>34</sup> referentes a la ausencia de relación entre la infección por *helicobacter pylori* y la CI estable. Existiría una determinada susceptibilidad para la respuesta inflamatoria en el curso de la infección como se deduce del estudio de Zhu y cols.<sup>31</sup> con 238 pacientes antes de la angioplastia, en los que se midió el nivel de anticuerpos para CMV y los valores de PCR. Tan solo los individuos con cifras elevadas de PCR (respuesta inflamatoria) eran susceptibles a los efectos aterogénicos de los CMV (seropositividad más elevada).

¿Es la presencia de éstos gérmenes en las lesiones ateromatosas causal o simplemente casual?<sup>36</sup>. Ni la presencia del microorganismo ni la seropositividad son argumentos incontestables de su participación.

### Activación de las plaquetas y formación del trombo oclusivo

Una vez que se produce la ulceración o ruptura de la placa, se ponen en marcha todos los mecanismos de defensa inflamatorio-inmunológicos que hemos descrito. Un papel destacado en la evolución de la lesión y en la aparición de los SCA la ocupan las plaquetas. Si no se activaran no tendría lugar la formación del trombo, blanco primero y rojo y oclusivo después. Las plaquetas son auténticos laboratorios

circulantes, habitualmente en reposo o estado latente, pero cuando se activan son capaces de liberar al torrente circulatorio multitud de factores vasoactivos, proliferativos y procoagulantes. Entre ellos destacan: 1. *Procedentes de los gránulos alfa*: Factor de crecimiento (PDGF), factor de transformación (TGF), factor plaquetar 4 (PF-4), factores de la coagulación (factor V, factor XI y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), proteínas adhesivas como el fibrinógeno, el factor de von Willebrand (fvW). 2. *En los gránulos densos* se almacena la serotonina, ADP, calcio y el factor vasoconstrictor derivado de las plaquetas. Existen además endoperóxidos cíclicos, tromboxano A2 y factor activador plaquetario (PAF).

Tras la ruptura de la placa de ateroma y su consiguiente liberación de lípidos, se activan las plaquetas. Las placas con un gran núcleo lipídico son las más trombogénicas. La activación se produce por el factor tisular, presente en gran cantidad en los macrófagos de la placa vulnerable, el cual activa los factores VIII, y IX, que darán lugar a la protrombina, la cual a su vez junto a los factores V y X activados producirá trombina y finalmente fibrina. La activación de la cascada de la coagulación lleva a la producción de trombina, potente agonista de las plaquetas y esencial en la formación de la fibrina, la cual además de ser el activador más importante de las plaquetas<sup>46</sup>, contribuye a estabilizar el sistema plaquetario. Existe un fenómeno de retroalimentación entre la formación de trombina y la activación plaquetaria. Diversas citoquinas (IL-1, TNF) aumentan el factor tisular y la actividad procoagulante del endotelio. La agregación de plaquetas sobre la placa vulnerable persiste estimulada por diversos factores liberados por las plaquetas activadas. Además de la citada formación de trombina hay que destacar otros factores como el tromboxano A2, la adenosín-difosfato (ADP), la adrenalina y el colágeno, que interactúan con diversos receptores en la superficie de las plaquetas. Estos agonistas producen la descarga del calcio del sistema tubular denso, responsable de la contracción de las plaquetas y de la liberación de los factores almacenados. Precediendo a la agregación plaquetaria se produce la adhesión de plaquetas a la placa ulcerada. Diversos receptores de membrana (la mayoría son integrinas) mediante un ligando se unen a las proteínas de la pared vascular. Entre esos ligandos destacan el Factor de von Willebrand y el fibrinógeno. Los receptores glicoproteicos IIb-IIIa actúan como el eslabón final en la activación plaquetaria, captando fibrinógeno, que posibilita la interacción entre plaquetas, es decir, la agregación y por lo tanto la formación del trombo. Tras la adhesión las plaquetas se activan y agregan, liberando gran cantidad de factores procoagulantes y vasoconstrictores.

Desde el punto de vista clínico, las pequeñas fisuras de la placa, producen pequeños trombos pla-

quetarios, con escasa repercusión sobre el flujo coronario, que a la larga contribuirán al crecimiento de la placa. Si la lesión de la placa es importante, se libera gran cantidad de lípidos a la circulación y la respuesta inflamatoria será de mayor magnitud dando lugar a un gran trombo, que puede llegar a la obstrucción completa o casi total de la arteria coronaria, con aparición de los síndromes agudos coronarios<sup>47</sup>.

*El trombo arterial plaquetario es por naturaleza lábil e inestable. Presenta importantes fluctuaciones en su tamaño y consecuentemente en el grado de obstrucción arterial que produce. Por su labilidad tiende fragmentarse desprendiendo acúmulos de plaquetas que migran distalmente produciendo embolizaciones en los pequeños vasos periféricos. Estas obstrucciones de pequeños vasos dan lugar a micronecrosis. Estos fenómenos se detectan clínicamente por la elevación de troponinas y angiográficamente por el fenómeno de no reflujo. Probablemente es en la prevención de la embolización periférica donde puedan tener un papel más eficaz los inhibidores de las GP IIb-IIIa.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Rioufol G, Finet G, André-Fouet X, Rossi K, Vialle E, Desjoux E: Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-8.
- Hamm CW, Braunwald E: A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
- Fuster V, Badimón L, Badimón JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I). *New Eng J Med* 1992; 326: 242-50.
- Fuster V, Badimón L, Badimón JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *New Eng J Med* 1992; 326: 310-8.
- Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
- Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- Furchgott RJ, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
- Forstermann U, Mugge A, Bode SM, Frolich JC: Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1988; 62: 185-90.
- Gown AM, Tsukada T, Ross R: Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerosis lesions. *Am J Pathol* 1986; 6: 131-38.
- Smalley DM, Lin JHC, Curtis ML, Kobari Y, Stemberman MB, Prichard KA: Native LDL increases endothelial cell adhesiveness by inducing intercellular adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 585-90.
- Navab M, Imes SS, Hama SY: Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88: 2039-46.
- Shah PK, Falk E, Badimón JJ, Fernández-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallón JT, Rengstrom J, Fuster V: Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous cap of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-9.
- Hansson GK, Libby P: The role of the lymphocyte. En: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Ed.: Fuster V, Ross R y Topol EJ. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1996. p. 557-68.
- Jonasson L, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK: Regional accumulation of T cells, macrophages and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8.
- Munro JM, Van der Walt JD, Munro CS, Chalms JAC, Cox EL: An immunohistochemical analysis of human aortic fatty streaks. *Hum Pathol* 1987; 18: 375-80.
- Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P: An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 197-204.
- Wissler RW, Vesselinovitch D, Komatsu A: The contribution of studies of atherosclerotic lesions in young people to future research. *Ann NY Acad Sci* 1990; 598: 418-34.
- Badimón L, Martínez-González J, Royo T: Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. En: *Síndromes coronarios agudos*. Ed.: Amadeu Betriu. Ergón SA 1999. p. 3-52.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME y cols.: A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis JG: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1351-3.
- Bennet MR, Evan GI, Schwartz SM: Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1995; 95: 2266-74.
- Schoenhagen P, Tuzcu M, Ellis S: Plaque vulnerability, plaque rupture, and acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 760-2.
- Osler W: Diseases of the arteries. En: Osler W. Ed. *Modern Medicine: its practice and theory*. Philadelphia: *Lea and Febiger* 1908; 429-47.
- Frothingham C: The relation between acute infectious diseases and arterial lesions. *Arch Intern Med* 1911; 8: 153-62.
- Ophuls W: Arteriosclerosis and cardiovascular disease: their relation to infectious diseases. *JAMA* 1921; 76: 700-1.
- Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM y cols.: Virus induced atherosclerosis. *J Ex Med* 1978; 148: 335-40.
- Zhu J, Quyyumi A, Norman JE, Csako G, Epstein E: Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis. The role of inflammation as reflected by elevated C-Reactive protein levels. *JACC* 1999; 34: 1738-43.
- Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P: Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999; 142: 207-10.
- Danesh J, Youngman L, Clark S, Parish S, Peto R, Collins R for the International studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborative Group. *Helicobacter pylori* infection and onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study. *BMJ* 1999; 319: 1157-62.

33. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Wanner P, Bode G, Persson K, Brenner H, Hombach V, Koenig W: Seropositivity to *Chlamydia pneumoniae*, systemic inflammation and stable coronary artery disease. *JACC* 2000; 35: 111-9.
34. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated *chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-7.
35. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K: Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *JACC* 1988; 31: 1217-25.
36. Gupta S, Camm AJ: *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease: coincidence, association or causation *Br Med J* 1997; 314: 1778-9.
37. Patel P, Carrington D, Strachan PP, Leathan E, Goggin P, Northfield TC: Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease *Lancet* 1994; 343: 1634-35.
38. Kaukoranta-Tolvanen SS, Teppo AM, Laitinen K y cols.: Growth of *chlamydia pneumoniae* in cultured human blood mononuclear cells and induction of a cytokine response. *Microbiol Pathog* 1996; 21: 215-21.
39. Hajjar DP, Falcone DJ, Fabricant CG, Fabricant J: Altered cholesterol ester cycle is associated with lipid accumulation in herpes-infected arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1985; 260: 6124-8.
40. Smith PD, Sainiss SS, Reffeld M, Manischewitz JF, Wahl SM: Cytomegalovirus induction of tumor necrosis factor-alfa by human monocytes and mucosal macrophages. *J Clin Invest* 1992; 90: 1642-8.
41. Bevilacqua MP, Gimbrone MA Jr: Inducible endothelial function in inflammation and coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 425-33.
42. Visser MR, Tracy PB, Vercellotti GM, Goodman JL, White JG, Jacob HS: Enhancing thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8227-30.
43. Beckman JS, Chen J, Ischiropoulos H, Crow JP: Oxidative chemistry of peroxynitrite. *Methods Enzymol* 1994; 233: 229-40.
44. Rovainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, Tenkanen L, Manninen V, Hovi T, Mänttari M: Infections, inflammation and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 252-7.
45. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, März W, Pepys M, Brenner H: Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease. Lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999; 100: 2326-31.
46. Badimón L, Badimón JJ, Lassila R, Heras M, Chesebro J, Fuster V: Thrombin regulation of platelet interaction with damaged vessel wall and isolated collagen type I at arterial flow conditions in a porcine model. Effect of hirudins, heparin and calcium chelation. *Blood* 1991; 78: 423-34.
47. Badimón L, Badimón JJ, Turrito VT, Fuster V: Platelet deposition in von Willebrand Factor deficient vessel wall. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 634-47.

# Diagnóstico inicial y estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo sin elevación ST

J. J. Jiménez Nácher, P. Sanz Mayordomo, E. Esteban Paul, A. Rubio, P. Robles y L. López Bescós  
Unidad de Cardiología, Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

## INTRODUCCIÓN. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo (SCA) en los pacientes que acuden a Urgencias supone un reto. Aproximadamente, el 70% de los enfermos (fig. 1)<sup>1</sup> que se presentan con dolor torácico (DT) no padecen realmente un SCA. Sin embargo, un 2-10% de enfermos son dados de alta de forma inadecuada con un IAM, con un aumento significativo de la morbi-mortalidad y de reclamaciones legales<sup>2</sup>. Este porcentaje (fig. 2) es inversamente proporcional al número de enfermos con DT que ingresan definitivamente en un hospital, esto es, a mayor número de ingresos menor porcentaje de infartos perdidos<sup>3</sup>. Por el contrario, un 14% de los DT que ingresan en una Unidad Coronaria finalmente no son diagnosticados de SCA. Estos ingresos inadecuados suponen hasta el 1,5% del presupuesto anual de un Hospital<sup>4</sup>.

La estrategia diagnóstica inicial clásica del SCA en Urgencias se basa en la historia clínica, el ECG y los enzimas cardíacos, pero la clínica típica está presente sólo en un 70% de pacientes<sup>5</sup>, el ECG es normal o no diagnóstico en el 50% de los casos<sup>6</sup> y las enzimas cardíacas miden sólo necrosis miocárdica, no detectan isquemia cardíaca<sup>7</sup>. Como ya expresaba Eagle en 1991 «*el dilema no está siempre en diagnosticar o descartar infarto agudo de miocardio sino en distinguir pacientes con lesiones coronarias inestables de pacientes con enfermedad coronaria estable o sin afectación coronaria*».

Existe una necesidad clara de estrategias seguras y eficientes que reduzcan los ingresos innecesarios sin comprometer el cuidado de los pacientes con SCA. Entre estas estrategias, las *guías de actuación clínicas* (GAC) (planes de tratamiento que enumeran objetivos a alcanzar y proporcionan la secuencia ideal de acciones médicas para lograr una eficiencia óptima en cualquier enfermedad) han ganado aceptación y popularidad. Íntimamente unidas a las GAC en la evaluación del DT en Urgencias han nacido las Unidades de Dolor Torácico (UDT), entidades físicas o virtuales que han demostrado ser seguras y coste-efectivas en el manejo del DT en Urgencias<sup>8</sup>.

Los objetivos de las GAC del SCA en Urgencias son los siguientes:

- Diagnóstico rápido de IAM con elevación del ST e instauración precoz de la terapéutica de reperfusión (ACTP/stent primaria, trombolisis).
- Uso apropiado y rápido de medicación eficaz (antiagregantes plaquetarios, antitrombóticos, betabloqueantes...) en la angina inestable/IAM sin elevación del ST (AI/IAMSEST).
- Evaluación y observación eficiente de pacientes con riesgo bajo o moderado de SCA que evite ingresos/altas inadecuadas (UDT).

La Sociedad Española de Cardiología ha publicado en los últimos meses un libro y varios artículos sobre las UDT<sup>9,10</sup>. Igualmente, en la literatura anglosajona existen múltiples publicaciones sobre el manejo del SCA en Urgencias<sup>1,8,11-13</sup>. Este artículo pretende ser más una guía práctica útil para todos los médicos que tratan el SCA en Urgencias que una revisión que recoja las últimas novedades o trate con exhaustividad el tema.

## VALORACIÓN INICIAL

- Ante todo paciente que acuda al Servicio de Urgencias (SU) con DT es *imprescindible la realización e interpretación de un ECG en un plazo no superior a 10 minutos*<sup>9-10</sup>.
- Simultáneamente se debe realizar una breve *historia clínica y exploración física*, así como extraer una analítica general que incluya hemograma, coagulación y bioquímica elemental con *marcadores de daño miocárdico*. Una *radiografía de tórax* debe incluirse en esta primera aproximación diagnóstica.

## Historia clínica y exploración física. Puntos clave

- Es importante recoger las características del DT en cuanto a *localización, calidad, factores pre-*

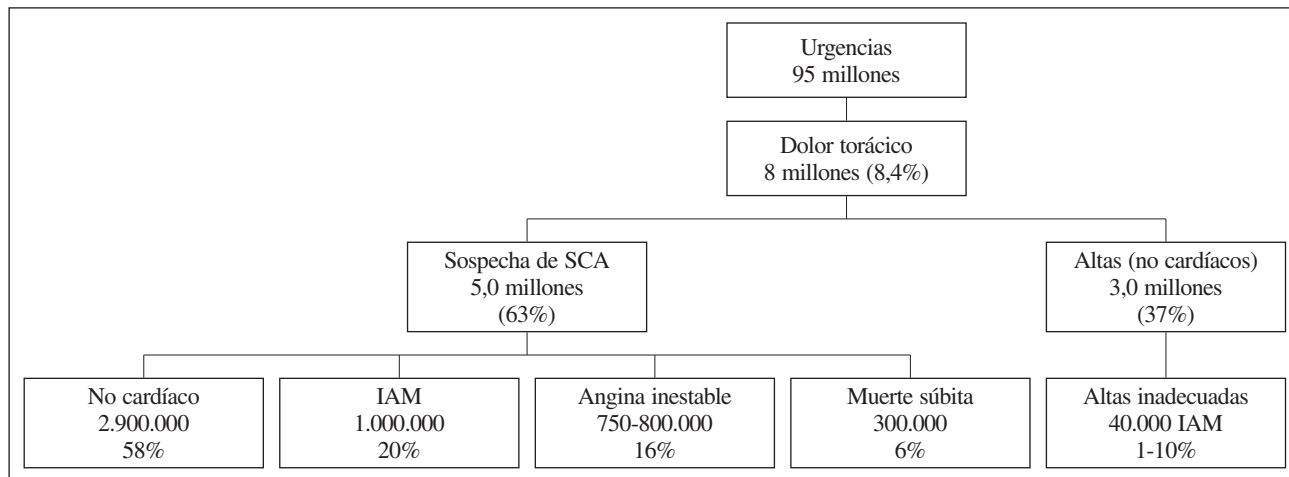


Figura 1.—Planteamiento del Dolor Torácico en Urgencias. Incidencia anual en EE.UU.

*cipitantes, duración-frecuencia y alivio de los síntomas.* De esta manera calificaremos el DT como *angina típica* (el DT tiene todos los rasgos de la isquemia coronaria), *angina probable* (cumple la mayoría de las características del dolor isquémico), *angina no probable* (tiene alguna característica, pero la mayoría no) y *DT definitivamente no angina* cuando no cumple ninguna característica.

- Los pacientes más jóvenes, especialmente las mujeres, pueden tener presentaciones atípicas de SCA. No valorar adecuadamente este grupo de enfermos como consecuencia de su edad puede acarrear errores diagnósticos graves. *Toda persona joven que acuda al SU con DT debe ser interrogada sobre el consumo de cocaína*<sup>1</sup>.
- Los pacientes más ancianos suelen tener presentaciones atípicas: disnea, síncope, debilidad generalizada o ictus suelen ser manifestaciones clínicas más importantes que el DT, que puede estar ausente así como el cortejo vegetativo asociado. *El pronóstico de estos pacientes es significativamente peor y el ECG es una herramienta útil en estos casos*<sup>14</sup>.
- En general, los factores de riesgo tradicionales son menos útiles en el SU para identificar pacientes con SCA. No se debe subestimar al enfermo con clínica típica de angina en ausencia de factores de riesgo<sup>3</sup>.
- Perfil del paciente dado de alta inadecuadamente con SCA: edad significativamente menor al del grupo habitual, sintomatología atípica, ausencia de hospitalizaciones previas por enfermedad cardíaca y ECG con menores evidencias de isquemia y/o infarto<sup>2</sup>.

- Perfil del médico responsable de las altas inadecuadas: menor experiencia en SU, dificultad para interpretar de forma adecuada el ECG, historia clínica confusa, menor número de ingresos hospitalarios<sup>1</sup>.

### ECG de 12 derivaciones. Puntos clave

- Un ECG normal o no diagnóstico no excluye la presencia de un SCA.
- Es una herramienta *más pronóstica y terapéutica* que diagnóstica al diferenciar IAM con elevación del ST (IAMCEST) de la AI/IAMSEST y del SCA con ECG normal o no diagnóstico.
- Los ECGs seriados son muy útiles al incrementar la sensibilidad diagnóstica en un 20%<sup>6</sup>. Por

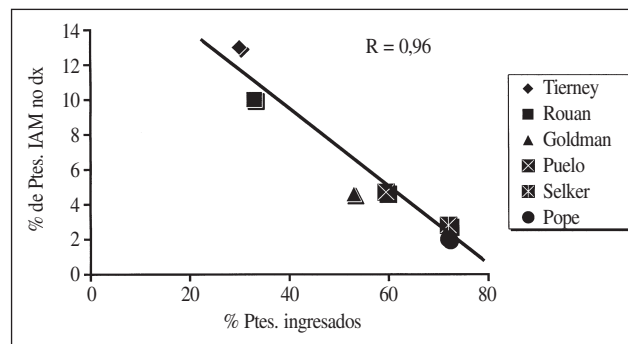


Figura 2.—Relación entre tasa de pacientes con dolores torácicos ingresados y tasa de IAM no diagnosticado en Urgencias (Agrupación de 6 registros, ver bibliografía) (dx: diagnosticado).

**Tabla I Características de los marcadores biológicos más utilizados**

Marcador	Mioglobina	CK	CK-MB masa	MB2 MB1	cTnT	cTnI	FABP
Peso Mol (kD)	17,8	85	85	—	33	23,5	14,5
Especif. cardíaca	No	No	++	++	+++	+++	No
Función renal	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Detección inicial	1-3 h	4-8 h	3-4 h	3-4 h	4-6 h	4-6 h	1-3 h
Duración elevación	18-24 h	12-24 h	24-36 h	Descon.	10-14 días	7-10 días	18-2
Tiempo (min)	8-20	10-20	8-30	25	13	13	20-4
POCT	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No

MB2/MB1: Cociente de las isoformas de la CK-MB. cTnT: Troponina T cardíaca; cTnI: Troponina I cardíaca. FABP: Fatty acid-binding protein (Proteína de unión a los ácidos grasos); POCT: point of care testing (tests de cabecera).

tanto, obtener *siempre* un nuevo ECG a los 20 minutos del primero tanto si persiste como si desaparece el DT. En pacientes con persistencia del DT es aconsejable realizar un ECG cada 30 minutos.

- Las derivaciones ECG no habituales, como las derivaciones posteriores o de ventrículo derecho, pueden mejorar la apreciación electrocardiográfica de la zona posteroinferior del corazón. No obstante, no existen evidencias científicas de que el registro sistemático de derivaciones suplementarias incremente de forma significativa la capacidad diagnóstica del ECG de 12 derivaciones habitual.

**Marcadores biológicos. Puntos clave**

- Los marcadores biológicos actuales son marcadores de *necrosis* miocárdica no de *isquemia* miocárdica<sup>7</sup>.
- Aunque existe una amplia variedad de marcadores biológicos, los más utilizados actualmente son: CK-MB *masa*, Troponina I o T y mioglobina. La CK y la CK-MB actividad se siguen utilizando en la mayoría de hospitales si bien tienen menor especificidad cardíaca que la troponina<sup>15</sup> (tabla I).
- Es imprescindible el conocimiento de la *cinética* y la *especificidad* de los marcadores (ver tabla I y fig. 3) para comprender el significado de su resultado. La normalidad de un único resultado no excluye el diagnóstico de IAM.
- Una *Troponina elevada no es patognomónica* de SCA sino de *daño miocárdico* independien-

temente del mecanismo que lo haya producido, uno de los cuales es la isquemia miocárdica.

- El Tromboembolismo pulmonar, la miopericarditis, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y el ictus dan lugar a *elevaciones* de la Troponina. Estas entidades deben ser tenidas en cuenta, sobre todo cuando se analizan elevaciones moderadas del marcador.
- Existen 2 opciones para la obtención de los marcadores biológicos, bien a través de un laboratorio central bien por medio de un analizador a la cabecera del enfermo, los llamados *point of care testing (POC)* de los anglosajones. Su ventaja estriba en la rapidez de obtención de resultados (inferior a 15 minutos) sin pérdida de exactitud diagnóstica<sup>16</sup>.

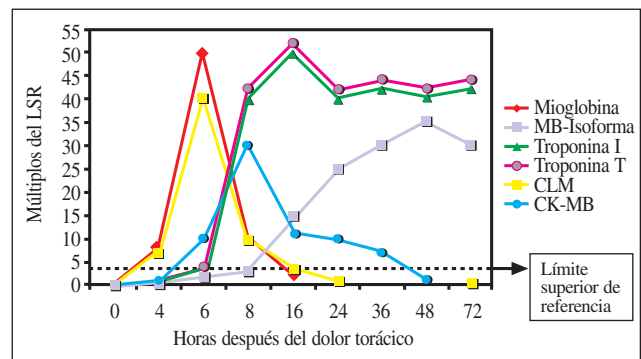


Figura 3.—Niveles en sangre de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica. LSR: Límite superior de referencia.

**Tabla II Vías del Dolor Torácico**

- 1. IAM con elevación del ST.
- 2. IAM sin elevación del ST/AI.
- 3. AI probable.
- 4. Probablemente no angina.
- 5. Dolor torácico no cardíaco.

**Radiografía de tórax**

- Debe realizarse como exploración inicial, sobre todo si la historia clínica y el ECG no son diagnósticos.
- Su realización no debe retrasar la instauración de una terapéutica de reperfusión, por lo que en estos casos debe diferirse.

- Es diagnóstica en algunos casos (neumotórax, derrame pleural), aunque la mayoría de los casos es normal.

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO**

Después de la evaluación clínica inicial descrita que debe ser completada en 10 minutos, todo paciente debe ser clasificado en 5 grandes grupos o *vías del DT*.

**Vías del DT. Puntos clave** (tablas II y III)

- Las vías 1 y 2 del DT (10 y 15% respectivamente de los pacientes) no plantean problemas diagnóstico-terapéuticos y se remite al lector a las GAC del IAMCEST y AI/IAMSEST. La vía 5 (15%) incluye a los enfermos con DT definitivamente no coronario (osteomuscular, pleurítico...).

**Tabla III Vías del Dolor Torácico. Aproximación diagnóstica-terapéutica**

Descripción	IAM ST elevado- ACTP	IAM ST elevado- fibrinólisis	IAM sin elevación ST/AI	DT posiblemen. isquémico	DT probablem. no isquémico	DT definitivam. no cardíaco
Vía	1	1	2	3	4	5
Clínica	IAM	IAM	Angina ± AP IAM, ACTP, CIC	FRCV, angina posible	Angina no probable	DT no coronario, no FRCV
ECG	Elevación ST	Elevación ST	Descenso ST/ cambios onda T	Normal/sin cambios/no DX	Normal/sin cambios	Normal/sin cambios
Frecuencia	10% conjunto	10% conjunto	15%	40%	20%	15%
Acciones	Puerta-balón < 60 min	Puerta-aguja < 30 min	Cateterismo/ estrategia no invasiva	Estrat. riesgo	Estrat. riesgo	Alta precoz, test no invasivos?
Tests biológicos	CK-MB, tropon mioglobina?	CK-MB tropon mioglobina?	CK/CK-MB Troponi mioglobina?	CK/CK MB (0,9) Troponina (0,9)	CK/CK MB (0,9) Troponina (0,9)	CK. Sólo Troponina si CK elevada
Medicación	• AAS. • NTG SL/IV • Heparina IV • Clopido 300 mg • Betab O/IV • GP IIb/IIIa	• AAS • rPA ó tPA • NTG SL/IV • Heparina IV • Betab O/IV	• AAS • NTG SL/IV • Betab O/IV • HBPM • Clopido? • GP IIb/IIIa	Variable	Variable	No AINEs, Antiácidos
Derivación	CAT LAB/ UDT	UC	UC/CAT LAB/ UDT	UDT	UDT	Alta precoz

IAM: Infarto agudo de miocardio; ACTP: Angioplastia coronaria percutánea; AI: angina inestable; DT: dolor torácico; AP: antecedentes personales; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; CIC: cirugía con injertos coronarios; Dx: diagnóstico; AAS: ácido acetil salicílico; NTG: nitroglicerina; SL: sublingual; IV: intravenosa; O: oral; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; Clopido: clopidogrel; Betab: Betabloqueantes; CAT LAB: laboratorio de hemodinámica; UDT: unidad de dolor torácico; UC: unidad coronaria.



- Las vías 3 y 4 suponen aproximadamente el 60% de los enfermos que acuden al SU. El ECG es normal o no diagnóstico. Son pacientes de *bajo riesgo* (posibilidad de ingreso inadecuado) lo que no significa *sin riesgo* (posibilidad de IAM dado de alta). Este tipo de pacientes son los candidatos ideales para ingresar en las UDT, en donde se lleva a cabo un protocolo de confirmación o exclusión de SCA, que incluye reevaluación clínica, determinación seriada de marcadores biológicos, ECGs seriados y pruebas de provocación de isquemia.
- Los pacientes asignados a la vía 3 tienen o bien DT típico prolongado (> 30 minutos) con ECG normal o no diagnóstico, o bien DT atípico prolongado con ECG normal o no diagnóstico, pero con enfermedad coronaria conocida. Tienen baja probabilidad de IAM (1-10%) y moderada probabilidad de AI (5-20%)<sup>3,8</sup>.
- Los pacientes de la vía 4 tienen baja probabilidad de IAM y AI. Clínicamente tienen DT típico de corta duración (< 30 minutos) con ECG normal o no diagnóstico o DT atípico prolongado con ECG normal o no diagnóstico<sup>3,8</sup>.

### OBSERVACIÓN EN LA UDT

- El *período de observación* recomendado para los pacientes de las vías 3-4 es de *6-12 horas*. Durante este período pueden pasar a las vías 1 y 2 si la clínica (signos de insuficiencia cardíaca y/o persistencia de dolor), los cambios ECG y/o la elevación de los marcadores biológicos así lo demostraran. Del mismo modo, algunos pacientes presentan síntomas y signos clínicos que orientan hacia otra etiología del DT por lo que serían incluidos en la vía 5.
- El 70% de los enfermos ingresados en la UDT completan el período de observación, tienen *marcadores biológicos negativos* (al menos 2 determinaciones seriadas), *ECGs seriados sin cambios y estabilidad hemodinámica*. Estos pacientes son candidatos a la realización de una prueba de detección de isquemia. El test de elección en España es la prueba de esfuerzo (Bruce o Bruce modificado)<sup>9-10</sup>.
- Las pruebas en las que no se alcancen *6 METS* (4-5 METS en mayores de 75 años) o el *85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista para la edad* son consideradas como *no concluyentes*, por lo que estos pacientes deben ser estudiados con otros medios diagnósticos.
- Existen pocos estudios realizados con ecocardiografía de esfuerzo o estrés con dobutamina o tomogammagrafía de perfusión en este tipo de pacientes por lo que sólo se consideran indicados si el paciente tiene limitaciones físicas o el ECG es no valorable por trastorno de con-

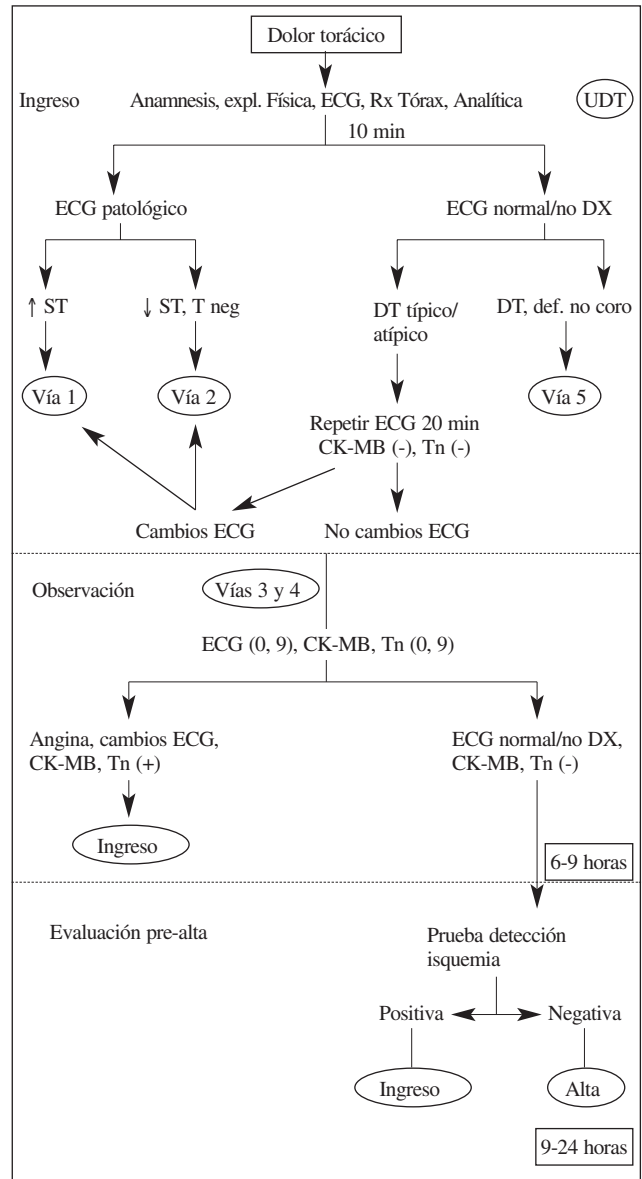


Figura 4.—Protocolo diagnóstico propuesto. Modificado de Bayón y cols.<sup>10</sup>.

ducción intraventricular y/o alteraciones importantes de la repolarización.

### PROTOCOLO PROPUESTO

Los autores de este artículo proponen el siguiente protocolo diagnóstico que está basado en el diseñado por la SEC<sup>10</sup> (fig. 4).

Como hemos indicado, en la *primera fase* deberá

realizarse e interpretarse un ECG en menos de 10 minutos. Junto a esto se elaborará una historia clínica y una exploración física que permitirá asignar a los pacientes en las 5 vías del DT.

Los pacientes de las vías 1 y 2 recibirán su tratamiento adecuado de acuerdo con las GAC. Igualmente, el paciente asignado a la vía 5 se manejará dependiendo de la etiología del DT.

Los pacientes asignados a las vías 3 y 4 pasarán a la UDT real (con espacio físico) o virtual (unidad de Observación dentro del SU) después de la repetición de un ECG a los 20 minutos si se confirma la ausencia de cambios.

El período de observación recomendado por los autores es de 9 horas. Debe realizarse ECG a las 0 horas y a las 9 horas si no existe DT o cada 30 minutos en presencia de DT. Los marcadores biológicos recomendados son la CK-MB masa y la Troponina I o T, que se deben determinar desde las 0 horas a las 9 horas desde el comienzo del DT.

En los pacientes en los que persista la ausencia de sintomatología, de cambios ECG y de marcadores biológicos negativos se debe practicar una prueba de detección de isquemia (ergometría o ecocardiografía de estrés farmacológico) en el menor plazo posible, siendo recomendable que el tiempo sea no superior a las 24 horas.

Por último, es importante destacar que los pacientes *asignados a la vía 3*, esto es, enfermos con DT no típico prolongado en presencia de enfermedad coronaria conocida, *antecedentes de IAM previo y/o procesos de revascularización percutánea y/o cirugía de revascularización miocárdica y/o insuficiencia cardíaca*, son pacientes en los que se debe considerar individualmente la conveniencia de su ingreso, independientemente de la negatividad de los marcadores biológicos o la ausencia de cambios ECG<sup>10</sup>.

#### TRATAMIENTO EN LAS UDT (VÍAS 3 Y 4). PUNTOS CLAVE<sup>10</sup>

- Todo paciente ingresado en la UDT debe tener canalizada una *vía venosa periférica*.
- No está justificado el tratamiento con *oxígeno* en estos pacientes a no ser que una  $pO_2$  baja o una saturación en el pulsioxímetro inferior a 90% así lo indique.
- Los antiagregantes plaquetarios son los únicos fármacos indicados como tratamiento en la UDT siempre y cuando exista una sospecha fundada del diagnóstico de SCA. La *Aspirina* a dosis de 160-325 mg es el fármaco de elección. En caso de alergia o intolerancia a la aspirina, debe utilizarse el *clopidogrel*.
- No deben administrarse fármacos antitrombóticos (heparinas de bajo peso molecular, hepari-

na no fraccionada) ya que en este tipo de enfermos no existe un diagnóstico de certeza de SCA y su beneficio no está demostrado.

- No deben utilizarse ni *betabloqueantes* ni *calcioantagonistas* pues su administración puede interferir con la prueba de provocación de isquemia a realizar en las siguientes horas.
- Solamente deben administrarse *nitratos de acción corta*, generalmente por vía sublingual, para alivio del DT. La respuesta favorable a los nitratos *no* es patognomónico de SCA, ya que otras patologías no coronarias pueden responder a estos fármacos. Los nitratos de acción prolongada o intravenosos pueden interferir igualmente con la prueba de provocación de isquemia escogida.
- Si el paciente queda pendiente de completar su estudio con otras pruebas complementarias, sólo debe mantenerse el tratamiento con antiagregantes plaquetarios hasta llegar a un diagnóstico cierto.
- El momento del alta en la UDT debería utilizarse para aconsejar al enfermo las medidas de *prevención primaria o secundaria* oportunas.

#### TENDENCIAS FUTURAS

La cardiología ha experimentado en los últimos años un vertiginoso aluvión de nuevas técnicas y conocimientos. Es probable que este artículo se quede obsoleto en un breve plazo de tiempo. La utilización y búsqueda de un marcador biológico que detecte isquemia, no necrosis (como el ACB test)<sup>17</sup> o incluso la utilización combinada de varios marcadores<sup>18</sup> (BNP, PCR y Troponina) y el desarrollo de nuevas técnicas<sup>19</sup> (EBCT, MRI) capaces de detectar de forma no invasiva la presencia de placas ateroscleróticas inestables, marcarán el futuro de la evaluación de los pacientes con DT en Urgencias.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gibler WB: Diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. En: Topol EJ (ed). *Acute coronary syndromes*. New York: Marcel Dekker Inc, 1998, p. 193-231.
2. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP: Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-82.
3. Kontos MC, Jesse RL: Evaluation of the Emergency Department chest pain patient. *Am J Cardiol* 2000; 85: 32B-9.
4. Collinson PO: Economic aspects of new biochemical markers for the detection of myocardial damage. Role of biochemical markers in the management of patients with chest pain. En: Kaski JC, Holt DW (eds). *Myocardial damage. Early detection by novel biochemical markers*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998, p. 173-87.
5. Kannel WB, Abbott RD: Incidence and prognosis of unrecog-

- nised myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-7.
6. Gibler WB, Young GP, Hedges JR y cols.: Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 504-12.
  7. Wu AHB, McCord RG: New biochemical markers for heart diseases. En: Wu AHB (ed). *Cardiac markers*. Totowa: Humana Press, 1998: 281-94.
  8. Storrow AB: Chest pain centers. En: Cannon CP and O'Gara PT(eds). *Critical pathways in Cardiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 45-53.
  9. Sanz G: Unidades de Dolor Torácico. *Rev Esp Cardiol Supl* 2001; 1: 67B-75.
  10. Bayón J, Alegría E, Bosch X y cols.: Unidades de Dolor Torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(2): 143-54.
  11. Graff L, Joseph T, Andelman R y cols.: American College of Emergency Physicians information paper: Chest Pain Units in Emergency Departments-A report from the short-term observation services section. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1036-9.
  12. Kirk JD, Diercks DB, Turnipseed SD y cols.: Evaluation of chest pain suspicious for acute coronary syndrome: use of an accelerated diagnostic protocol in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000; 85: 40B-8.
  13. Pope JH, Selker HP. Identifying acute cardiac ischemia in the Emergency Department. En: Cannon CP (ed). *Management of acute coronary syndromes*. Totowa: Humana Press, 1999: 111-34.
  14. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ y cols.: Poor progn-

# Tratamiento en la fase aguda del síndrome coronario agudo sin elevación del ST

P. Sanz, J. J. Jiménez Nácher, E. Esteban, E. Batlle, E. España, P. Robles, A. Rubio, J. Jiménez, A. I. Huelmos y L. López Bescós  
Unidad de Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

## ESTRATEGIA INICIAL

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), y haber estratificado el riesgo, se debe ingresar al paciente en el hospital e iniciar rápidamente el tratamiento. En este capítulo siempre nos referiremos al SCA sin elevación del ST.

Todos los pacientes con SCA (síntomas compatibles, cambios en el segmento ST o elevación de enzimas cardíacas), deben ser ingresados en una unidad donde se pueda monitorizar el ritmo cardíaco y con vigilancia estrecha donde se pueda detectar isquemia recurrente. Se debe iniciar rápidamente (a excepción de que esté contraindicado) tratamiento con antiagregantes, betabloqueantes, nitratos y terapia antitrombina.

Si es un paciente de *alto riesgo* (angina recurrente o inestabilidad hemodinámica) debe ser ingresado al menos durante 24 horas en la unidad coronaria donde se pueda realizar una vigilancia más estrecha, para poder aplicar el tratamiento adecuado y tratar las posibles complicaciones (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, fibrilación-flutter auricular, bloqueo A-V, hipotensión, isquemia recurrente, disfunción ventricular...). En este tipo de pacientes se debe iniciar rápidamente tratamiento con Aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, terapia antitrombina y un inhibidor de los IIb/IIIa y si es posible coronariografía como paso previo al intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Si no fuera posible la realización inmediata, debería realizarse una coronariografía en menos de 48 horas.

En pacientes de *riesgo bajo e intermedio*, que se han estabilizado con tratamiento médico, se realizará una estrategia más conservadora con pruebas de detección de isquemia y cálculo de la función sistólica del ventrículo izquierdo, y realizar coronariografía a los pacientes que sean de riesgo aumentado por pruebas de detección de isquemia positivas o disfunción ventricular.

Los pacientes con SCA con riesgo alto, deben ser ingresados en una unidad coronaria, cuidados intermedios o similares). Los pacientes con riesgo intermedio o riesgo bajo pueden ingresar en la planta de hospitalización de cardiología, siempre que esté dotada de monitorización ECG continua y de personal entrenado en reconocimiento y tratamiento de la isquemia recurrente y arritmias.

El correcto manejo del SCA pretende conseguir mejoría de la isquemia miocárdica y prevenir eventos adversos (muerte, infarto o reinfarto), esto incluye la terapia antianginosa, antiagregante y anticoagulante.

## MANEJO DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: CUIDADOS GENERALES

- Monitorización ECG: para detección de arritmias y de isquemia miocárdica.
- Mantener vía venosa canalizada.
- Suplemento de oxígeno: está indicado durante la crisis de angina y también si se objetivan signos de insuficiencia ventricular izquierda o si la saturación de oxígeno es menor de 90% (monitorizar la saturación de oxígeno con pulsioximetría). No existe evidencia de beneficio del aporte de oxígeno a pacientes con SCA en ausencia de signos de insuficiencia respiratoria o hipoxemia.
- Los pacientes deben permanecer en reposo en cama hasta pasadas 12-24 horas de estar libre de síntomas y posterior movilización según tolerancia, la actividad física no debe ser restringida de forma inapropiada.
- Introducir de forma progresiva una dieta cardiosaludable.
- Se aconseja el uso de fármacos ansiolíticos y laxantes.
- Hacer registro de ECG de 12 derivaciones diariamente, además de realizarlos durante las crisis de anginosas y tras ceder las mismas.

- Realizar una RX de tórax (si el paciente presenta síntomas de Insuficiencia Cardíaca, realizarla al ingreso).
- A todos los pacientes se les realizará, a lo largo de su ingreso, un ecocardiograma para analizar la presencia de anomalías de la contracción segmentarias y calcular la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Tratamiento antiagregante y anticoagulante

El tratamiento antitrombótico es muy importante en el paciente con SCA, puesto que ha demostrado reducción de IAM, re-IAM y muerte; este tratamiento incluye el tratamiento antiagregante (aspirina, ticlopidina, clopidogrel), y los inhibidores de los IIb/IIIa, y las heparinas.

Tratamiento antiagregante plaquetario:

#### Aspirina

La aspirina (AAS) actúa inhibiendo irreversiblemente la ciclooxigenasa-1 plaquetaria, lo que previene la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, disminuyendo la agregación plaquetaria, este efecto puede lograrse con dosis bajas de AAS. Otro mecanismo de acción, podría ser su efecto antiinflamatorio<sup>1</sup>, pero es poco probable a las bajas dosis que se utilizan en el SCA.

La mayoría de los estudios<sup>2-5</sup> hechos con AAS en el SCA demuestran un fuerte beneficio, incluso con reducción del 50% en el riesgo de muerte e IAM no mortal durante los primeros 3 meses, prolongándose este beneficio hasta los 2 años. No existen datos claros de su beneficio a más largo plazo, pero se ha visto prudente seguir con el tratamiento con AAS de forma indefinida en pacientes con enfermedad coronaria, siempre que no existan contraindicaciones<sup>6,7</sup>.

No se ha estudiado la eficacia de diferentes dosis de AAS en el SCA. Una revisión de trabajos donde se utilizaban diferentes dosis de AAS (de 75 a 324 mg al día) para pacientes con enfermedad coronaria crónica, demostró similar eficacia<sup>8</sup>. En el ISIS-2 se utilizaron dosis de 160 mg en pacientes con sospecha de IAM<sup>9</sup>. Así en pacientes con sospecha de SCA se debe administrar inmediatamente AAS a dosis entre 160 a 325 mg, sin fórmula entérica seguido después de dosis de 75 a 325 mg al día.

La AAS está contraindicada en paciente con antecedentes de alergia (más frecuentemente manifestado como asma), sangrado activo, hemofilia, hemo-

rragia retiniana activa, HTA severa no tratada, úlcus péptico activo y otros sangrado gastrointestinales o genitourinarios. Los efectos secundarios más frecuentes de la AAS son: dispepsia y náuseas (menos frecuentes a bajas dosis), reacciones alérgicas (asma), desencadenante de crisis de gota (muy raro) y aumento ligero de la incidencia de sangrado intracranial.

### Antagonistas del ADP: ticlopidina y clopidogrel

Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel), son antagonistas del ADP, logran una inhibición irreversible de la agregación plaquetaria por un mecanismo diferente al de la AAS<sup>10</sup>.

Existe evidencia a favor del tratamiento del SCA con *ticlopidina* si está contraindicada la AAS. La dosis que se utiliza es de 250 mg cada 12 horas. En un estudio en pacientes con Angina inestable, se vio una reducción del 46% de la incidencia de muerte e IAM no mortal con ticlopidina<sup>11</sup>, aunque el beneficio se demostró después de 2 semanas de tratamiento con ticlopidina (este fármaco tiene un retraso en alcanzar su efecto antiagregante plaquetario completo). Los análisis de coste-efectividad están a favor de la AAS.

Los efectos secundarios de la ticlopidina son: problemas gastrointestinales, neutropenia en 2,4%, con neutropenia severa en el 0,8% de los pacientes y muy raramente púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)<sup>12</sup>, por lo que hay que monitorizar el hemograma durante los primeros 3 meses de tratamiento cada 2 semanas.

El *clopidogrel* es un nuevo derivado de la tienopiridina que tiene menos efectos secundarios y se considera que tiene similar eficacia a la ticlopidina.

En el estudio CAPRIE<sup>13</sup> (*Clopidogrel versus AAS*) en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos, se comparó la eficacia de AAS 325 mg *versus* Clopidogrel 75 mg al día en pacientes con enfermedad arteriosclerótica demostrada (ACVA, IAM o enfermedad arterial periférica) durante 1 a 3 años, se demostró que el clopidogrel es al menos tan efectivo como la AAS, incluso ligeramente más eficaz, y al contrario que la ticlopidina, no se detectó neutropenia. Aunque se han descrito en el año 2000, 11 casos de PTT en pacientes que tomaban clopidogrel en un global de más de 3 millones que lo tomaban<sup>14</sup>.

Las tienopiridinas están indicadas en el SCA, siempre que exista una contraindicación para la administración de AAS (hipersensibilidad o úlcus péptico o gastritis activa), el clopidogrel es preferible a la ticlopidina por que es más rápido el inicio de su acción con una dosis de carga de 300 mg y además tiene menos efectos secundarios y es más seguro.

Ha sido en el estudio CURE<sup>15</sup> (clopidogrel en la angina inestable para prevenir eventos isquémicos recurrentes) donde se ha estudiado el efecto del clopidogrel asociado a la AAS en el paciente con SCA; en este trabajo se incluyeron 12.562 pacientes con SCA que se trataron con AAS y placebo *versus* AAS y clopidogrel de 3 a 12 meses. Se observó una reducción absoluta en la incidencia de muerte, IAM y ACVA del 2,1% (R-R = 0,80 con  $p < 0,001$ ). La tasa de hemorragias mayores fue superior (del 1%) en los pacientes con AAS más clopidogrel. En este estudio parece que los pacientes que más se beneficiaron de esta asociación, fueron los pacientes con SCA de bajo y moderado riesgo. Los pacientes con SCA de alto riesgo se beneficiarían más de el tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa (y la asociación añadida de clopidogrel con estos últimos no está suficientemente estudiada).

En el estudio PCI-CURE<sup>16</sup>, 2.658 pacientes a los que se les realizó revascularización percutánea (PCI), se les trataba con clopidogrel *versus* placebo (además de la AAS en ambos grupos), se observó un 31% de reducción de muerte o IAM ( $p < 0,002$ ). De este estudio se saca la conclusión que en los pacientes con SCA en los que se vaya a plantear una PCI, está indicado realizar pre-tratamiento con AAS más clopidogrel, seguidos de 1 mes después de la PCI, sobre todo si se ha utilizado Stent.

*Resumiendo*, el clopidogrel, ha demostrado ser beneficioso en el tratamiento de pacientes con SCA, tanto si se va a plantear PCI o no, lo que no está claro es cuánto tiempo hay que mantener este tratamiento (en función de los datos actuales, parece que no hay beneficio más allá de un mes). En pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización, aumenta la incidencia de sangrado, por lo que el fármaco se debe suspender al menos 5 a 7 días antes de la cirugía.

Los fármacos y dosis de antiagregantes plaquetarios están en la tabla I.

**Tabla I Antiagregantes plaquetarios vía oral**

Fármaco	Dosis
Aspirina	Dosis inicial: 162-325 mg (no fórmula entérica), seguidos de 75- 160 mg (fórmula entérica o no).
Clopidogrel	75 mg/día. Dosis de carga de 300-600 mg.
Ticlopidina	250 mg/12 h. Dosis de carga de 500 mg. Se necesita monitorización de hemograma y plaquetas.

### **Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa**

En la superficie de la plaqueta existen abundantes receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa, cuando las plaquetas son activadas, estos receptores cambian de configuración y aumenta su afinidad por el fibrinógeno, siendo la vía final de la cascada de la agregación plaquetaria. Los inhibidores de los IIb/IIIa se unen a estos receptores lo que impide la unión al fibrinógeno y previenen la agregación plaquetaria.

Existen varios tipos de inhibidores de los IIb/IIIa, con distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas: Eptifibatide, Tirofibán, Lamifibán y Abciximab<sup>17</sup>.

El Abciximab es un anticuerpo murino con una vida media muy corta, pero con una afinidad muy fuerte por los receptores, y su unión puede durar a veces semanas. Una vez suspendido el fármaco, la agregación plaquetaria vuelve gradualmente a la normalidad a las 24-48 horas.

Eptifibatide, tirofiban y lamifiban son moléculas sintéticas que mimetizan a la secuencia del fibrinógeno y se unen a los receptores IIb/IIIa, tienen una vida media de 2-3 horas y la agregación plaquetaria vuelve a la normalidad a las 4 a 8 horas después de haber suspendido el fármaco.

El *Abciximab* ha sido estudiado primero en pacientes en los que se realizó PCI, en el estudio CAPTURE<sup>18</sup>, se comparó abciximab (se pautó 20-24 horas antes de PCI) *versus* placebo, el objetivo primario (muerte, IAM, revascularización urgente) disminuyó de 15,9% con placebo a 11,3% con abciximab con  $p = 0-012$ . En el GUSTO IV-ACS<sup>19</sup> se aleatorizó a 7.800 pacientes con SCA a abciximab durante 24 horas *versus* placebo, se intentó retrasar la realización de coronariografía durante la infusión del tratamiento. No se demostró ningún beneficio con abciximab y sí una mayor incidencia de muerte, IAM a los 30 días en pacientes que recibieron una pauta prolongada. Por lo tanto el abciximab está contraindicado fuera del ámbito de PCI (clase III).

*Tirofiban* fue estudiado en el estudio PRISM<sup>20</sup> y en el PRISM-PLUS<sup>21</sup>. En éste último se incluyeron pacientes de alto riesgo, que se aleatorizaron a tirofiban, heparina o tirofiban más heparina. El tirofiban demostró beneficio cuando se administraba junto con AAS y heparina, con disminución de los eventos (muerte, IAM e isquemia recurrente, tanto a los 7 días como a los 30 días y a los 6 meses. Este fármaco es más beneficioso en pacientes de alto riesgo, particularmente en los que se realiza revascularización precoz (clase I), sin ser tan evidente en los que no se realiza revascularización precoz (clase II). En el estudio PRISM se incluyeron pacientes de bajo riesgo, no demostrándose un beneficio similar, por que se concluyó que en pacientes de bajo riesgo es una indicación IIb.

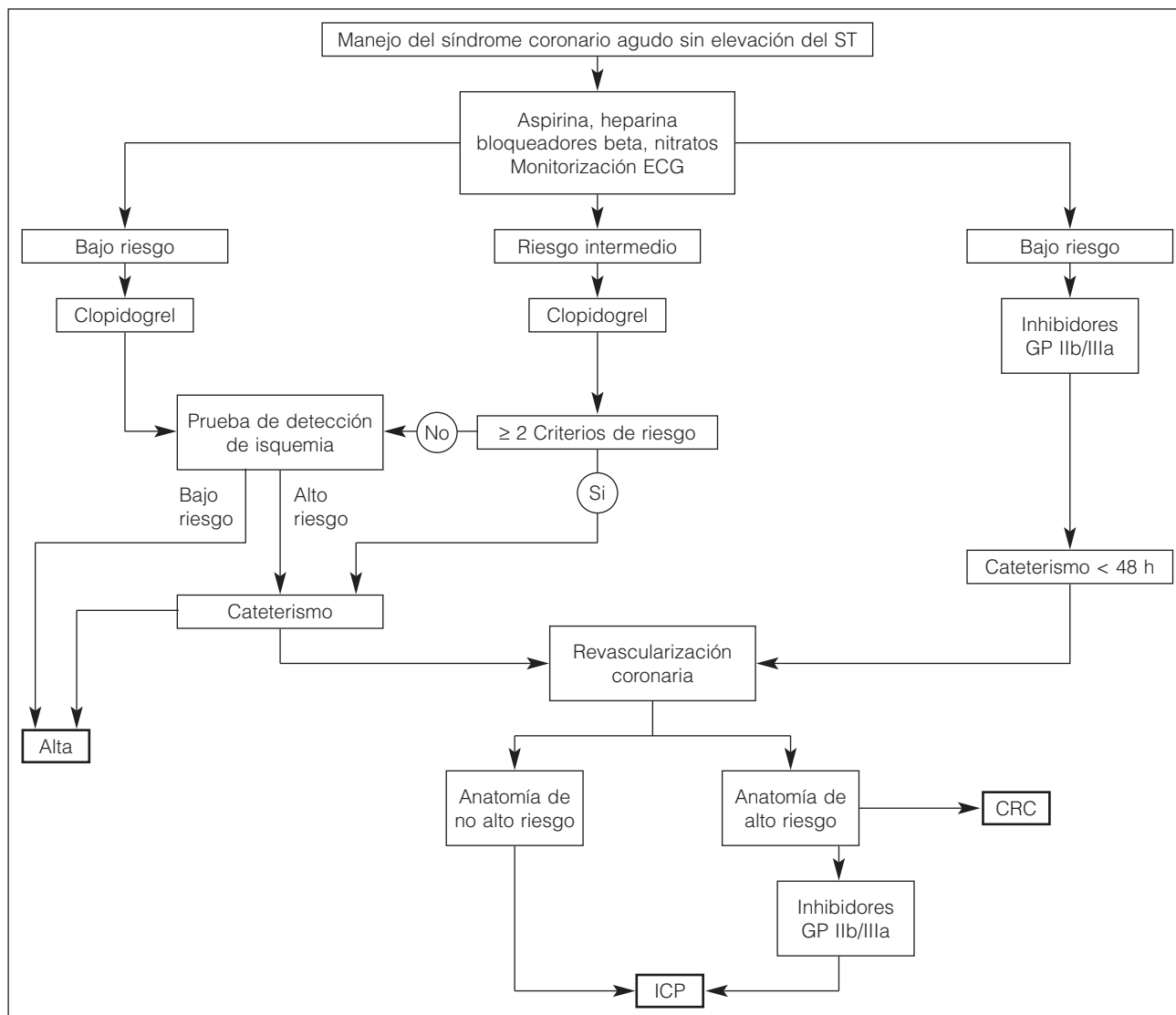


Figura 1.—Esquema de manejo del SCASEST. El algoritmo se basa en la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo. CRC: cirugía de revascularización coronaria; GP: glucoproteína; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

Eptifibatide ha sido estudiado en el PURSUIT<sup>22</sup>, 10.948 pacientes con SCA se comparó eptifibatide versus placebo añadido al tratamiento habitual. Demostró una reducción significativa del 1,5% en la incidencia de muerte, IAM a las 92 horas, 30 días y 6 meses. La efectividad era mayor en pacientes de alto riesgo y en los que se realizó PCI en las primeras 24 horas. Por lo tanto la administración de eptifibatide está indicada (clase I) en pacientes con SCA de alto riesgo, en los que exista intención de realizar revascularización en las próximas 48 horas. Si no está previsto coronariografía precoz es clase IIa y en

los pacientes que no son de alto riesgo es IIb. Además en este estudio se observó un aumento del riesgo de hemorragias mayores en pacientes de 80 años (clase III), y además no se vio ningún efecto beneficioso (se objetivó un incremento no significativo de muerte e IAM).

Lamifiban se estudió en el PARAGON<sup>23</sup>, sin observarse diferencias significativas, por lo que se realizó el estudio PARAGON B<sup>24</sup>, donde tampoco se vieron diferencias significativas con incremento de las hemorragias, por lo que su uso no está indicado (clase III).

Aunque no hay datos definitivos, los inhibidores de los IIb/IIIa pueden ser utilizados junto a HBPM. Se han realizado varios estudios (tirofiban y enoxaparina<sup>25</sup>, abciximab y enoxaparina<sup>26</sup> y abciximab y dalteparina<sup>27</sup>) donde se comprueba que la utilización conjunta de estos fármacos no se ha asociado a un exceso de sangrado, tanto en si se utilizan en pacientes en los que se va a realizar PCI o no.

*Resumiendo:* los inhibidores de la GP IIb/IIIa son eficaces en el tratamiento del paciente con SCA, sobre todo en pacientes en los que se va a realizar PCI.

El abciximab es el que ha demostrado ser más eficaz en el contexto de la PCI, tanto en angioplastia convencional (estudios EPIC<sup>28</sup>, CAPTURE<sup>29</sup>, EPILOG<sup>30</sup>) como en implantación de Stents (EPISTENT<sup>31</sup>). El tirofiban y el eptifibatide han demostrado una eficacia más discreta en los estudios RESTORE<sup>32</sup> e IMPACT<sup>33</sup>. Hay un estudio comparativo en pacientes que se implantaba stent, que demostró más beneficio con abciximab que con tirofiban<sup>34</sup>.

Así pues, de todos estudios se ha sacado la conclusión que los inhibidores de la GP IIb/IIIa, son más eficaces en las primeras 24-48 horas después de haberse efectuado el procedimiento y además se han identificado subgrupos de pacientes de mayor riesgo (angina refractaria, marcadores de daño miocárdico, etc.) y determinadas lesiones angiográficas (lesiones complejas, enfermedad coronaria difusa) que se benefician mucho más del tratamiento con estos fármacos.

En pacientes de alto riesgo, en los que se planea una coronariografía en las primeras horas, se puede esperar a conocer el resultado, si se plantea PCI, se administra abciximab (clase I) antes del procedimiento y se mantiene la perfusión hasta 12 horas después. Si no es factible la PCI, administrar eptifibatide o tirofiban. En pacientes de alto riesgo en los que no se puede realizar coronariografía en las primeras horas, se recomienda iniciar eptifibatide o tirofiban, si posteriormente se realiza PCI, mantener la perfusión 18-14 horas. Si no se puede realizar PCI y tiene alto riesgo se recomienda mantener la perfusión del inhibidor de la GP IIb/IIIa. El esquema propuesto del manejo del SCASEST en las guías de la Sociedad Española de Cardiología, está reflejado en la figura 1.

Por último recordar que la trombolisis (al contrario que el IAM con elevación del ST) no ha demostrado beneficio (incluso incrementa el riesgo) en pacientes con SCA sin elevación del ST, como se pudo comprobar en un meta-análisis de tratamiento trombolítico en pacientes con angina inestable<sup>35</sup>, por lo que los fármacos trombolíticos están contraindicados en este tipo de pacientes.

Los fármacos y dosis antiIIb/IIIa están en la tabla II.

### Tratamiento antitrombótico

Los anticoagulantes que disponemos para el tratamiento de los pacientes con SCA son: Heparina no fraccionada (HNF), Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e hirudina (éste último solamente estaría indicado en pacientes con antecedentes de trombo- penia por heparina).

El mecanismo de acción de la heparina es inactivar los siguientes factores de la coagulación: IIa (trombina), IXa y Xa, por lo que previene la formación de trombos, aunque no provoca la lisis del trombo existente<sup>36</sup>.

### Heparinas de bajo peso molecular

La HBPM, tiene mayor vida media, lo que hace que el efecto anticoagulante sea más sostenido y no requiere monitorización en el laboratorio (no es preciso medir el APTT). Existen 3 tipos de HBPM, Enoxaparina, Dalteparina y Nadroparina, las dos primeras, tienen indicación tipo I en el tratamiento de la fase aguda del SCA. Se han hecho varios estudios que han demostrado beneficio, tanto comparándolas con placebo como con HNF.

En el estudio FRISC, se aleatorizaron 1.506 pacientes con SCA a recibir Dalteparina (120 u/Kg 2 veces al día) *versus* placebo durante 6 días en la fase aguda y una dosis durante 35-45 días más. La Dalteparina disminuyó un 63% el riesgo de muerte o IAM (4,8% vs 1,8% con dalteparina) en los primeros 6 días, sin embargo no se observó esta diferencia a los 40 días y a los 6 meses<sup>37</sup>. En el FRISC II se evaluó la eficacia del tratamiento con Dalteparina a largo plazo (3 meses), no se pudo demostrar reducción del objetivo primario en los pacientes tratados con Dalteparina (6,7% vs 8% con p = 0,17)<sup>38</sup>.

**Tabla II Fármacos inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa**

Fármaco	Dosis y tiempo de infusión
Abciximab	0,25 mg/Kg en bolo seguido de infusión de 0,125 mcg/Kg/min (máximo de 10 mcg/min) durante 12 a 24 h.
Eptifibatide	180 mcg/Kg en bolo seguido de infusión de 2 mcg/Kg/min durante 72 a 96 h.
Tirofiban	0,4 mcg/Kg/min durante 30 min seguido de infusión de 0,1 mcg/Kg/min durante 48-96 h.



Se han realizado 4 estudios que han comparado la HNF y la HBPM en pacientes con SCA:

- En el estudio FRC, 1.482 pacientes con SCA sin elevación del ST recibían *Dalteparina* (120 UI/Kg 2 veces al día) *versus* HNF durante 6 días. No hubo diferencias significativas en el riesgo de muerte, IAM o angina recurrente (9,3% *versus* 3,6%,  $p = 0,33$ )<sup>39</sup>.
- En el estudio ESSENCE, se comparó en 3.171 pacientes, el tratamiento con *Enoxaparina* (1 mg/Kg 2 veces al día) *versus* HNF durante 8 días, después de 14 y 30 días, el objetivo de muerte, IAM, angina recurrente o necesidad de revascularización, fue significativamente menor en el grupo que recibió enoxaparina (16,5% *versus* 19,8%)<sup>40</sup>.
- En el estudio TIMI 11 B, se randomizaron 3.910 pacientes con SCA sin elevación de ST a tratamiento con *Enoxaparina* (30 mg IV inicial seguida de 1 mg/Kg 2 veces al día subcutánea) *versus* HNF, durante 4 días. El objetivo primario se evaluó a los 8 y a los 43 días. El objetivo del estudio (muerte, IAM o necesidad de revascularización urgente) fue reducido al 8º día de 14,5% a 12,4%, con  $p = 0,048$  y se mantuvo a los 43 días (del 19,6% al 17,3% en pacientes con enoxaparina), por lo que no se demostró beneficio de un tratamiento prolongado con enoxaparina, aunque sí se objetivó un aumento de las hemorragias mayores en el tratamiento prolongado<sup>41</sup>. En insuficiencia renal se debe reducir la dosis de enoxaparina a un 64% cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.
- En el estudio FRAXIS, se comparó *nadroparina* *versus* HNF, en 3.468 pacientes administrada de 6 a 14 días. No hubo diferencias significativas en los dos grupos en la incidencia de muerte, IAM o angina recurrente. Hubo un aumento de hemorragias en los pacientes que recibieron nadroparina durante 14 días, por lo que no tiene indicación como tratamiento en la fase crónica<sup>42</sup>.

Así pues, hay dos estudios (con enoxaparina) que han demostrado beneficio de la HBPM sobre la HNF y otros 2 estudios (con nadroparina y dalteparina) que no se han encontrado diferencias significativas. Lo que va a favor de la utilización de la HBPM en el SCA.

Se ha realizado un estudio donde se comparan 2 HBPM: en 438 pacientes con SCA se administró *Enoxaparina* *versus* *Tinzaparina*. Se vio disminución de angina recurrente y necesidad de revascularización en el grupo de *Enoxaparina*<sup>43</sup>.

**Tabla III Heparinas, tipos y dosis**

Heparina	Dosis
Dalteparina	120 UI/Kg subcutánea cada 12 h (máximo de 10.000 UI cada 12 h)
Enoxaparina	1 mg/Kg subcutánea cada 12 h. (la 1.ª dosis puede ir precedida de un bolo de 30 mg IV)
Heparina no fraccionada (UHF)	Bolo de 60- 70 U/Kg (máximo de 5000 UI) IV seguido de infusión de 12- 15 U/KG/h (máximo de 1000 U/h). Control de APTT (1,5- 2,5 veces el control)

Las ventajas de la utilización de las HBPM en el SCA son varias: la facilidad de la vía de administración subcutánea, el no precisan monitorización y tener menos frecuencia de trombopenia. Además tienen menos incidencia de hemorragias mayores (aunque sí puede ocasionar con más frecuencia hemorragias menores).

Como el nivel de anticoagulación con HBPM no puede ser fácilmente medido, en un principio se sustituía la HBPM por HNF en pacientes que iban a ser sometidos a revascularización percutánea (PCI), pero se ha demostrado<sup>44</sup> que no hay aumento de complicaciones en los pacientes que se someten a PCI y están siendo tratados con HBPM. En cambio, en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de bypass, es recomendable suspender la HBPM 24 horas antes de la cirugía y sustituirla por HNF.

Los tipos y dosis de heparinas están en la tabla III.

*En conclusión (tabla IV):*

Estaría *indicado* como tratamiento antiagregante y anticoagulante en el SCA recomendación *tipo I* según las Guías de práctica clínica del American College of Cardiology/American Heart Association<sup>45</sup> y de la Sociedad Española de Cardiología<sup>46</sup>:

- El tratamiento con AAS debe ser iniciado inmediatamente y ser continuado de forma indefinida.
- En pacientes con contraindicación a la AAS (alergia o intolerancia gastrointestinal), se debe administrar Clopidogrel.
- En pacientes en los que no está previsto realizar coronariografía, se debe añadir a la AAS, tratamiento con Clopidogrel y continuarlo por lo menos 1 mes (y probablemente 9 meses más).

**Tabla IV Indicaciones del tratamiento antitrombótico en el SCASEST**

**CLASE I (indicado):**

- Iniciar inmediatamente AAS y ser continuado de forma indefinida.
- En pacientes con contraindicación a la AAS: administrar Clopidogrel.
- En pacientes en los que no está previsto realizar coronariografía, añadir Clopidogrel a la AAS, y continuarlo por lo menos 1 mes (y probablemente 9 meses más).
- En pacientes en los que se ha realizado una PCI, iniciar tratamiento con Clopidogrel y continuarlo por lo menos 1 mes (y probablemente 9 meses).
- Si se plantea cirugía coronaria: suspender el Clopidogrel de 5 a 7 días antes.
- Se debe administrar heparina (HBPM o HNF) añadida al tratamiento antiagregante con AAS y/o Clopidogrel.
- Los antagonistas de las GP IIb/IIIa (junto con AAS y heparina), se deben administrar a los pacientes de alto riesgo en los que se plantea una PCI.

**CLASE III (contraindicado):**

- Fibrinólisis en pacientes sin elevación del ST o un BCRIHH nuevo.
- Administrar Abciximab en pacientes en los que no está previsto realizar PCI.

- En pacientes en los que se ha realizado una PCI, iniciar tratamiento con Clopidogrel y continuarlo por lo menos 1 mes (y probablemente 9 meses).
- Si se plantea cirugía coronaria: suspender el Clopidogrel de 5 a 7 días antes.
- Se debe administrar heparina (HBPM o HNF) añadida al tratamiento antiagregante con AAS y/o clopidogrel.
- Los antagonistas de las GP IIb/IIIa (junto con AAS y heparina), se deben administrar a los pacientes de alto riesgo en los que se plantea una PCI, pueden ser administrados justo antes de la PCI.

Por el contrario estaría *contraindicado (clase III)* en el paciente con SCA:

- Administrar tratamiento fibrinolítico en pacientes sin elevación del ST o un BCRIHH nuevo.
- Administrar Abciximab en pacientes en los que no está previsto realizar PCI.

**Fármacos antianginosos**

**Nitratos**

Los nitratos reducen la demanda y aumentan el aporte de oxígeno al miocardio. Los nitratos son vasodilatadores, sobre todo del lecho venoso (lo que hace disminuir la precarga y la tensión de la pared) tiene un efecto más modesto como vasodilatador arterial, y provoca una disminución de la post-carga, todo ello determina una disminución del consumo de oxígeno. Los nitratos también provocan vasodilatación de las arterias epicárdicas, tanto las normales como las arterias estenóticas, así como de la circulación colateral, por lo que aumenta el flujo en las regiones isquémicas. Además se ha descrito que los nitratos tienen un componente antiagregante plaquetario, pero el significado clínico de esta acción no está bien definido<sup>47</sup>.

Se deben iniciar nitroglicerina (NTG) intravenosa (IV) en pacientes con angina que no responden a la NTG sublingual (tres tomas de 0,4 mg separados 5 min), siempre que no existan contraindicaciones (hipotensión o la toma de sildenafil en las 24 horas previas). La administración de nitratos tras la toma de Sildenafil o viceversa, puede provocar una exagerada y prolongada vasodilatación, con hipotensión severa, IAM o incluso muerte<sup>48</sup>.

La nitroglicerina IV se debe iniciar a una dosis de 10 microgramos (mcg) por min, y se puede ir incrementando de 10 en 10 mcg cada 5 min hasta conseguir mejoría clínica o descenso de la TA (máximo de 110 de sistólica). No hay dosis máximas recomendadas (se puede llegar hasta 200 mcg por minuto. Los efectos secundarios de la NTG IV son cefalea e hipotensión.

Cuando el paciente se ha estabilizado, en 24 horas, se debe bajar progresivamente la dosis de la NTG IV (una interrupción brusca de la NTG, puede provocar una exacerbación de los cambios isquémicos en el ECG, por lo que se debe ir reduciendo la dosis de la misma progresivamente<sup>49</sup>) y sustituirla por NTG oral o tópica. Para evitar la tolerancia a este fármaco se debe pautar dosis intermitentes.

La mayoría de estudios del tratamiento con nitratos en el SCA han sido pequeños, no controlados y no randomizados, solamente hay un estudio pequeño randomizado que comparó la NTG IV versus la NTG vía oral y no encontraron diferencias significativas en el control de la isquemia<sup>50</sup>. Algunos estudios en el IAM en la era pretrombolítica sugieren una reducción del 35% en la mortalidad<sup>51</sup>, pero otros no han demostrado este beneficio<sup>52,53</sup>.

Las dosis y presentación de los nitratos están en la tabla V.

**Tabla V Nitroglicerina y nitratos en el SCASEST**

Componente	Vía de administración	Dosis	Duración del efecto
Nitroglicerina (NTG)	Sublingual	0,3-0,6 mg hasta 1.5 mg	7 min
	Spray	0,4 mg	1-7 min
	Transdérmica	0,2-0,8 mg/h cada 12 h	8-12 h
	Intravenosa	5-200 mg/min	Tolerancia en 7-8 h
Dinitrato de isosorbide	Oral	5-80 mg 2-3 v al día	Hasta 8 h
	Oral, liberación retardada	40 mg 1-2 v al día	Hasta 8 h
Mononitrato de Isosorbide	Oral	20 mg 2 v al día	12-24 h
	Oral, liberación retardada	60-240 mg cada 24 h	
Tetranitrato de Pentaeritritol	Sublingual	10 mg	No conocido
Tetranitrato de Eritritol	Sublingual	5-10 mg	No conocido
	Oral	10-30 mg 3 v al día	No conocido

### Morfina

El Cloruro mórfico (de 1 a 5 mg IV) está indicado en pacientes con dolor que no responde a la NTG sublingual y en los pacientes en los que el dolor recurre a pesar de un tratamiento antianginoso correcto. Se debe monitorizar la tensión arterial (TA) y se puede repetir cada 30 min, según los síntomas del paciente.

El cloruro mórfico es un potente analgésico, ansiolítico y además provoca venodilatación y disminución de la TA, lo que induce una disminución de la demanda de oxígeno miocárdica. El efecto secundario más frecuente es la hipotensión y a veces, por reacción vagal, bradicardia, que responde a suero salino, atropina y raramente precisa naloxona. También puede provocar náuseas y vómitos en el 20% de los pacientes. La complicación más grave, aunque muy poco frecuente en pacientes con SCA, es la depresión respiratoria que se trata mediante naloxona e intubación con respiración asistida.

### Betabloqueantes

El beneficio de los betabloqueantes en el SCA, es debido al bloqueo de los beta 1-receptores adrenérgicos, que hace que disminuya el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno, al disminuir la contractilidad, la TA y la frecuencia cardíaca (FC), además aumenta la duración de la diástole que es determinante para el flujo coronario y el flujo de la circulación colateral.

El tratamiento con los betabloqueantes se debe iniciar precozmente en todos los pacientes con SCA, siempre que no existan contraindicaciones. En los pacientes de alto riesgo se deben administrar de forma intravenosa, seguido de vía oral, y en pacientes de moderado y bajo riesgo se debe administrar vía oral.

Se debe elegir un betabloqueante con el que estemos familiarizados, y hay que evitar los betabloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca. No hay evidencia de que un tipo sea más efectivo que otro. Se puede elegir los siguientes: metoprolol, propanolol o atenolol.

Los betabloqueantes están contraindicados en pacientes con bloqueo A-V de primer grado (P-R mayor de 0,24 s), bloqueo A-V de 2º ó 3.º grado, historia de asma, disfunción ventricular izquierda severa, hipotensión (TA sistólica menor de 90 mmHg), bradicardia significativa (menor de 50 lpm). Si hay historia de enfermedad pulmonar con hiperreactividad bronquial, hay que pautar dosis bajas de un beta 1-selectivo (metoprolol 2,5 mg IV por ej.).

Hay varios regimenes que pueden ser usados, por ejemplo, en pacientes de alto riesgo, se inicia tratamiento IV, con metoprolol 5 mg, y se puede ir aumentando la dosis 5 mg cada 2 min hasta un total de 15 mg y posteriormente pasar a vía oral con dosis de 25 a 50 mg cada 6 horas durante 48 horas. Posteriormente estos pacientes deben recibir una dosis de 100 mg dos veces al día. Otra opción es el propanolol, con dosis inicial IV de 0,5 a 1 mg, seguido de 40 a 80 mg vía oral cada 6 a 8 horas. El atenolol, se inicia a dosis de 5 mg IV, y 2 horas después de 50 a 100 mg al día vía oral.

**Tabla VI Propiedades y dosis de los betabloqueantes**

Fármaco	Selectividad	Activ. Agonista parcial	Dosis para la angina
Propranolol	No	No	20-80 mg/12 h
Metoprolol	Beta 1	No	50-200 mg/12 h
Atenolol	Beta 1	No	50-200/24 h
Nadolol	No	No	40-80 mg/24 h
Timolol	No	No	10 mg/12 h
Acebutolol	Beta 1	Sí	200-600 mg/12 h
Betaxolol	Beta 1	No	10-20 mg/24 h
Bisoprolol	Beta 1	No	10 mg/24 h
Esmolol (IV)	Beta 1	No	50-300 mcg/Kg/min
Labetalol	No	Sí	200-600 mg/12 h
Pindolol	No	Sí	2,5-7,5 mg/8 h

En los pacientes en los que se inicia tratamiento con betabloqueantes, se debe monitorizar la TA, la FC y vigilar la aparición de broncoespasmo. La dosis del fármaco requiere ser ajustada de forma individual para cada paciente, siendo el objetivo, con el tratamiento, conseguir la FC en reposo entre 50-60 lpm.

Los últimos estudios aconsejan la administración de betabloqueantes en todos los pacientes con SCA, incluyendo el IAM transmural<sup>54</sup>, el IAM no Q y la angina inestable<sup>55,56</sup>, siempre que no exista contraindicación para ello, estando especialmente indicados en pacientes que son candidatos a cirugía. El beneficio con la terapia vía oral a largo plazo es todavía incierto.

Las propiedades y las dosis de los betabloqueantes están en la tabla VI.

### Antagonistas del calcio

Estos fármacos reducen el flujo de calcio transmembrana, lo que provoca una inhibición de la contracción de la célula muscular miocárdica y vascular, además de enlentecer la conducción aurículo-ventricular (A-V) y del nodo sinusal.

Los beneficios de los antagonistas del calcio en el SCA son debidos a la combinación de los siguientes efectos: reducen la demanda de oxígeno por disminución de la post-carga, contractilidad y FC y aumentan el flujo coronario por dilatación arteriolar. Los efectos secundarios mayores son la hipotensión, insuficiencia cardíaca, bradicardia y bloqueo A-V.

Los antagonistas del calcio constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que incluyen tres clases: Dihidropiridinas, cuyo prototipo es el nifedipino, que no provoca bradicardia (incluso puede provocar taquicardia refleja a la hipotensión) ni depresión de la función ventricular; Fenilalquilaminas, cuyo prototipo es el verapamil y las benzotiazepinas, cuyo prototipo es el diltiazem. Estos fármacos se han mostrado tan efectivos como los betabloqueantes para aliviar los síntomas, pero no reducen la incidencia de muerte, IAM o angina refractaria (10).

Estos agentes están indicados cuando, a pesar de dosis correctas de betabloqueantes y nitratos, el paciente tiene angina recurrente, HTA no controlada, o cuando el paciente no tolera los betabloqueantes. Son de primera elección en la angina variante.

Se deben evitar las dihidropiridinas cuando el paciente no está tratado previamente con betabloqueantes, puesto que hay varios estudios que han demostrado resultados adversos, incluso aumento de la incidencia de IAM<sup>57-60</sup>. El verapamil y diltiazem se deben evitar cuando el paciente presente datos de edema pulmonar o disfunción sistólica del ventrículo izdo<sup>61,62</sup>.

La asociación de dihidropiridinas con betabloqueantes es segura y útil para controlar la angina refractaria<sup>63,64</sup>. Todavía no existen estudios aleatorizados de las dihidropiridinas de vida media prolongada (amlodipino, nisoldipino, etc.) como monoterapia en el SCA, en la actualidad, tienen indicación asociadas a betabloqueantes. El diltiazem se ha mostrado útil en reducir acontecimientos isquémicos

**Tabla VII Propiedades y dosis de los calcio-antagonistas**

Fármaco	Dosis	Duración de acción	Efectos secundarios
<i>Dihidropiridinas</i>			
Nifedipino	Liberación rápida: 30-90 mg Liberación lenta: 30-180 mg	Corta	Hipotensión, mareos, flushing, náuseas, estreñimiento, edemas
Amlodipino	5-10 mg/24 h	Larga	Cefalea, edemas
Felodipino	5-10 mg/24 h	Larga	Cefalea, edemas
Isradipino	2.5-10 mg/12 h	Media	Cefalea, fatiga
Nicardipino	20-40 mg/8 h	Corta	Cefalea, mareo, flushing, edemas
Nisoldipino	20-50 mg/24 h	Corta	Similar a nifedipino
Nitrendipino	20 mg/12 ó 24 h	Media	Similar a nifedipino
<i>No Dihidropiridinas</i>			
Diltiazem	Liberación rápida: 30-80 mg/6 h Liberación lenta: 120-320 mg/24 h	Corta Larga	Hipotensión, mareos, flushing, bradicardia, edemas
Verapamil	Liberación rápida: 80-160 mg/8 h Liberación lenta: 120-480 mg/24 h	Corta Lenta	Hipotensión, depresión miocárdica, ICC, edemas, bradicardia
Beripril	200-400 mg/24 h	Larga	Arritmias, mareos, náuseas

en estudios que incluyen a un número reducido de pacientes con IAM no-Q<sup>65,66</sup>.

Las propiedades y las dosis de los calcio-antagonistas están en la tabla VII.

### IECAs

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) han demostrado reducción de la mortalidad en pacientes con IAM y disfunción ventricular izda.<sup>67-70</sup>, en pacientes diabéticos<sup>71</sup>, y últimamente está recomendado en un amplio espectro de pacientes con función ventricular izda. normal<sup>72</sup>. Los IECAs está también indicados en pacientes con SCA con HTA que no se controla con betabloqueantes y nitratos.

*En conclusión:*

Estaría *indicado* como tratamiento antianginoso en el SCA con recomendación *tipo I*, según las guías de

Actuación clínica del American College of Cardiology/ American Heart Association y de la Sociedad Española de Cardiología (tabla VIII):

- Reposo en cama con monitorización ECG.
- Administración de NTG sublingual seguido de administración vía IV para mejorar los síntomas anginosos, siempre que no exista hipotensión.
- Aporte de oxígeno en paciente con cianosis, dificultad respiratoria o hipoxemia.
- Cuando los síntomas no mejoran con NTG o existen signos de congestión pulmonar, administrar cloruro mórfico.
- Administrar un betabloqueante (si el paciente está con dolor vía IV), seguido de vía oral, en ausencia de contraindicaciones.
- Cuando exista contraindicación a los betabloqueantes, pautar un calcio antagonista no dihidropiridina (tipo verapamil o diltiazem), en ausencia de disfunción ventricular izda.

**Tabla VIII Tratamiento antianginoso recomendado en el SCASEST**

<p><b>CLASE I (está indicado):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reposo en cama con monitorización ECG.</li> <li>- Administración de NTG sublingual seguido de administración vía IV para mejorar los síntomas anginosos, si no existe hipotensión.</li> <li>- Aporte de oxígeno en paciente con cianosis, dificultad respiratoria o hipoxemia.</li> <li>- Administrar cloruro mórfico si los síntomas no mejoran con NTG o existen signos de congestión pulmonar.</li> <li>- Administrar un betabloqueante (si el paciente está con dolor, por vía IV), seguido de vía oral, en ausencia de contraindicaciones.</li> <li>- Cuando exista contraindicación a los betabloqueantes, pautar un calcio antagonista no dihidropiridina (tipo verapamil o diltiazem), en ausencia de disfunción ventricular izda.</li> <li>- Si el paciente está hipertenso a pesar de dosis adecuadas de betabloqueantes y nitratos, o si tiene disfunción ventricular izda, insuficiencia cardíaca o es diabético, está indicado el tratamiento con IECAs.</li> </ul> <p><b>CLASE III (contraindicado):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrar NTG 24 horas después de haber tomado viagra.</li> <li>- Administrar antagonistas del calcio dihidropiridínicos en ausencia de tratamiento previo con betabloqueantes.</li> </ul>
--

- Si el paciente está hipertenso a pesar de dosis adecuadas de betabloqueantes y nitratos, o si tiene disfunción ventricular izda., insuficiencia cardíaca o es diabético, está indicado el tratamiento con IECAs.

Por el contrario estaría *contraindicado (clase III)* en el paciente con SCA:

- Administrar NTG 24 horas después de haber tomado viagra.
- Administrar antagonistas del calcio dihidropiridínicos en ausencia de tratamiento previo con betabloqueantes.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [erratum appears in *N Engl J Med* 1997; 337: 356]. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.

2. Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG y cols.: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.

3. Cairns JA, Gent M, Singer J y cols.: Aspirin, sulfapyridazine, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.

4. Theroux P, Ouimet H, McCans J y cols.: Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.

5. RISC Group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.

6. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM y cols.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999 update. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/ami.html>. Accessed August 30, 1999.

7. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J y cols.: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-197.

8. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [erratum appears in *BMJ* 1994; 308: 1540]. *BMJ* 1994; 308: 81-106.

9. ISIS-2: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.

10. Schror K: The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993; 4: 252-61.

11. Balsano F, Rizzon P, Violi F y cols. for the Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17-26.

12. Love BB, Biller J, Gent M: Adverse haematological effects of ticlopidine: prevention, recognition and management. *Drug Safety* 1998; 19: 89-98.

13. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). 1996; 348: 1329-39.

14. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM y cols.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-7.

15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: 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.

16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ y cols.: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.

17. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353: 227-31.

18. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study [erratum appears in *Lancet* 1976; 350: 744]. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.

19. Simoons ML: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.

20. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.

21. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [erratum appears in *N Engl J Med* 1998; 339: 415]. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
22. PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
23. The PARAGON Trial investigators: International randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
24. The PARAGON-B Investigators: Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 316-21.
25. Cohen M, Theroux P, Frey MJ y cols.: Anti-thrombotic combination using tirofiban and enoxaparin: The ACUTE II Study [abstr]. *Circulation* 2000; 102 (Supl. II): II-826.
26. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL: Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (Supl. E): E14-E18.
27. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E y cols.: Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001; 141: 348-52.
28. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
29. The CAPTURE investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
30. The EPILOG investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockage and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
31. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH y cols.: Complementary clinical benefits of coronary artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-27.
32. The RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
33. The IMPACT II Investigators: Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
34. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ y cols.: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
35. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. Thrombolysis In Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
36. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-74.
37. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
38. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators: Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-7.
39. Klein W, Buchwald A, Hillis SE y cols.: Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin In unstable Coronary artery disease study (FRIC) [erratum appears in *Circulation* 1998; 97: 413]. *Circulation* 1997; 96: 61-8.
40. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP y cols., for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
41. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP y cols.: Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
42. FRAXIS study group: Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. FRAXIS (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
43. Michalis LK, Papamichail N, Katsouras C y cols.: Enoxaparin versus tinzaparin in the management of unstable coronary artery disease (EVET Study) [abstr]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 365a.
44. Collet JP, Montalescot G, Lison L y cols.: Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658-63.
45. Braunwald y cols.: 2002; ACC/AHA Practice Guidelines. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-2002: 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).
46. López Bescos L y cols.: Actualización 2002 de las Guías de Práctica Clínica en angina inestable/infarto sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(6): 631-42.
47. Armstrong PW: Stable ischemic syndromes. En: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998: 333-64.
48. Cheitlin MD, Hutter AMJ, Brindis RG y cols.: ACC/AHA expert consensus document use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273-82.
49. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J: Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J* 1991; 12: 405-11.
50. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K: Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 5-9.
51. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R: Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
52. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
53. GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
54. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM y cols.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-428.

55. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD y cols.: Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
56. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group: Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double-blind, placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-13.
57. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipinedose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
58. Gibson RS, Boden WE, Theroux P y cols.: Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423-9.
59. Lubsen J, Tijssen JG: Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
60. Théroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD: a randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-22.
61. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B y cols., for the Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group: cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. *Am J Cardiol* 1997; 79: 738-41.
62. Opie LH: Pharmacologic options for treatment of ischemic heart disease. En: Smith TW. Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's heart disease, Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996: 22-57.
63. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC, Bulkley BH, Becker LC, Mellits ED y cols.: Nifedipine in unstable angina: a double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1982; 306: 885-9.
64. Muller JE, Turi ZG, Pearle DL, Schneider JF, Serfas DH, Morrison J: Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind comparison. *Circulation* 1984; 69: 728-39.
65. Göbel EJAM, Hautvast RWM, Van Gilst WH, Spanjaard JN, Hillege HL, De Jongste MJL y cols.: Randomized, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653-7.
66. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Achuff SC, Baugman KL, Traill TA y cols.: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73: 331-7.
67. Yusuf S, Pepine CJ, Garcés C y cols.: Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
68. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA y cols.: Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial: SAVE Investigators. *Circulation* 1994; 90: 1731-8.
69. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
70. Flather M, Yusuf S, Kober L y cols.: Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
71. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 83-9.
72. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.



# Tratamiento invasivo en los pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

P. M. Beltrán, A. Cequier y J. A. Gómez-Hospital

Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Barcelona. Subvencionado en parte mediante una beca CSUB 2002.

El diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAseST) que incluye a la angina inestable (AI) y al infarto de miocardio sin elevación persistente del ST (IMseST) es la primera causa de ingreso hospitalario en los Servicios de Cardiología de nuestro país. A pesar de que en los últimos años se han introducido nuevos regímenes farmacológicos (heparinas de bajo peso molecular, inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa) que han condicionado una reducción significativa en la incidencia de eventos isquémicos durante la hospitalización, el pronóstico a medio o largo plazo de los pacientes con SCAseST sigue siendo relativamente desfavorable. A pesar de una adecuada estratificación y tratamiento inicial, dichos pacientes manejados de una forma predominantemente conservadora siguen presentando durante el seguimiento una incidencia continua y progresiva de eventos<sup>1,2</sup>. Recientemente se han producido importantes avances en su estratificación y tratamiento que van a condicionar sustanciales modificaciones en su estrategia rutinaria de manejo.

## JUSTIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE UNA ESTRATEGIA INVASIVA

Hay 2 aspectos limitantes en el tratamiento conservador de los pacientes con SCAseST: 1) los fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios no consiguen estabilizar completamente las lesiones coronarias responsables de sus síntomas, y 2) la estratificación pronóstica de estos pacientes es efectuada principalmente mediante exploraciones no invasivas (prueba de esfuerzo, de estrés farmacológico). Estas exploraciones aportan una información muy adecuada del significado hemodinámico de una determinada lesión o del grado de extensión de la enfermedad coronaria, pero dan una información muy limitada de su grado de estabilidad o inestabilidad.

Existen diferentes argumentos que pueden justificar una estrategia más invasiva en los pacientes con SCAseST. Muchos de los factores relacionados con el pronóstico en estos pacientes están íntimamente relacionados con la inestabilidad de la lesión responsable de la sintomatología (tabla I)<sup>3</sup>. Otros factores predictivos, aunque pueden depender de la inestabilidad de la lesión, traducen frecuentemente un mayor grado de extensión de la enfermedad o una afectación de la función ventricular. Si terapéuticamente se consigue una completa estabilización de la lesión, un importante número de los citados factores remitirán, lo que puede condicionar un significativo cambio favorable en el pronóstico en los pacientes tratados. Una de las mejores formas de conseguir estabilizar las lesiones coronarias inestables es mediante la revascularización.

## ESTRATEGIA INVASIVA VERSUS CONSERVADORA. ESTUDIOS ALEATORIZADOS COMPARATIVOS (tabla II y III)

En los últimos años se han realizado una serie de estudios aleatorizados para determinar que estrategia era más beneficiosa en el manejo rutinario de los pacientes con AI e IMseST. Cinco estudios<sup>4-8</sup>, con un número importante de pacientes incluidos, han sido publicados en los que se ha evaluado de forma controlada la eficacia de un tratamiento invasivo (coronariografía sistemática con revascularización si técnicamente era posible) respecto a un tratamiento conservador (coronariografía y revascularización únicamente si se producía isquemia espontáneamente o esta era inducida mediante pruebas no invasivas). El diseño de dichos estudios se ha ido modificando con la incorporación progresiva de los avances que se han producido en el manejo farmacológico y de revascularización en dichos pacientes. Posiblemente por esta causa las conclusiones de los estudios más recientes difieren sustancialmente de los estudios iniciales.

**Tabla I Factores predictivos de mal pronóstico en pacientes con AI o IAMseST<sup>3</sup>**

<b>Predictores Clínicos</b>
<i>Angina recurrente</i>
<i>Angina post-IAM</i>
<b>Predictores en el ECG</b>
<i>Alteraciones basales en el segmento ST</i>
<i>Alteraciones transitorias en el segmento ST con los síntomas</i>
<i>Isquemia silente</i>
<i>Alteraciones en el ECG inducidas por pruebas de estrés</i>
<b>Predictores en Exploraciones Complementarias</b>
<i>Elevación en los marcadores de daño miocárdico (troponinas o CK-MB)</i>
<i>Alteraciones en la contractilidad documentadas en ECO de estrés</i>
<i>Defectos extensos de perfusión miocárdica</i>
<i>Fracción de eyección disminuida</i>
<i>Nº de vasos epicárdicos con lesiones significativas</i>
<i>Estenosis responsable con características de lesión compleja</i>
<i>En letra cursiva están destacados los factores predictivos de mal pronóstico que son claramente dependientes de la lesión inestable responsable de la sintomatología. El resto de factores pueden estar relacionados con la lesión pero pueden también traducir grados importantes de extensión de la enfermedad coronaria.</i>

1. *Estudio TIMI IIIB<sup>4</sup>*: Fue el primer estudio y fue efectuado entre 1989-92. Con un diseño factorial 2 x 2 evaluó una doble hipótesis, el beneficio de TPA *versus* placebo como tratamiento inicial y la eficacia una estrategia precoz invasiva *versus* conservadora, en pacientes con SCAsESt. No se documentaron diferencias pronósticas con relación al tratamiento antitrombótico asignado inicialmente. En los pacientes aleatorizados a la estrategia invasiva se observó una reducción no significativa en la incidencia de eventos isquémicos (16,2% vs 18,1%; p = NS). Los pacientes mayores de 65 años y las mujeres se beneficiaban de forma significativa de su asignación inicial a la estrategia invasiva. Asimismo dicha estrategia demostró reducir significativamente los días de hospitalización y el número de reingresos. Un aspecto muy importante fue la poca diferencia en las tasas de revascularización entre ambas estrategias (revascularizaciones a los 42 días del 61% en la estrategia invasiva vs del 49% en la conservadora). El estudio TIMI IIIB concluyó que no estaba justificado una estrategia invasiva inicial rutinaria en el manejo de pacientes con AI e IMseST.

2. *Estudio VANQWISH<sup>5</sup>*: Estudio realizado en una población que incluyó únicamente pacientes con IAM «no-Q» de riesgo moderado-alto. La asignación a la estrategia invasiva recomendaba la realización de una coronariografía a los 2 días pero la indicación de revascularización se dejó a la discreción de los investigadores. Inicialmente y hasta el primer año de seguimiento la incidencia de eventos estuvo significativamente aumentada en los pacientes asignados a la estrategia invasiva, aunque al tercer año ambos grupos de aleatorización tuvieron un pronóstico similar. Una serie de aspectos importantes deben ser destacados en este estudio. Primero, las tasas de revascularización coronaria a los 42 días fueron prácticamente similares en ambos grupos (43% en la rama invasiva, 31% en la rama conservadora). Segundo, la mortalidad a los 30 días de los pacientes de la rama invasiva sometidos a bypass aorto-coronario fue del 11,6% (vs 3,4% en el grupo conservador). Y tercero, la mortalidad al año de seguimiento de los pacientes asignados inicialmente a la estrategia invasiva (coronariografía realizada) pero que no fueron revascularizados fue del 24%. El estudio VANQWISH concluyó que la mayor parte de pacientes con IAM «no-Q» no se beneficiaban de una estrategia invasiva inicial rutinaria.

Tanto el estudio TIMI IIIB como el estudio VANQWISH fueron realizados antes de la introducción de los stents intracoronarios y de la aparición de los inhibidores de los receptores glicoproteicos IIb/IIIa.

3. *Estudio FRISC II<sup>6</sup>*: Fueron incluidos pacientes con AI e IMseST bajo tratamiento con aspirina e inicialmente con dalteparina. La coronariografía se realizó dentro de los primeros 7 días (media 4º día) en el 90% de los pacientes de la rama invasiva y en el 10% de los pacientes incluidos en la rama conservadora. La revascularización se realizó dentro de los primeros 10 días en el 71% y 9% respectivamente. De los pacientes sometidos a ICP (intervencionismo coronario percutáneo), un 61-70% recibieron stents y un 10% fue tratado con abciximab. La incidencia de eventos isquémicos (muerte e infarto) estuvo significativamente reducida a los 6 meses de seguimiento en el grupo de pacientes inicialmente asignado a la estrategia invasiva en comparación a los pacientes aleatorizados a la estrategia conservadora (9,4% vs 12,1%; RR = 0,78 IC 95%: 0,62-0,98; p = 0,031). Al año de seguimiento las curvas de supervivencia seguían divergiendo entre ambos grupos de tratamiento (muerte e infarto: 10,4% vs 14,1%; p = 0,005) sugiriendo un efecto persistente beneficioso de la asignación inicial al tratamiento invasivo<sup>9</sup>. El estudio concluyó que una estrategia inicial invasiva condicionaba una reducción en la incidencia de muerte e IAM inicialmente y a largo plazo.

4. *Estudio TACTICS-TIMI 18*<sup>7</sup>: Aleatorizó 2.220 pacientes con AI e IMseST a una estrategia invasiva inicial (cateterización en las primeras 4-48 horas y revascularización) o a una estrategia conservadora. Este estudio incluyó estrategias actuales farmacológicas (inhibidores IIb/IIIa) y de revascularización (stents intracoronarios). Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento con aspirina, heparina y tirofiban administrado sistemáticamente antes de la aleatorización. A los 6 meses de seguimiento la incidencia del objetivo primario (muerte, infarto no mortal o reingreso por síndrome coronario agudo) estuvo significativamente

**Tabla II Características basales, objetivos primarios, períodos de seguimiento y procedimientos invasivos realizados en ambas ramas de aleatorización en los 5 estudios que han comparado de forma controlada una estrategia invasiva vs una estrategia conservadora en el manejo rutinario de pacientes con SCAsESt**

	TIMI IIIb		VANQWISH		FRISC II		TACTIS-TIMI18		RITA 3	
Nº de pacientes	1.473		920		2.457		2.220		1.810	
Período de inclusión	1989-1992		1993-1995		1996-1998		1997-1999		1997-2001	
Población	AI/IAMNQ		IAMNQ		AI/IAMNQ		AI/IAMNQ		AI/IAMNQ de riesgo moderado	
Objetivo Primario	Muerte, IAM, Ergometría positiva a las 6 semanas		Muerte, IAM no fatal		Muerte, IAM no fatal		Muerte, IAM no fatal y rehospitalizaciones por SCA		1-Muerte, IAM no fatal, angor refractario a los 4 meses. 2-Muerte o IAM al año	
Período de seguimiento	1 año		23 meses		1 año		6 meses		1 año	
Tto. coadyuvante	Heparina		Heparina		Heparina/Dalteparina		Heparina, Tirofiban		Enoxaparin	
Coronariografía durante la hospitalización (%)	NoINV 57	INV 98	NoINV 24	INV 94	NoINV 10	INV 96	NoINV 51	INV 97	NoINV 16	INV 96
Revascularización total (%)	NoINV 49	INV 61	NoINV 33	INV 44	NoINV 43	INV 78	NoINV 36	INV 61	NoINV 28	INV 57
ICP (%)	26	38	13	23	21	44	29	42	16	36
Cirugía (%)	24	25	20	21	23	38	16	22	12	22
Uso de STENT (%)					65		83		88	
Uso de IIb/IIIa (%)					10		94		25	
Mortalidad post-Cirugía 30 días (%)			NoINV 3,4	INV 11,6	NoINV 1,7	INV 2,1				

INV = invasivo; NoINV = no invasivo.

**Tabla III Resultados en relación al objetivo primario en los 5 estudios aleatorizados que han analizado una estrategia invasiva vs conservadora en el manejo rutinario de pacientes con SCAsESt**

	TIMI IIB		VANQWISH		FRISC II		TACTIS-TIMI18		RITA 3	
Resultados (Objetivo Primario) %	NoINV	INV	NoINV	INV	NoINV	INV	NoINV	INV	NoINV	INV
	18,1	16,2	30	33	12,1	9,4	19,4	15,9	14,5	9,6
									8,3	7,6
P (Objetivo Primario)	NS		NS		S		S		S NS	
Resultados al año Muerte, IAM o angor (%)	NoINV	INV	NoINV	INV	NoINV	INV	NoINV	INV	NoINV	INV
									22	17
	12,2	10,8	18,6	24	14,1	10,4	9,5	7,3	8,3	7,6
Muerte o IAM (%)										

INV = Invasivo; NoINV = no invasivo; S = estadísticamente significativo; NS = no significativo.

reducida en los pacientes asignados inicialmente a la estrategia invasiva en comparación a los pacientes aleatorizados a la estrategia conservadora (15,9% vs 19,4%; OR = 0,78, IC 95%: 0-62-0,97; p = 0,025). La incidencia de muerte o infarto no mortal también estuvo reducida (7,3% vs 9,5%; p < 0,05). El estudio concluyó que en los pacientes con SCAsESt tratados rutinariamente con tirofiban, una estrategia inicial invasiva, en comparación a una estrategia conservadora, reduce significativamente la incidencia de eventos isquémicos mayores.

5. *Estudio RITA 3*<sup>8</sup>: El estudio RITA-3 incluyó 1.810 pacientes con AI o IMseST de riesgo moderado sometidos a tratamiento con enoxaparina. El primer objetivo primario combinado de muerte, IAM no fatal y angina refractaria a los 4 meses estuvo significativamente reducido en el grupo de pacientes asignado inicialmente a una estrategia invasiva en comparación a la estrategia conservadora (9,6% vs 14,5%, RR 0,66 IC 95%: 0,51-0,81, p = 0,001). El beneficio observado fue principalmente a expensas de una menor incidencia de angina refractaria, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de muerte o IAM al año de seguimiento entre ambos grupos.

Cuando se sub-analizó el estudio RITA 3 aplicando la nueva definición de IAM según la ESC/ACC, se observó una reducción significativa en la incidencia de IAM y en el objetivo combinado de muerte e IAM a los 4 meses y al año de seguimiento en los pacientes asignados a la estrategia invasiva. El estudio RITA 3 concluye que en pacientes con SCAsESt de riesgo moderado una estrategia inicial invasiva es preferible a una estrategia conservadora.

El estudio FISC II y el estudio TACTICS TIMI-18 identifican concordantemente determinados subgrupos de pacientes en los que el beneficio de una estrategia invasiva rutinaria condiciona un cambio favorable muy importante en el pronóstico. Los pacientes con cambios en el ECG inicial y los pacientes con elevación de los marcadores de daño miocárdico (troponinas) fueron los subgrupos que en ambos estudios mostraron un marcado beneficio con la asignación inicial a la estrategia invasiva. En el estudio RITA 3 el beneficio fue homogéneo en los diferentes subgrupos analizados de pacientes.

### INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES IIB-IIIa E ICP EN SCAsESt

Los fármacos inhibidores de los receptores glicoproteicos IIb/IIIa han demostrado su beneficio en la reducción de las complicaciones isquémicas en los pacientes con SCAsESt sometidos a ICP. Posiblemente la eficacia de estos fármacos ha influido en algunos de los resultados finales de los estudios controlados comentados. La tasa de utilización de dichos fármacos ha sido diferente en los 3 últimos estudios (10% de pacientes sometidos a ICP en el FRISC II; 94% de los pacientes en el TACTICS TIMI-18 y 25% de los ICPs en el RITA-3).

Entre los diferentes inhibidores, el abciximab es el antagonista que consistentemente ha mostrado un marcado beneficio en pacientes sometidos a ICP<sup>10-13</sup>. El eptifibatide se asocia a una reducción en la incidencia de complicaciones isquémicas durante la realización de procedimientos con implantación de stents en pacientes de riesgo moderado o bajo<sup>14</sup>. El

único estudio comparativo entre 2 inhibidores de los receptores IIb/IIIa en ICP con implantación de stents ha documentado un beneficio superior del abciximab respecto al tirofiban, principalmente en pacientes con SCAsESt<sup>15</sup>.

Un aspecto común de estos fármacos es que su mayor beneficio se produce principalmente dentro de las primeras 24-48 horas de efectuado el procedimiento y predominantemente sobre la reducción en la incidencia de infartos de miocardio de extensión discreta o moderada. Determinados subgrupos de pacientes, que pueden identificarse clínicamente o por determinadas características angiográficas, se benefician de forma mucho más importante de dicho tratamiento.

Teniendo en cuenta su eficacia la recomendación del inhibidor puede relacionarse con el momento de efectuar el procedimiento intervencionista<sup>16</sup>. Si *el ICP se puede realizar dentro de las primeras 4-6 horas*, puede posponerse la administración del inhibidor IIb/IIIa hasta el resultado de la coronariografía. Si el ICP es factible y el paciente tiene indicación de un inhibidor IIb/IIIa, el abciximab es el fármaco de elección. El eptifibatide puede ofrecer también un beneficio significativo. Si *el ICP no se puede realizar en las primeras horas*, se recomienda iniciar eptifibatide o tirofiban y adelantar lo máximo posible la coronariografía. Si el ICP es factible se continuará la administración del mismo inhibidor durante y después del procedimiento.

## HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN ICP EN SCAsESt

Datos recientes indican que la enoxaparina proporciona una anticoagulación eficaz en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST sometidos a intervención coronaria percutánea, sin aumento de complicaciones hemorrágicas mayores. En los estudios NICE 1 y NICE 4 se analizó la asociación de abciximab y enoxaparina durante procedimientos de revascularización percutánea, concluyendo que esta combinación terapéutica parece ser segura y eficaz<sup>17</sup>. Los resultados preliminares del NICE 3 parecen ampliar estos resultados a la combinación de enoxaparina con eptifibatide o tirofiban. Sin embargo, antes de recomendar estas posibles asociaciones es necesario conocer los datos definitivos de estudios controlados actualmente en curso.

## TIPO DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Un importante número de pacientes con SCAsESt puede beneficiarse claramente de procedimientos

de revascularización percutánea dirigidos específicamente al tratamiento de la lesión responsable de la sintomatología. El tratamiento de otras lesiones para obtener grados más completos de revascularización puede efectuarse en el mismo o en posteriores procedimientos dependiendo del riesgo clínico o anatómico inicial. Por otra parte, es indudable que determinados pacientes se benefician ya inicialmente de una revascularización quirúrgica.

Ante pacientes con enfermedad multivasa en que ambas opciones de revascularización coronaria (ICP vs cirugía) sean factibles no existen datos comparativos controlados en pacientes con SCAsESt. Las recomendaciones actuales deben basarse en datos de los últimos estudios aleatorizados que han incluido también pacientes con síndromes coronarios estables<sup>18,19</sup>. Dichos estudios documentan que el pronóstico a largo plazo, con relación a muerte e infarto, es similar con ambas formas de revascularización, considerando que aproximadamente un 15% de los pacientes en los que se haya elegido como primera opción la revascularización percutánea van a necesitar procedimientos adicionales de revascularización durante el primer año de seguimiento. Los pacientes diabéticos tienen un pronóstico mucho más favorable con la revascularización quirúrgica.

## CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios FRISC II, TACTICS TIMI-18 y RITA-3 sugieren la necesidad de modificar el tratamiento de los SCAsESt. En los pacientes con SCAsESt de riesgo moderado o alto, una estrategia invasiva inicial cambiará el curso natural de la enfermedad (de inestable a más estable), disminuyendo el riesgo de muerte o infarto, eliminando con mayor rapidez los síntomas y su recurrencia, reduciendo la estancia hospitalaria, disminuyendo la necesidad de tratamiento antianginoso y evitando rehospitalizaciones durante el seguimiento. En los pacientes con SCAsESt con signos de isquemia en el ECG inicial o con marcadores de daño miocárdico aumentados una estrategia inicial invasiva debe ser preferida a una estrategia conservadora.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 384-9.
2. The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
3. Cequier A, Sala J, Esplugas E: Angioplastia coronaria en la angina inestable. En: Iñiguez A, editor. Tratado de Terapéutica Cardiológica. Madrid, ELA Editorial Libro del Año SL, 1995: 183-96.

4. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH y cols.: One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIb clinical trial: a randomised comparison of tissue-type plasminogen activator vs placebo and early invasive vs early conservative strategies in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-50.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH y cols.: Outcomes in patients with acute non Q-wave myocardial infarction assigned to an invasive as compared with a conservative-management strategy: VANQWISH Trial. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
6. FRISC II Investigators: Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA y cols.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
8. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Hemderson RA y cols., for the RITA-3 Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
9. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S y cols.: Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
10. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
11. The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
12. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockage and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
13. The EPISTENT Investigators: Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
14. The ESPRIT Investigators: Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
15. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC y cols.: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
16. López L, Aros F, Lidón RM, Cequier A, Bueno H, Alonso JJ y cols.: Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 631-42.
17. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, Esnte P, Hoppensteadt D, Midei M y cols.: Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 272-8.
18. Serruys PW, Unger F, Sousa JE y cols.: Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *New Engl J Med* 2001; 344: 117-24.
19. The SOS Investigators: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.

# Alta hospitalaria y seguimiento en el síndrome coronario agudo sin elevación ST

A. I. Huelmos, J. Jiménez, P. Sanz, J. J. Jiménez Náchter, E. Batlle, E. España y L. López Bescós  
Unidad de Cardiología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid.

Recientemente se ha publicado en la Revista Española de Cardiología una actualización de las guías de práctica clínica en la angina inestable/infarto sin elevación ST<sup>1</sup>, que añaden nuevos datos al documento inicial del año 2000<sup>2</sup>. Paralelamente el American College of Cardiology ha realizado también una revisión a las también publicadas en el año 2000<sup>3</sup>. Esta revisión, completa y con las nuevas modificaciones, está disponible en la web del ACC y el artículo resumen se ha publicado en octubre de este año en las revistas *Circulation*<sup>4</sup> y *Journal of American College of Cardiology*<sup>5</sup>.

El apartado del alta hospitalaria y seguimiento post-alta ha adquirido en la actual revisión una mayor relevancia. Este artículo recoge la nueva actualización, especificando los cambios que se han efectuado con respecto a las guías del año 2000.

La fase aguda del síndrome coronario agudo sin elevación del ST comprende generalmente dos meses. El riesgo de progresión a infarto de miocardio o desarrollo de recurrencia de infarto de miocardio o muerte es más alto durante este período. De uno a tres meses después de la fase aguda, la mayoría de los pacientes tienen una evolución clínica similar a aquellos con enfermedad coronaria estable.

En el momento del alta hospitalaria el paciente ha sido estabilizado desde el punto de vista clínico, valorado su pronóstico con estratificación de riesgo e indicado tratamiento médico o bien sometido a algún proceso de revascularización coronaria.

Los pacientes de alto riesgo a los que se realiza una ACP exitosa sin complicaciones son dados generalmente de alta al día siguiente y los pacientes que son sometidos a cirugía coronaria lo son a los 5-7 días tras la cirugía. El tratamiento médico de pacientes de alto riesgo no susceptibles de revascularización puede requerir un período prolongado de hospitalización para lograr los objetivos del control adecuado de síntomas y la minimización del riesgo de eventos cardíacos posteriores.

El tratamiento médico de los pacientes de bajo riesgo después de una prueba de estrés no invasiva y/o coronariografía se acompaña al alta el día posterior a la prueba. En cualquier caso, al alta, es deseable:

- Preparar al paciente lo mejor posible para las actividades normales y
- Usar este evento agudo como una oportunidad de reevaluar el cuidado a largo plazo, particularmente el estilo de vida y la modificación de los factores de riesgo.

La modificación agresiva de los factores de riesgo es la base del tratamiento a largo plazo de la enfermedad coronaria estable.

## TRATAMIENTO MÉDICO AL ALTA HOSPITALARIA

Los objetivos de la terapia después del alta se relacionan con los beneficios pronósticos potenciales (primariamente vistos con AAS, betabloqueantes, agentes hipolipemiantes e IECAs, especialmente para FE inferior a 0,40), control de síntomas de isquemia (nitratos, betabloqueantes y calcio antagonistas) y tratamiento de factores de riesgo mayores tales como hipertensión, tabaco, hiperlipidemia y diabetes mellitus. Así, la selección de un tratamiento médico es individualizada según las necesidades específicas de cada paciente y basada en los hallazgos durante la hospitalización y los eventos cardíacos, los factores de riesgo de enfermedad coronaria, la tolerabilidad farmacológica o el tipo de procedimiento reciente. La regla nemotécnica ABCDE (Aspirina y antianginosos, Betabloqueantes y presión sanguínea, Colesterol y tabaco, Dieta y diabetes, Educación y ejercicio) se ha encontrado útil en guiar el tratamiento<sup>3,6</sup>.

Sería ideal el esfuerzo de todos los profesionales (médicos, enfermeras, dietistas, farmacólogos, fisioterapeutas) para preparar al paciente para el alta.

Tanto el paciente como la familia deberían recibir instrucciones sobre lo que hacer si reaparecen síntomas en el futuro<sup>4,7</sup>.

Los consejos directos al paciente son importantes y deberían ser reforzados por instrucciones escritas. La inclusión del paciente en un programa de rehabilitación cardíaca puede mejorar la educación y la adhesión al tratamiento.

### Recomendaciones

#### Clase I

- 1) Los fármacos requeridos al alta hospitalaria deberían ser individualizados en cada caso.
- 2) Todos los pacientes que presenten angina deben discontinuar la actividad que están realizando y en caso de que el dolor no se alivie en 2-3 minutos tomar nitratos sublinguales. Si con la primera dosis de éstos (1 comprimido o dos puffs de solinitrina en spray) no cede el dolor, se administrarán una segunda y hasta una tercera dosis con un intervalo entre ellas de 5 minutos. Si transcurridos 20 minutos o tras la tercera dosis persiste la clínica el paciente debe acudir a un centro médico.
- 3) Antes del alta los pacientes deberán ser instruidos sobre la necesidad de consultar al médico ante cualquier cambio en las características de su angina (angina de reposo, episodios más frecuentes o desencadenados ante esfuerzos menores).

## TERAPÉUTICA MÉDICA A LARGO PLAZO

Algunos pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST pueden presentar angina estable crónica al alta hospitalaria. El tratamiento del paciente con enfermedad coronaria estable se detalla en las guías ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con angina estable<sup>6</sup>. Las siguientes recomendaciones de farmacoterapia previenen la muerte y el IAM.

### Recomendaciones

#### Clase I

- 1) Aspirina de 75 a 325 mg/día en ausencia de contraindicaciones (nivel de evidencia A).
- 2) Clopidogrel: 75 mg/día (en ausencia de contraindicaciones) cuando el AAS no es tolerado debido a hipersensibilidad o intolerancia gastrointestinal (nivel de evidencia A) (en la revisión actual se especifica la intolerancia al AAS y se ha pasado de nivel de evidencia B a A).
- 3) Betabloqueantes en ausencia de contraindicaciones (nivel de evidencia B).
- 4) Agentes hipolipemiantes y dieta en pacientes post-revascularizados con colesterol LDL superior a 130 mg/dl (nivel de evidencia A).
- 5) Agentes hipolipemiantes si el nivel de colesterol después de la dieta es superior a 100 mg/dl (nivel de evidencia B).
- 6) IECAs en pacientes con fallo cardíaco, disfunción de VI (FE menor de 0,40), hipertensión o diabetes (nivel de Evidencia A).

La reducción en las tasas de mortalidad y eventos vasculares se encontró en el estudio HOPE con el uso a largo plazo de IECA en pacientes con enfermedad coronaria y moderado riesgo, muchos de los cuales tenían preservada la función del VI, así como los pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria<sup>6,8</sup>. Otros fármacos que pueden ser usados se detallan en la tabla I.

Aunque datos observacionales sugerían un efecto protector de la terapia hormonal sustitutiva (TH), el único ensayo randomizado para prevención de muerte e infarto de miocardio que se ha completado (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, HERS) fracasó en demostrar un efecto beneficioso<sup>7,9</sup>. Por el contrario se objetivó un aumento del riesgo de muerte e IM precoz después del inicio de la TH. Por tanto esta terapia no será iniciada en prevención secundaria de eventos coronarios. Puede haber, sin embargo, otras indicaciones para la terapéutica hormonal en mujeres postmenopáusicas (ej. osteoporosis, sofocos).

## SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

### Recomendaciones

#### Clase I

- 1) Las recomendaciones al alta debería incluir una cita de seguimiento en los primeros seis meses, dependiendo del entorno y del riesgo del paciente.
- 2) Los pacientes tratados inicialmente con una estrategia conservadora que experimentan angina recurrente inestable o estable severa (clase III) a pesar del tratamiento médico deberían ser sometidos a coronariografía (nivel de evidencia B).
- 3) Los pacientes con angina estable de grandes esfuerzos o asintomáticos deberían ser tratados con fármacos a largo plazo (nivel de evidencia B).

## La estratificación pronóstica

Se basa en los resultados de las pruebas, que también contribuyen a la toma de decisiones fundamentalmente respecto a la indicación de procedimientos invasivos de revascularización.

Los cuatro factores clínicos principales relativos al riesgo son: función ventricular izquierda, extensión de la enfermedad coronaria, edad y comorbilidad<sup>10</sup>. La edad avanzada, diabetes, historia de infarto previo y elevación de troponina<sup>11</sup> indican riesgo adicional, por tanto, estos pacientes son los que precisan un estudio más completo, seguido de tratamiento



**Tabla I Fármacos usados en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST ya estabilizado**

Fármacos antiisquémicos y antitrombóticos/antiplaquetarios	Acción	Clase/Nivel de Evidencia
Aspirina	Antiplaquetario	I/A
Clopidogrel o Ticlopidina	Antiplaquetario cuando está contraindicado AAS	I/A
Betabloqueantes	Anti-isquémico	I/A
IECA	FE menos del 0,40 o ICC	I/A IIa/A
Nitratos	Antianginoso	I/C para síntomas isquémicos
Antagonistas del calcio (deben evitarse las dihidropiridinas de corta acción)	Antianginoso	I para síntomas isquémicos Cuando los betabloqueantes no controlan (B) o contraindicación o efectos secundarios (C)
Warfarina a dosis bajas con o sin aspirina	Antitrombótico	IIb/B
Dipiridamol	Antiplaquetario	III/A

Fármaco / Acción	Factor de riesgo	Clase/Nivel de evidencia
Inhibidores de HMG-CoA reductasa	LDL colesterol superior a 100 mg/dl	I/A
Gemfibrozil	HDL colesterol inferior a 40 mg/dl	IIa/B
Niacina	HDL colesterol inferior a 40 mg/dl	IIa/B
Niacina o Gemfibrozil	Triglicéridos superiores a 200 mg/dl	IIa/B
Folatos	Homocisteína elevada	IIb/C
Antidepresivo	Tratamiento de la depresión	IIb/C
Tratamiento de la hipertensión	PA superior a 135/85 mg/dl	I/A
TH (iniciación)	Estado postmenopáusico	III/B
TH (continuación)	Estado postmenopáusico	III

agresivo para mejorar en lo posible el pronóstico. El estudio de Zaaks y cols.<sup>12</sup> mostró que la diferencia pronóstica entre los distintos síndromes coronarios agudos radica más en los factores de riesgo acompañantes que en el tipo de síndrome coronario.

El riesgo de muerte dentro del primer año, se puede predecir basándonos en la información clínica y el ECG. En un reciente estudio<sup>8,13</sup> de 515 supervivientes tras la hospitalización por síndrome coronario agudo, los factores de riesgo incluyen depresión persistente del segmento ST, insuficiencia cardíaca congestiva, edad avanzada, elevación del segmento ST al alta. Los pacientes con todos los marcadores de alto riesgo presentes tienen una tasa de mortalidad 14 veces mayor que los pacientes con todos los marcadores ausentes. Los niveles elevados de troponina T proporcionan información pronóstica independiente de eventos cardíacos a 1 y 2 años. En un subestudio del GUSTO-IIa se han identificado esos mismos marcadores de riesgo de muerte en el primer año, junto con cirugía coronaria previa e insuficiencia renal<sup>14,15</sup>.

Los pacientes tratados con una estrategia inicial conservadora se deberían reevaluar en el momento de las revisiones, valorando la indicación de coronariografía y revascularización.

Se debe valorar específicamente, la presencia y severidad de la angina. Las tasas de revascularización durante el primer año son altas. El seguimiento a largo plazo (7 años) de 282 pacientes con angina inestable demostraron elevada tasa de eventos durante el primer año (IAM 11%, muerte 6%, ACTP 30%, Cirugía bypass aorto-coronario 27%). Sin embargo, después del primer año, la tasa de eventos fue baja<sup>8,16</sup>. Los factores de riesgo independientes de muerte/IM fueron la edad superior a 70 años, diabetes y sexo masculino. La depresión mental también se ha visto como un factor de riesgo independiente de eventos cardíacos después de IM y ocurre en un porcentaje superior al 25% de tales pacientes<sup>17</sup>.

Los pacientes de alto riesgo después del alta precisan seguimientos más frecuentes que los de bajo riesgo.

El riesgo a largo plazo de muerte o IM dos meses después de un episodio de síndrome coronario agudo sin elevación del ST es similar a aquellos otros con enfermedad coronaria y similares características. Se han observado tasas bajas de admisión por dolor torácico recurrente (5%, 4%, 3% y 2% al 1º, 3º, 5º y 7º año respectivamente)<sup>16</sup>.

Cuando el paciente ha vuelto a nivel basal, típicamente 6 a 8 semanas después de la hospitalización,

**Tabla II Valores de intervención y objetivos en el control de los factores de riesgo cardiovascular en prevención secundaria**

Factor de riesgo	Nivel de intervención	Objetivo
Colesterol total	> 200 mg/dl	< 200 mg/dl
Colesterol-LDL	100-130 mg/dl (dieta ± fármacos) > 130 mg/dl (dieta + fármacos)	< 100 mg/dl < 100 mg/dl
Colesterol-HDL	< 40 mg/dl (dieta ± fármacos)	> 40 mg/dl
Triglicéridos	200-250 mg/dl (dieta ± fármacos) > 250 mg/dl (dieta + fármacos)	< 200 mg/dl < 200 mg/dl
Tabaquismo	Fumadores y exfumadores	Abstención absoluta
HTA	> 130/85 mmHg	< 130/85 mmHg
Diabetes Mellitus	Hb glicada > 7%	Hb glicada < 7%
Obesidad	IMC > 25	IMC < 25
Sedentarismo	Sedentarios	Ejercicio 3 días / semana

los ajustes se deberían hacer durante las visitas de seguimiento a largo plazo, como en la enfermedad coronaria estable.

La coronariografía se recomienda en cualquiera de las siguientes situaciones:

- 1) Aumento significativo de síntomas anginosos incluyendo la angina inestable recurrente.
- 2) Patrón de alto riesgo en la prueba de esfuerzo (descenso del ST igual o superior a 2 mm, descenso de la tensión arterial igual o superior a 10 mmHg).
- 3) Insuficiencia cardíaca congestiva.
- 4) Angina con esfuerzos ligeros (incapacidad para completar el estadio II del protocolo de Bruce para angina).
- 5) Supervivientes de muerte súbita cardíaca.

Se recomienda la revascularización coronaria, basándonos en la anatomía coronaria y siguiendo las guías de la angina estable.

## **CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. PREVENCIÓN SECUNDARIA (TABLA II)**

### **Hiperlipemia**

La dislipemia más directamente relacionada con la enfermedad coronaria es la hipercolesterolemia, especialmente los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que contienen el 70% del colesterol circulante.

Diversos estudios han puesto de manifiesto cómo la disminución de los niveles de colesterol se asocia a una reducción de la morbi-mortalidad por arteriopatía coronaria y a una regresión o entecimiento en la progresión de las placas ateroscleróticas en pacientes con antecedentes de coronariopatía<sup>18-21</sup>. Entre ellos el primero con mayor repercusión fue el estudio 4S<sup>22,23</sup> que incluyó a 4.444 enfermos con antecedentes de angina de pecho o infarto (IAM) y niveles de colesterol total entre 210 y 310 mg/dl. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento dietético junto con placebo o sinvastatina a la dosis necesaria (10 a 40 mg/día) para reducir su colesterol total a 200 mg/dl. Al cabo de 5 años de seguimiento en el grupo de la sinvastatina se había conseguido una reducción de colesterol total del 25% y de LDL del 35%. Esto se correlacionaba con una disminución de la mortalidad total en un 30%, de la mortalidad coronaria en un 42% y de la incidencia de muerte de origen coronario, IAM y muerte súbita reanimada del 34%.

Estudios posteriores como el CARE<sup>24</sup> o el LIPID<sup>25</sup> fueron más allá, testando el beneficio de los hipolipemiantes, en este caso la pravastatina, en pacientes con antecedentes de IAM o angina inestable pero con niveles de colesterol sólo ligeramente elevados (niveles de colesterol total en el estudio CARE inferiores a 240 mg/dl y concentraciones de colesterol total en el LIPID entre 155-271 mg/dl). El uso de pravastatina a largo plazo se asoció a una reducción de la incidencia de muerte por cardiopatía coronaria de un 24% en el estudio LIPID, y a una reducción del 29% del IAM. Resultados similares se obtuvieron en

el estudio CARE. En ambos estudios se puso de manifiesto que el beneficio del tratamiento hipolipemiante se extiende a la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica y niveles normales de colesterol, si bien en estos pacientes dicho beneficio es menos acusado que en aquellos pacientes con niveles mayores.

En los estudios angiográficos<sup>19-21</sup> y de hiperlipemia se demostró que a pesar de grados muy pequeños de regresión anatómica de la estenosis coronaria con el tratamiento hipolipemiante, la frecuencia de trastornos coronarios era desproporcionadamente menor. Este fenómeno se ha explicado posteriormente por otros efectos del tratamiento con estatinas como la estabilización de la placa aterosclerótica derivada del tratamiento hipolipemiante y la mejoría de la disfunción endotelial.

Estos hallazgos han sido la base sobre la que se han apoyado los últimos estudios sobre hipolipemiantes, que se han centrado en el beneficio de su uso precoz en pacientes con placas muy inestables en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA). En el estudio MIRACL<sup>26</sup> 3.086 pacientes fueron randomizados a atorvastatina (80 mg) o placebo iniciados 24 a 96 horas tras un SCA. Aunque en el seguimiento a 16 semanas la incidencia del end-point combinado de muerte, IAM no fatal, paro cardíaco recuperado o isquemia severa recurrente no llegó a ser significativamente menor en el grupo de la atorvastatina ( $p = 0,048$ ), la disminución de los ACVS y de la isquemia coronaria recurrente sí disminuyó de forma significativa en el grupo de tratamiento activo.

Resultados a favor del uso precoz de estatinas en pacientes con SCA también se han demostrado en el estudio Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD)<sup>27</sup>.

Aunque la evidencia favorable al uso precoz de estatinas tras el SCA todavía no es muy sólida, las guías del III National Cholesterol Education Program<sup>28</sup> recomiendan su uso, en parte también apoyados por la demostración de que aquellos pacientes que inician la terapia hipolipemiante durante su ingreso hospitalario mantienen dicho tratamiento de forma significativamente mayor a largo plazo<sup>29</sup>.

Varios estudios han puesto de manifiesto la asociación entre niveles reducidos de colesterol HDL y mortalidad total y por cardiopatía isquémica en pacientes con coronariopatía conocida<sup>30</sup>.

Inicialmente los niveles elevados de triglicéridos no se consideraban factor independiente de riesgo coronario, y se explicaba la mayor incidencia de cardiopatía isquémica en estos pacientes con su frecuente asociación con niveles bajos de HDL. Tras estudios como el PROCAM<sup>31</sup> o el estudio de Copenhage<sup>32</sup> se rectificó esta postura, siendo ahora reconocidos como factor de riesgo cardiovascular, incluso ante niveles de colesterol HDL normales.

## Objetivos

El objetivo primario en la prevención secundaria es reducir los niveles de LDL-colesterol por debajo de 100 mg/dl. Los objetivos secundarios son aumentar los niveles de HDL por encima de 40<sup>28</sup> y reducir los triglicéridos a menos de 200 mg/dl.

## Recomendaciones

Basadas en las Guías del ACC/AHA de Manejo de la Angina Inestable y en IAM no Q<sup>4</sup>:

- En pacientes con LDL-colesterol entre 100 y 130 mg/dl se debe instaurar tratamiento dietético y recomendar control de peso y ejercicio físico regular. Con esto la reducción de los niveles de colesterol LDL oscila entre un 10-20% sobre la cifra de colesterol basal. Si con el tratamiento dietético los niveles de LDL-colesterol se mantienen por encima de 100 es necesario asociar tratamiento farmacológico hipolipemiante (Recomendación Clase I. Nivel de evidencia B).
- En pacientes con niveles basales de LDL por encima de 130 mg/dl es altamente improbable que sólo con la dieta se consiga un control adecuado de la dislipemia, por lo que de entrada se inicia tratamiento farmacológico, generalmente con una estatina (Recomendación Clase I. Nivel de evidencia A).
- Constituye una Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B, el inicio de tratamiento dietético y farmacológico con estatinas antes del alta hospitalaria, en pacientes con niveles de LDL por encima de 100 mg/dl.
- Se recomienda el tratamiento con niacina o fibratos en aquellos pacientes con niveles de colesterol-HDL por debajo de 40 mg/dl como hallazgo aislado o en asociación con otras anomalías lipídicas (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B). En caso de niveles de HDL por debajo de 40 mg/dl y triglicéridos mayores de 200 mg/dl el tratamiento con niacina o fibratos constituye una Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B.

## Tabaquismo

Se estima que el tabaquismo es el responsable del 29% de las muertes producidas por enfermedad coronaria en nuestro país. La relación entre el consumo de tabaco y la cardiopatía isquémica es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos al día y a la antigüedad del hábito<sup>33</sup>.

El efecto trombogénico del tabaco depende de numerosos factores: aumento de la activación plaquetaria y de su factor de crecimiento, elevación de la concentración sanguínea de fibrinógeno<sup>34,35</sup>, incremento de los niveles de colesterol total y triglicéridos con disminución simultánea de los niveles de HDL<sup>36,37</sup>, generación de disfunción endotelial e inducción de espasmo coronario por efectos directos sobre la vasculatura<sup>38</sup>.

La continuación del hábito tabáquico tras un IAM: duplica en riesgo de muerte, incrementa el riesgo de muerte súbita y de reinfarcto y favorece tanto la reestenosis tras la angioplastia<sup>39</sup> como el cierre precoz de los puentes coronarios<sup>40</sup>.

La discontinuación del hábito sin embargo se asocia con una reducción del riesgo coronario, que al cabo de 2-3 años se iguala a aquellos enfermos con cardiopatía isquémica que nunca fueron fumadores.

El paciente fumador que acaba de sufrir un IAM es el candidato ideal para abandonar el tabaquismo. La tasa de abandono que se consigue en esos momentos alcanza el 95%, si bien a los 6-12 meses un 20-25% lo reanuda.

El paciente debe ser informado antes del alta de los riesgos que implica el continuar fumando e idealmente debería ser remitido a un programa de deshabituación. Cualquier medida es válida para apoyar al fumador en su empeño (terapia conductual, nicotina en distintas presentaciones)<sup>41</sup>. Recientemente se ha comenzado a utilizar un agente inicialmente concebido como ansiolítico, el bupropion, para facilitar el abandono del tabaquismo. Con las dosis mayores de este fármaco (300 mg al día) se han conseguido tasas de abandono al completar el tratamiento de hasta un 44%, aunque al año la cifra disminuía hasta el 23%<sup>41</sup>.

### **Objetivos y recomendaciones**

Basadas en las Guías del ACC/AHA de Manejo de la Angina Inestable y en IAM no Q<sup>4</sup>:

- Idealmente todos los pacientes deberían abandonar el tabaquismo (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B).

Siempre que sea posible se debería referir a estos pacientes a un programa de deshabituación (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B).

### **Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Una vez establecida la enfermedad coronaria, la asociación con HTA aumenta significativamente el riesgo de complicaciones especialmente si se asocia hipertrofia ventricular izquierda<sup>42</sup>.

Se han realizado numerosos estudios, sobre todo en prevención primaria, para evaluar el beneficio del tratamiento antihipertensivo, demostrándose reducción de los eventos derivados de la cardiopatía isquémica pero en menor medida que de la patología cerebrovascular<sup>43-46</sup>.

El tratamiento antihipertensivo recomendado en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica se basa en fármacos que reduzcan la demanda y aumenten el aporte de oxígeno, como los betabloqueantes (de primera elección) o calcioantagonistas (si los anteriores están contraindicados o son mal tolerados y no existe disfunción ventricular izquierda). En caso de existir insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo están indicados los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Se deben evitar en lo posible los fármacos que puedan aumentar la isquemia miocárdica como los vasodilatadores directos (nifedipina, hidralazina etc.). El descenso en la presión arterial debe ser gradual para evitar interferir en la regulación del flujo coronario, comprometido en estos pacientes.

### **Objetivos y recomendaciones**

Basadas en las Guías del ACC/AHA de Manejo de la Angina Inestable y en IAM no Q<sup>4</sup>:

- Mantener niveles de tensión arterial por debajo de 130/85 mmHG (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B).

### **Hiper glucemia**

La diabetes mellitus (DM), tanto tipo I como tipo II, se asocia a un importante incremento del riesgo coronario y de arteriopatía cerebral y periférica. Este exceso de riesgo se debe tanto al efecto directo de la hiper glucemia, como a la frecuente asociación de otros factores de riesgo, sobre todo en el caso de la DM tipo II. En éstos últimos pacientes junto a la hiper glucemia es frecuente encontrar resistencia periférica a la acción de la insulina con hiperinsulinemia secundaria, niveles elevados de TG, bajos de colesterol HDL, hipertensión y obesidad central. Todo esto constituye lo que actualmente se conoce como síndrome X metabólico<sup>47</sup>, relacionado con una mayor incidencia de cardiopatía isquémica<sup>48</sup>.

Respecto a la prevención secundaria de la CI en pacientes diabéticos, un estudio reciente<sup>49</sup> ha cifrado el riesgo de sufrir un IAM recurrente en un paciente diabético en un 45% a los 7 años. Por otro lado en el estudio DIGAMI<sup>50</sup> se demostró como el control óptimo de la glucemia con tratamiento con insulina en pacientes diabéticos en el postinfarto in-

mediato, mejoraba el pronóstico a corto y largo plazo, con una disminución del 25% de las complicaciones al cabo de 1 año incluida la mortalidad.

De todo lo anterior se concluye la importancia de un buen control de la glucemia en pacientes con cardiopatía isquémica conocida.

### Objetivos y recomendaciones

Basadas en las Guías del ACC/AHA de Manejo de la Angina Inestable y en IAM no Q<sup>4</sup>:

- Control estricto de la glucemia para obtener niveles de hemoglobina glicosilada por debajo de 7% (Recomendación clase I, Nivel de evidencia B).

### Obesidad

La obesidad se asocia a un exceso de mortalidad respecto a la población sin sobrepeso en relación con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares<sup>51</sup>. Esto a su vez se debe a que estos pacientes presentan con frecuencia otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, niveles elevados de colesterol total, LDL y TG, niveles bajos de HDL, e intolerancia a la glucosa con resistencia periférica a la acción de la insulina.

Por todo lo anterior es importante la reducción del sobrepeso en la población en general y en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica en particular.

### Objetivos y recomendaciones

Basadas en las Guías de la Sociedad Española de Cardiología en Prevención Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca y en las Guías del ACC/AHA de Manejo de la Angina Inestable y en IAM no Q<sup>4,52</sup>:

- Es necesaria la pérdida de peso consiguiendo un Índice de Masa Corporal por debajo de 25. En lo posible se intentará alcanzar el peso ideal.

### Sedentarismo

Se ha demostrado que la inactividad física constituye un factor de riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica<sup>53,54</sup>.

El ejercicio regular contribuye a la reducción del peso, al mejor control de la HTA e hiperglucemia, al aumento de los niveles de HDL y al descenso de colesterol LDL y TG.

Se recomienda la práctica de ejercicio físico durante 50-60 minutos 5-6 veces a la semana. La intensidad del mismo vendrá marcada por el alcance del 65-85% de la capacidad máxima. Se recomienda realizar ejercicio aeróbico (30 minutos) tras una fase de calentamiento inicial y estiramientos.

### Objetivos y recomendaciones

Basadas en las Guías de la Sociedad Española de Cardiología en Prevención Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca<sup>52</sup>.

- Ejercicio regular a ser posible diario o en su defecto al menos tres días a la semana.

### BIBLIOGRAFÍA

1. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM y cols.: Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (6): 631-42.
2. López Bescós L, Fernández Ortiz A, Bueno Zamora H y cols.: Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838-50.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y cols.: ACC / AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y cols.: 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.) *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y cols.: 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.
6. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J y cols.: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-197.
7. Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM y cols.: The physician's role in minimizing prehospital delay in patients at high risk for acute myocardial infarction: recommendations from the National Heart Attack Alert Program. *Ann Intern Med* 1997; 126: 645-51.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, y cols.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.

10. Califa RM, Mark DB: Clinical Presentation and Diagnostic Techniques. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. Atherosclerosis and coronary artery disease. Filadelfia: Lippincott-Raven publ 1996. p. 1299-314.
11. Lindahl B, Venge P, Wallentin L: The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl. N): 51-8.
12. Zaaks SM, Liebson PR, Calvin JE y cols.: Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 107-111.
13. Schechtman KB, Capone RJ, Kleiger RE y cols.: Risk stratification of patients with non-Q wave myocardial infarction: the critical role of ST segment depression. The Diltiazem Reinfarction Study Research Group. *Circulation* 1989; 80: 1148-58.
14. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M: Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313: 262-4.
15. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM y cols.: Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998; 98: 1853-9.
16. Van Domburg RT, Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML: Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534-9.
17. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction [erratum appears in *Circulation* 1998; 97: 708]. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
18. Brown BG, Zhao X, Sacco DE, Albers JJ: Atherosclerosis regression, plaque disruption, and cardiovascular events: a rationale for lipid lowering in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993; 44: 365-76.
19. Brown G, Albers JJ, Fisher LD y cols.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-92.
20. Ibsen GF, Lewis B, Brunt JNH y cols.: Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 239: 563-9.
21. Boven AJ, Jkema JW, Zwinderman AT y cols., for the REGRESS study: Pravastatin reduces transient myocardial ischemia in patients with angina pectoris and significant CDA. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 165a.
22. Scandinavian Simvastatin Survival Group: Randomized trial of cholesterol lowering 4,444 patients with coronary heart disease The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
23. Pedersen TR, Olson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berj K y cols.: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60.
24. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG y cols.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
25. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
26. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD y cols.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
27. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W y cols.: Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 1293-8.
28. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
29. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH: Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001; 87: 819-22.
30. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl. A): 2-11.
31. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A: Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in mid-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-1184.
32. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
33. Wilhelmsen L: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 242-9.
34. Shah PK, Helfant RH: Smoking and coronary artery disease. *Chest* 1988; 94: 449-52.
35. López García Aranda V, García Rubira JC: Tabaco y cardiopatía isquémica. Programas de control del hábito. En: Maroto JM, De Pablo C, Artigao R, Morales MD, editores. Rehabilitación Cardíaca. Barcelona: Olalla Ediciones, 1999. p. 103-16.
36. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE: Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-8.
37. Harats D, Ben Naim M, Dabach Y, Hollander G, Stein O, Stein Y y cols.: Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 1989; 79: 245-52.
38. Heitzer T, Kurz S, Munzel T: Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 90: 1513.
39. Galán KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Vandormael MG: Increase frequency of reestenosis in patients continuing to smoke cigarettes after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61: 260-3.
40. The Post CABG Trials Investigators: The effect of aggressive lowering of cLDL levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
41. Smoking cessation. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1996. AHCPR publication 96-0692.
42. Kannel WB, Dannenberg AL: Prevalence and natural history of electrocardiographic ventricular hypertrophy. En: Messerly FU. The heart and Hypertension. Yorke Medical Books, New York 1987. p. 53-61.
43. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHG. *JAMA* 1970; 213: 1143-52.
44. U.S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. *Circ Res* 1977; 40 (Supl. I): 198-1105.
45. Black HR, Curb JD, Pressol S y cols.: Systolic hypertension in the elderly program (SHEP): baseline characteristics of the randomised sample. *Hypertension* 1991; 17 (Supl. II): 1-171.
46. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo hypertension study. *Am J Med* 1980; 69: 725-30.

47. Reaven GM: Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
48. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-62.
49. Haffner SM, Lehtos S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
50. Malmberg K, Rydén L, Efendic S: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
51. Larson B: Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. En: Marmot M, Elliott P, editores. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 1992. p. 233-241.
52. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Española de Cardiología* 200; 53: 1095-120.
53. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K: Physical fitness as a predictor of mortality in healthy middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-7.
54. Paffenbarger R Jr, Hyde RT, Wing A, Lee I-Mlu, Jung DL, Kampert JB: The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.

# Síndrome coronario agudo en situaciones especiales

P. Pabón Osuna, J. L. Santos Iglesias, R. M.<sup>a</sup> Jiménez Hernández y C. Martín Luengo  
Servicio de Cardiología. Unidad Docente de la Universidad de Salamanca. Hospital Universitario de Salamanca.

El síndrome coronario agudo representa en la actualidad una entidad clínica cuyo diagnóstico y tratamiento médico está bien establecido, sin embargo diferentes grupos de la población como el diabético, el anciano y la mujer, por presentar características clínicas propias pueden tener respuestas diferentes y recibir con menos frecuencia el tratamiento adecuado.

Este capítulo se centrará fundamentalmente en esclarecer las diferencias y similitudes de los resultados en la administración de los tratamientos, las razones de por qué existe una menor aplicación de las mismas y finalmente de la optimización del tratamiento en estos grupos especiales. Por este motivo no nos limitaremos a los enfermos sin elevación de segmento ST sino que mencionaremos también las diferencias que existen en estos grupos en los casos que se presentan con ST elevado.

## SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN EL DIABÉTICO

El estudio de Framingham demostró que la diabetes mellitus aumentaba de manera considerable el riesgo cardiovascular, principalmente en las mujeres<sup>1</sup>. Desde entonces, se ha producido un progreso hasta la situación actual, que considera que los pacientes afectados de diabetes mellitus poseen un índice de riesgo de enfermedad cardiovascular semejante al de aquellos con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular. Por tanto, estos enfermos deben ser tratados de acuerdo a las guías de prevención secundaria, aunque no exista cardiopatía isquémica sintomática. Igualmente, los estados prediabéticos aumentan el riesgo de enfermedad arterioesclerótica<sup>2</sup>.

La diabetes mellitus es un importante factor pronóstico que se asocia a una mayor extensión de la enfermedad coronaria, con un curso más agresivo y una morbi-mortalidad más elevada que en pacientes coronarios sin diabetes mellitus<sup>3</sup>. La diabetes mellitus acelera el proceso de aterogénesis a través de varios mecanismos, como anomalías en las concentraciones y la composición de las lipoproteínas, su asociación con la hipertensión, resistencia a la insulina e hi-

perinsulinemia, glucosilación de las proteínas en el plasma y la pared arterial, oxidación lipídica, estado procoagulante y proinflamatorio asociado y alteración de la función endotelial (tabla I)<sup>4</sup>. Por todo ello, las intervenciones terapéuticas deberían ser más agresivas si deseamos disminuir los peores resultados que habitualmente se obtienen en diabéticos.

## Características especiales (tabla II)

*1º. Mayor proporción de isquemia silente y mayor frecuencia de clínica atípica.*

El estudio Framingham demostró que los pacientes diabéticos presentaban una mayor proporción de infartos silentes y, por tanto, no diagnosticados. Por otra parte, una elevada proporción de pacientes con DM presentaron síntomas atípicos como confusión, disnea, fatiga, síncope, náuseas y vómitos como manifestaciones del IAM<sup>5</sup>. Además el dolor anginoso en ellos es menos intenso y característico que en pacientes no diabéticos. Por otro lado, en los pacientes diabéticos, el dolor precordial aparece con mayor retraso respecto al inicio de la depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo que en los no diabéticos. Todas estas alteraciones parecen ser de-

**Tabla I Factores etiopatogénicos de la enfermedad arteriosclerótica en la diabetes**

Dislipemia diabética.  
Estado procoagulante.  
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.  
Glucación avanzada de proteínas en plasma y pared arterial.  
Glucosilación y oxidación.  
Estado proinflamatorio.  
Proliferación de células musculares lisas.  
Hiperhomocisteinemia.

Adaptada de Sánchez-Recalde y Kaski<sup>4</sup>.



**Tabla II Factores determinantes y características del pronóstico de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos**

Elimina el efecto protector del ciclo hormonal menstrual en las mujeres.  
 Afectación temprana.  
 Rápida progresión de la aterosclerosis coronaria.  
 Afectación más extensa y difusa.  
 Mayor proporción de isquemia silente.  
 Peor pronóstico del síndrome coronario a corto y largo plazo.  
 Mayor proporción de insuficiencia cardíaca.  
 Mayor proporción de muerte súbita.  
 Peores resultados del tratamiento fibrinolítico.  
 Peores resultados en las técnicas de revascularización.

Adaptada de Scheid-Nave y cols.<sup>36</sup>.

bidas a trastornos de la función nerviosa autónoma<sup>6</sup>. Estos hechos pueden reducir la sospecha de IAM o SCA y retrasar su correcto diagnóstico y tratamiento, empeorando su pronóstico. Por lo tanto, la presencia de síntomas atípicos en diabéticos debe alertar sobre la posibilidad de un síndrome coronario agudo.

*2º. Pronóstico más desfavorable del síndrome coronario agudo.*

La mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes diabéticos con IAM es 1,5-2 veces más elevada que en pacientes no diabéticos. El pronóstico es especialmente malo en mujeres, con un aumento de la mortalidad de casi el doble en comparación

con los varones. Este riesgo se mantiene en pacientes jóvenes. Los factores determinantes del peor pronóstico se detallan en la tabla II. Asimismo la DM también es un predictor independiente de mayor mortalidad a largo plazo (fig. 1)<sup>7</sup>.

El estudio DIGAMI demostró que el exceso de mortalidad intrahospitalaria en diabéticos con IAM está relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico<sup>8</sup>. Sin embargo, no existen pruebas de que los pacientes diabéticos presenten IAM más extensos que los no diabéticos; así mismo la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva se produce a pesar de la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo similar en ambos grupos de pacientes aunque en diabéticos se observa una peor función ventricular en áreas no infartadas<sup>9</sup>. El factor que puede intervenir en la presentación de insuficiencia cardíaca con una mayor frecuencia de la esperada es la existencia de una enfermedad subclínica del músculo cardíaco diabético en la que parece jugar un papel determinante la alteración de la microcirculación coronaria y la alteración funcional del endotelio<sup>10</sup>. Por otra parte la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en ausencia de otra causa que la justifique se considera la fase temprana de esta alteración cardíaca. Es importante destacar que la microalbuminuria se asocia con frecuencia a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo<sup>11</sup>.

El hecho de que solo una tercera parte de los diabéticos desarrolle esta enfermedad del músculo cardíaco y de que no existe una clara relación con el grado de control metabólico hace suponer que podría existir cierto grado de predisposición genética<sup>12</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento del ingreso por un síndrome coronario agudo son un importante factor pronóstico incluso en pacientes no diabéticos. En el estudio REGICOR, los pacientes con una glucemia superior a 120 mg/ml en el momento de su ingreso por IAM presentaron una mortalidad en los primeros 28 días 4 veces más elevada que en aquellos pacientes con cifras inferiores, independientemente de otros factores de riesgo incluido el de diabetes. En el estudio DIGAMI, un control glucémico optimizado (<180 mg/dl) durante la fase aguda del IAM se asoció con una reducción significativa de la mortalidad a un año y a cuatro años.

Los pacientes diabéticos que sobreviven a complicaciones inmediatas de un SCA padecen IAM recurrentes, mortales y no mortales con mayor frecuencia que los no diabéticos.

*3º. Peores resultados del tratamiento trombolítico.*

Aunque la terapia fibrinolítica es eficaz en los pacientes diabéticos y similar a los no diabéticos, los resultados obtenidos a medio y largo plazo son más modestos que en pacientes no diabéticos<sup>13</sup>.

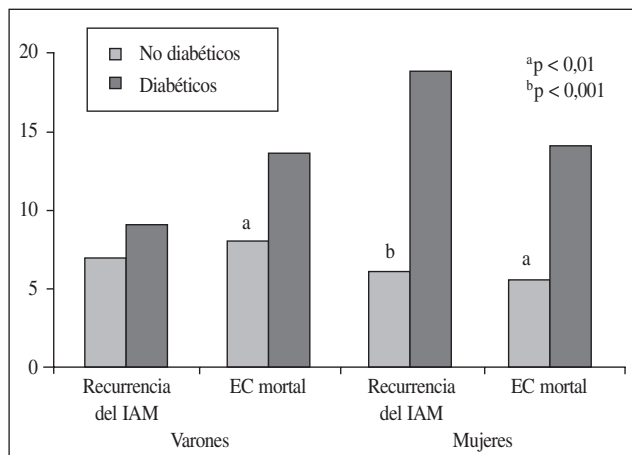


Figura 1.—Pronóstico del infarto agudo de miocardio en el diabético.

Aparte de anomalías en la función plaquetaria, la diabetes predispone también a alteraciones en varios pasos involucrados en la coagulación, hemostasia y fibrinólisis<sup>14</sup>.

La diabetes se asocia con un incremento en el plasma de las concentraciones de fibrinógeno junto con una alteración de la actividad fibrinolítica<sup>15</sup>. Los niveles de activador tisular del plasminógeno (tPA) circulantes en el plasma del diabético son normales o aumentados pero su actividad está disminuida debido al incremento de las concentraciones plasmáticas del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)<sup>16,17</sup>. Niveles elevados de PAI-1, presumiblemente debidos al incremento de su síntesis, se han encontrado en placas de aterosclerosis de pacientes diabéticos que fueron sometidos a aterectomía lo que probablemente refleja niveles elevados del mismo en la pared de los vasos sanguíneos<sup>18</sup> lo que podría contribuir a la aceleración y persistencia de la trombosis.

Además, la glicosilación del plasminógeno disminuye su capacidad de activación lo que sugiere que el control directo de la glucemia influye sobre la fibrinólisis. Asimismo, la deficiencia relativa de proteína C, vista en el paciente diabético también parece perjudicar la fibrinólisis debido a una disminución de la liberación de tPA<sup>19</sup>.

El estudio ARIC encontró un número de factores de riesgo no tradicionales para la enfermedad coronaria en pacientes con diabetes mellitus que involucran la coagulación y fibrinólisis<sup>20</sup>, entre los que se incluían niveles de fibrinógeno, factor von Willebrand y actividad del factor VIII.

El mecanismo exacto por el que ocurren estas alteraciones de la fibrinólisis en el paciente diabético está aún sin esclarecer. La administración de precursores de la insulina produce síntesis de PAI-1 en cultivos de células hepáticas lo que sugiere que la resistencia a la insulina con la consecuente hiperinsulinemia puede, en parte, explicar la alteración de la fibrinólisis. Esta observación proporciona nuevas evidencias para los estudios epidemiológicos que relacionan la resistencia insulínica, la hiperinsulinemia, la hipertensión y la enfermedad coronaria<sup>21-23</sup>.

4º. *Peor resultado de los procedimientos de revascularización coronaria.*

Tanto la cirugía de derivación coronaria como la angioplastia son técnicas efectivas para conseguir la revascularización coronaria en pacientes diabéticos. La cirugía coronaria no presenta una mayor mortalidad postoperatoria en los pacientes diabéticos pero los resultados a largo plazo son peores, fundamentalmente por la persistencia de los factores de riesgo y, en especial, la dislipemia<sup>24</sup>.

Los resultados inmediatos de la angioplastia en los pacientes diabéticos son similares a los obtenidos en los no diabéticos, pero a los seis meses el por-

centaje de reestenosis es superior<sup>25</sup>. La reestenosis se debe a una hiperplasia exagerada de la íntima. Independientemente de la mayor incidencia de reestenosis es importante tener en cuenta que la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos suele ser más extensa y difusa y, por tanto, la posibilidad de conseguir una revascularización completa con la angioplastia es menor<sup>26</sup>. Hay que considerar que la mortalidad en los primeros dos años en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia es cuatro veces superior a la de los no diabéticos; además presentan una mayor proporción de acontecimientos coronarios a largo plazo y precisan un 35% más revascularizaciones que los no diabéticos<sup>27</sup>.

## **Tratamiento del síndrome coronario agudo**

### ***Síndrome coronario agudo sin elevación del ST***

El esfuerzo general del tratamiento en el síndrome coronario agudo de pacientes diabéticos es similar al de pacientes no diabéticos. Las medidas generales, el tratamiento antitrombótico y los fármacos y las intervenciones invasivas siguen las mismas pautas con independencia de la presencia o no de diabetes mellitus:

- *Ácido acetil salicílico*: Existen evidencias relevantes indicando que la administración de ácido acetil salicílico en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no Q reduce un 50% el riesgo de muerte e infarto agudo de miocardio no mortal durante los primeros tres meses pudiéndose prolongar el beneficio durante dos años con escasos efectos secundarios<sup>28-31</sup>.
- *Clopidogrel*: El estudio CURE<sup>32,33</sup> comparó la evolución clínica de 12.562 pacientes con SCA-SEST asignados aleatoriamente en las primeras 24 horas a tratamiento con AAS (75-325 mg/día) o con AAS asociado a clopidogrel (300 mg en dosis de carga el primer día y luego 75 mg/día) con un seguimiento medio de 9 meses. En los pacientes asignados a tratamiento con aspirina y clopidogrel se observó una reducción absoluta en la incidencia de muerte, infarto o accidente cerebrovascular de un 2,1%, observándose que los grupos que obtuvieron mayor beneficio fueron los de pacientes de medio y bajo riesgo y aquellos con historia de revascularización coronaria previa, concluyéndose, por tanto, que la administración de clopidogrel estaría indicada en aquellos enfermos con síndrome coronario agudo sin elevación de ST de intermedio y bajo riesgo. En cuanto al subgrupo de pacientes diabéticos se incluyeron en el estudio 2.840 enfermos (1.435 grupo placebo y 1.405 grupo de

clopidogrel) observándose una tendencia positiva al grupo de clopidogrel aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa.

- *Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa*: Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa son efectivos en pacientes con un síndrome coronario agudo incluidos infarto de miocardio con onda Q y sin onda Q y angina inestable. Su papel específico en pacientes diabéticos fue evaluado en 362 pacientes con angina inestable o infarto sin elevación de ST incluidos en el estudio PRISM-PLUS donde se comparó terapia con tirofiban más heparina y heparina sola<sup>34</sup>. La combinación de tirofiban más heparina redujo el objetivo final compuesto de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria a los 30 días y a los 6 meses.
- *Tratamiento con heparina*: Los estudios ESSENCE<sup>35</sup>, FRISC<sup>36</sup> y TIMI-11B<sup>37</sup> demostraron una disminución significativa del objetivo compuesto de muerte, IAM no fatal, angina recurrente o con necesidad de revascularización en pacientes con SCA por lo que actualmente se recomienda tratamiento con heparina de bajo peso molecular en estos pacientes, recomendación que se hace extensiva a enfermos afectados de diabetes mellitus.
- *Tratamiento con bloqueadores beta*: Existe suficiente información para asegurar que el uso de bloqueantes beta en el postinfarto también es beneficioso en los pacientes diabéticos incluso más que en los no diabéticos<sup>38</sup>. La terapia con beta bloqueador después del infarto de miocardio reduce el tamaño del infarto, la isquemia recurrente el reinfarto y la muerte súbita. La preocupación acerca de la posibilidad de producir síntomas de hipoglucemia o empeorar el control glucémico ha hecho que, tradicionalmente la utilización de beta bloqueantes haya sido menor de la deseada en pacientes diabéticos. Sin embargo estas preocupaciones han sido rebatidas al analizar los resultados de la utilización de betabloqueadores en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio.
- *Coronariografía y revascularización*: De la misma forma que en pacientes no diabéticos, en los diabéticos puede aplicarse una estrategia intervencionista a los pacientes estratificados clínicamente como de riesgo elevado, entre los que se incluyen pacientes con cambios en el electrocardiograma inicial o con elevación de los marcadores de daño miocárdico, que incluye la realización de dichos procedimientos dentro de las primeras 24-48 horas del diagnóstico. En los pacientes diabéticos con varios criterios de riesgo intermedio, una estrategia invasiva es preferible, aunque el intervalo de realización puede

ser más amplio (primeros cuatro días). Asimismo, se recomienda coronariografía y posiblemente revascularización en los pacientes sin otros factores de riesgo en los que las pruebas no invasivas sean positivas para isquemia u otros criterios de mal pronóstico<sup>39-41</sup>.

### **Síndrome coronario agudo con elevación del ST**

- *Ácido Acetil Salicílico*: Los resultados de un meta-análisis de 145 estudios prospectivos permiten recomendar el tratamiento con aspirina (80-325 mg/dl) en todos los pacientes con DM que presentan enfermedad cardiovascular y en prevención primaria en diabéticos con otro factor de riesgo cardiovascular<sup>42</sup>.
- *Tratamiento con Heparina*: En pacientes con infarto agudo de miocardio la anticoagulación sistémica con heparina se utiliza para mejorar la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto y limitar el tamaño de éste. Tales resultados se han observado en diabéticos como en no diabéticos<sup>43-46</sup>.
- *Tratamiento con Betabloqueantes*: Una serie de grados estudios evaluaron el papel de la terapia precoz con betabloqueantes administrados en las primeras horas del infarto, concluyendo que había una tendencia hacia un menor riesgo de reinfarto, beneficios que se comprobaron ya claramente desde el primer día del tratamiento. En el análisis pos subgrupos se evidenció que no había diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos<sup>47, 48</sup>.
- *Tratamiento con solución polarizante*: Como consecuencia de la respuesta metabólica al stress, con aumento de las hormonas contrain-sulares que se produce inmediatamente después de un IAM, es frecuente que ocurra una descompensación hiperglucémica en pacientes diabéticos conocidos, o incluso que se establezca por primera vez el diagnóstico de diabetes. La hiperglucemia de stress que acompaña al IAM se asocia a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria tanto en sujetos diabéticos como en no diabéticos<sup>49</sup>. La actitud terapéutica debe encaminarse a conseguir unos valores de glucemia de 100-150 mg/dl, y debe evitarse la hipoglucemia ya que los riesgos cardiovasculares de la misma en el período inmediatamente posterior al IAM son considerables. Las descargas de catecolaminas provocadas por la hipoglucemia insulínica tienen un potencial arritmogénico que puede resultar fatal durante la fase de aumento de irritabilidad miocárdica que acompaña al IAM.

El estudio DIGAMI que aleatorizó 620 pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio y que recibieron tratamiento trombolítico con estreptokinasa a tratamiento con terapia intensiva con insulina (infusión de insulina-glucosa durante veinticuatro horas seguidas del insulina subcutánea cuatro veces al día durante tres o más meses) o terapia estándar con insulina sólo si estaba clínicamente indicada, demostró que con el control enérgico de la glucemia mediante la perfusión de glucosa, insulina y sales de potasio (GIK) en el período inmediatamente posterior al IAM proporciona una mejoría significativa de la supervivencia a largo plazo<sup>50,51</sup>. No obstante, se han comunicado resultados similares en pacientes no diabéticos<sup>52</sup> por lo que este efecto beneficioso de la perfusión de GIK no puede atribuirse sólo al mejor control glucémico. Los mecanismos fisiopatológicos por los que la infusión de GIK mejora la supervivencia tras un IAM no se conocen con exactitud. Sin embargo, cabe destacar que los ácidos grasos libres, que son el sustrato de elección para el miocardio sano, son tóxicos para el miocardio isquémico, ya que pueden lesionar la membrana de las células cardíacas, producir sobrecarga de calcio y arritmias<sup>53</sup>. Además, en estudios de experimentación animal se ha demostrado que los ácidos grasos libres aumentan la demanda de O<sub>2</sub> del miocardio isquémico y reducen la contractilidad miocárdica<sup>54</sup>. La administración de insulina reduciría los niveles de ácidos grasos libres circulantes y facilitaría la captación miocárdica de glucosa. Además, disminuiría la degradación proteica del miocardio y la coagulabilidad al reducir la producción de tromboxano A2 y la actividad PAI-1<sup>55,56</sup>. Evidentemente, todo ello, sería beneficioso para el miocardio y podría justificar la mejor evolución de los pacientes que reciben tratamiento con infusión intravenosa de GIK, pero faltan estudios que confirmen los mecanismos implicados en este efecto cardioprotector.

- *Tratamiento trombolítico:* La utilización de terapia trombolítica ha cambiado de forma sustancial el curso del infarto agudo de miocardio. El análisis de subgrupos de algunos de los más grandes estudios con trombolíticos ha deparado interesantes datos acerca de los resultados en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio.

En primer lugar, los diabéticos parecen obtener el mismo o mayor beneficio de la trombolisis que los no diabéticos. Esto fue observado en los resultados del International Study of Infarct Survival-II (ISIS-II) que demostró que los pacientes diabéticos que recibieron estreptoquinasa obtuvieron un 31% de mejoría en supervivencia comparada con el grupo placebo y curiosamente estos resultados fueron superiores a los observados en los no diabéticos que fue del 23%.

Sin embargo, aunque los pacientes diabéticos responden a la terapia trombolítica, tienen lesiones coronarias más severas y extensas y por tanto los resultados a medio y largo plazo son peores. Esta aseveración puede ser ilustrada con el resultado de tres importantes estudios:

- El estudio TAMI<sup>57</sup> incluyó a 1.078 pacientes, 148 con diabetes, a los que se realizó angiografía coronaria dentro de los primeros 90 minutos tras la administración de trombolítico. Los diabéticos eran mayores y tenían más incidencia de hipertensión y enfermedad multivaso. Ambos grupos tuvieron una positiva respuesta angiográfica parecida medida por flujo TIMI III a los 90 minutos, hecho que no se tradujo en resultados similares, de forma que la mortalidad intrahospitalaria fue mayor entre los diabéticos, especialmente en mujeres diabéticas.
- El estudio GUSTO-I incluyó a más de 40.000 pacientes, de los cuales aproximadamente el 15% eran diabéticos encontrando que estos tenían mayor edad y padecían más hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva<sup>58-60</sup>; así como una mayor incidencia de infarto y ACTP previos. A pesar de que no hubo diferencias significativas en cuanto a recanalización a los 90 minutos, reoclusión o en fracción de eyección a los 90 minutos y a los cinco días los pacientes diabéticos tuvieron una mortalidad significativamente mayor a los 30 días y al año. Después de ajustar variables clínicas y angiográficas la diabetes resultó un marcador independiente de mortalidad.
- El estudio GISSI-2<sup>9</sup> incluyó 11.667 pacientes (32% de mujeres y 16% de hombres presentaban diabetes tipo 1 o tipo 2)<sup>59</sup>. La mortalidad intrahospitalaria estuvo moderadamente incrementada en hombres diabéticos y marcadamente incrementados en mujeres diabéticas tipo 1.

Reseñar finalmente que, aunque la presencia de retinopatía diabética ha sido considerada clásicamente como una contraindicación formal para el uso de terapia trombolítica, el estudio GUSTO-I demostró que entre 6.011 pacientes solo uno presentó una hemorragia intraocular representada en forma de hematoma palpebral por lo que debemos colegir que la presencia de hemorragias intraoculares es rara en pacientes afectos de retinopatía diabética y que ésta no debería de ser considerada una contraindicación absoluta para la trombolisis en el infarto agudo de miocardio<sup>60</sup>.

- *Procedimientos de revascularización coronaria:* La angioplastia primaria es un método de revascularización de la arteria responsable del in-

farto agudo de miocardio y en las comparaciones con fibrinolisis parece conseguir mejores resultados clínicos. El beneficio de la ACTP en diabetes fue evaluado en el estudio GUSTO-IIb que incluyó 177 pacientes diabéticos y 961 pacientes no diabéticos y concluyó que aunque los pacientes diabéticos presentaban lesiones más severas en la arteria culpable, el éxito del procedimiento fue el mismo que en no diabéticos<sup>61</sup>. De forma similar a los no diabéticos, los diabéticos a los que se realizó angioplastia presentaron una menor incidencia de muerte, reinfarto o accidente cerebral que los que recibieron tratamiento trombolítico. Sin embargo, a los seis meses el porcentaje de reestenosis es superior en los diabéticos debida a una hiperplasia exagerada de la íntima. Diversos estudios como el STRESS I y II han demostrado que el stent en los pacientes diabéticos disminuye la tasa de reestenosis<sup>62</sup>. Hay que señalar que los bloqueadores de los receptores plaquetarios de las glucoproteínas IIb/IIIa han mejorado los resultados de la angioplastia coronaria con o sin stent también en pacientes diabéticos<sup>63</sup>.

## SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN LA MUJER

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en las mujeres de los países desarrollados. (fig. 2). Es responsable de una tasa de mortalidad anual superior a la producida por cáncer de mama y pulmón en conjunto<sup>64</sup>, y su prevalencia aunque es relativamente baja antes de la menopausia, aumenta progresivamente con el incremento de edad.

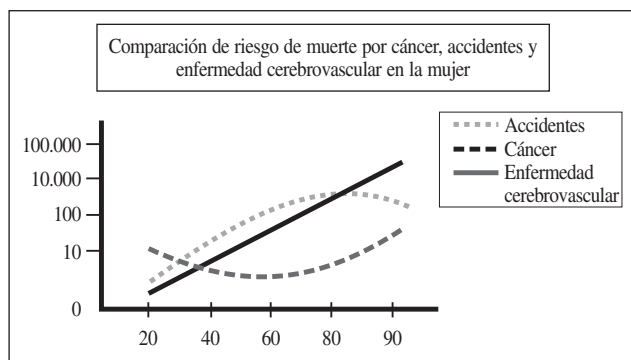


Figura 2.—Como se demuestra en la ilustración, la tasa de mortalidad por cardiopatía aumenta a lo largo de la vida de la mujer. El aumento es mayor durante la 5.ª década a causa del inicio de la menopausia.

La mayoría de la información recogida sobre la cardiopatía isquémica en el sexo femenino, se encuentra en los estudios de población con predominio de varones, los cuales, han demostrado diferencias sustanciales entre hombres y mujeres, tanto en el curso clínico, la forma de presentación, el pronóstico, y el tratamiento de la enfermedad coronaria, un hecho que probablemente esté en relación con las diferencias biológicas presentes en cada sexo. Por tanto, es evidente, que en la mujer no se realiza una valoración diagnóstica óptima ni un tratamiento médico adecuado, a pesar de presentar una alta incidencia y prevalencia de enfermedad coronaria<sup>65</sup>.

A continuación analizaremos el perfil clínico cardiovascular que presenta el sexo femenino para, de este modo, comprobar el impacto que las diferencias existentes entre ambos sexos generan en el pronóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica en la mujer.

## Perfil clínico de la mujer en la cardiopatía isquémica

En la valoración inicial, es importante conocer las características fisiológicas de la cardiopatía isquémica en el sexo femenino, para desarrollar una adecuada evaluación diagnóstica y una correcta estratificación del riesgo.

Las mujeres, generalmente, tienen síntomas de enfermedad coronaria una década más tarde que los hombres<sup>66</sup>, un hecho que influye claramente en su peor pronóstico. Presentan una mayor prevalencia de hipertensión arterial<sup>67, 69</sup>, diabetes mellitus<sup>67, 68, 70</sup>, hipercolesterolemia<sup>71</sup>, insuficiencia cardíaca congestiva<sup>67, 69, 72</sup> y antecedentes familiares de enfermedad coronaria<sup>69</sup> siendo menos prevalente el antecedente previo de infarto agudo de miocardio<sup>69, 72, 73</sup> y tabaquismo<sup>71-73</sup>. Adicionalmente, se les realiza un menor número de procedimientos orientados al diagnóstico y tratamiento.

La importancia relativa de cada factor de riesgo en los dos sexos continua siendo motivo de controversia. Sin embargo, parece claro que la presencia de *diabetes* comporta un mayor incremento del riesgo en mujeres, aumentando de forma dramática la mortalidad del infarto de miocardio en el sexo femenino<sup>74</sup>.

En relación con el síndrome clínico en su forma de presentación, tienen una prevalencia más baja de infarto agudo de miocardio en comparación con los hombres (29% frente al 43%), y una mayor prevalencia e incidencia de angina de pecho (47% frente a un 39% en hombres)<sup>69</sup>. Las manifestaciones clínicas atípicas tales como, disnea, fatiga, dolor abdominal, náuseas e isquemia silente tienen una incidencia más elevada en mujeres, por lo que suelen demandar asistencia médica una hora más tarde que los hombres<sup>75, 76</sup>.

La etiopatogenia del dolor torácico es diferente y con una mayor probabilidad que los hombres, tiene un origen no cardíaco o no aterosclerótico, habiéndose sugerido otros mecanismos como el vasoespasma, la enfermedad de pequeño vaso o la disfunción coronaria microvascular como posibles causas<sup>77-79</sup>.

En la valoración clínica, presentan una mayor prevalencia de obesidad, enfermedad valvular, cerebrovascular o demencia crónica<sup>70</sup>, e inicialmente, es más frecuente la existencia de una clase clínica Killip superior, con una mayor presencia de estertores y taquicardia<sup>72</sup>, sin existir diferencias en cuanto al registro electrocardiográfico<sup>80</sup> y los marcadores de daño miocárdico.

### Pronóstico del síndrome coronario agudo en la mujer

En relación con el pronóstico del síndrome coronario agudo en la mujer, conocemos por las conclusiones de 2 estudios a gran escala<sup>81,82</sup>, que la gravedad (muerte, reinfarto y enfermedad coronaria aterosclerótica) de la angina de pecho en mujeres es menor que en los hombres, lo cual contrasta de forma sorprendente con el peor pronóstico del síndrome coronario agudo con elevación de ST<sup>67,74,83,84</sup> incluso realizando el ajuste por edad y variables clínicas de comorbilidad. En el caso del síndrome coronario agudo sin elevación del ST, parece no existir diferencias. La menor gravedad de la angina de pecho en mujeres con respecto a los hombres se puede explicar por el hallazgo más frecuente de arterias coronarias angiográficamente normales en sus cateterismos (41% frente al 8%). Los hombres presentan una mayor prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa en todos los grupos de edad. En ambos estudios el diagnóstico de la enfermedad coronaria se basó en los síntomas que, en las mujeres, constituyen indicadores menos fiables de enfermedad coronaria angiográfica<sup>85,86</sup>).

Así pues, la mayor gravedad del infarto en el sexo femenino, se confirma al analizar la *mortalidad* a los 30 días en mujeres que presentan un síndrome coronario agudo con elevación de ST. En el análisis univariante, los resultados obtenidos de los grandes estudios clínicos de la era trombolítica, tales como, el ISIS-2<sup>13</sup>, el ASSET<sup>87</sup>, el GUSTO<sup>83</sup> y el GISSI-1<sup>88</sup>, evidencian una mortalidad significativamente más alta en el sexo femenino, lo cual contrasta con los resultados tan contradictorios aparecidos tras el análisis de la mortalidad ajustado para la edad y otras covariables clínicas como, el índice de masa corporal, peso, horas transcurridas hasta el tratamiento, clase Killip, hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes previos de infarto, angina o tabaquismo:

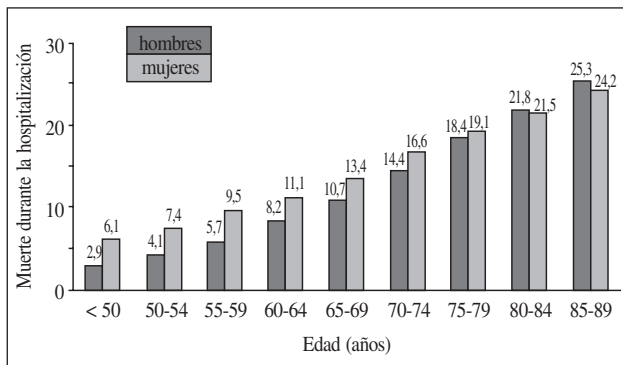


Figura 3.—Mortalidad hospitalaria del Infarto Agudo de Miocardio. La mortalidad intrahospitalaria después del infarto de miocardio es más alta en la mujer que en el hombre. En el registro de infarto de miocardio en EE.UU. donde hay 384.878 hombres y mujeres de edad comprendida entre 30-89 años muestra que la mortalidad intrahospitalaria después del infarto es más alta en la mujer que en el hombre (16,7 frente a 11,5%) sin embargo la diferencia de mortalidad disminuye al aumentar la edad de las pacientes. Vaccarino V, Parsons I, Every NR y cols., for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 349: 217.

- En algunos ensayos clínicos como: el TAMI<sup>82</sup>, el International Tissue Plasminogen Streptokinase Mortality Study<sup>73</sup>, el ISIS-2<sup>13</sup> y el análisis de Moen y cols. del GUSTO-I<sup>83</sup> se observó una reducción de la mortalidad, sin llegar a eliminarse o anularse las diferencias. Estos datos sugieren que la relación entre el sexo femenino y la morbi-mortalidad precoz tras un infarto desempeña un papel relativamente menor en comparación con el efecto de la edad avanzada y la patología asociada. Esta apreciación fue más frecuentemente observada en mujeres jóvenes<sup>69,89</sup>.
- Sin embargo, en otros estudios clínicos, como el proyecto MONICA<sup>90</sup> de la organización mundial de la salud y el análisis de Woodfield del GUSTO-I<sup>91</sup> se observó un aumento de la mortalidad, y evidencian que el sexo femenino participa como un decisivo predictor independiente de riesgo.

En una revisión reciente realizada por Vaccarino y cols. (fig. 3)<sup>89</sup>, donde se analiza la influencia de la edad sobre las diferencias en la mortalidad en el infarto agudo de miocardio entre ambos sexos, se llegó a la conclusión de que las mujeres pueden tener una desventaja de supervivencia en la fase inmediata en comparación con los hombres, que puede explicarse en gran medida por la mayor edad, las peores características clínicas y la mayor cantidad de trastornos asociados (fig. 4).

Sin embargo, no parecen existir diferencias pronósticas cuando se analiza la mortalidad al año y a

los 3 años tras el infarto agudo de miocardio<sup>92</sup>, e incluso es posible que las mujeres tengan una evolución más favorable.

En relación, a la morbi-mortalidad de las complicaciones intrahospitalarias, los resultados de diferentes estudios clínicos sugieren un aumento en la incidencia de hemorragias, ictus, shock cardiogénico, angina recurrente y reinfarcto, aunque dichas diferencias tienden a neutralizarse al realizar la corrección por la edad y variables de comorbilidad<sup>70,73</sup>.

## Tratamiento del síndrome coronario agudo en la mujer

### Síndrome coronario agudo con elevación de ST

En los primeros ensayos clínicos realizados, una vez introducido el tratamiento fibrinolítico, se observó, una reducción global de la mortalidad del 45 al 17%, similar en hombres y en mujeres.

Hasta la fecha, no se han identificado diferencias de *farmacocinética*<sup>93</sup> tras la utilización de los distintos fármacos fibrinolíticos en el contexto del infarto agudo de miocardio, y tras el análisis por subgrupos, en los que se ha comparado las tasas de reperfusión en hombres y en mujeres, se observa una respuesta al tratamiento lítico<sup>70,71,87,94</sup> similar en los dos sexos. Ni en el ensayo TIMI fase I<sup>94</sup>, ni en el estudio TAMI<sup>82</sup>, ni en el GUSTO-I Angiographic Trial<sup>83</sup> han apreciado diferencias en cuanto a la permeabilidad de la arteria responsable del infarto en pacientes tratadas con fibrinolítico. Sin embargo, a pesar de la eficacia clínica y de la reducción de la mortalidad, el grupo de mujeres consideradas susceptibles de recibir terapia fibrinolítica es menor que en el sexo masculino, posiblemente porque su administración se asocia a un mayor riesgo de complicaciones como la hemorragia cerebral y el reinfarcto. La hemorragia intracranial<sup>95-97</sup>, excepto en el GUSTO-I, tiene una incidencia uniformemente superior en el sexo femenino<sup>70,73,98-100</sup>, especialmente en las pacientes de edad más avanzada y los principales ensayos clínicos, indican la existencia de una clara diferencia entre sexos en cuanto al riesgo de hemorragia intracranial, que no es atribuible únicamente a la edad avanzada o a una dosis de trombolítico inadecuada para el tamaño corporal y que puede explicarse en parte por una mayor incidencia de hipertensión en mujeres que presentan un infarto de miocardio.

Con relación a la angioplastia primaria, los beneficios parecen ser similares en ambos sexos e incluso en el ensayo más amplio realizado hasta la fecha, TAMI<sup>82</sup> en el que se comparan ambos tratamientos, se observó una tendencia a una menor mortalidad en las mujeres en las que se realizó angioplastia primaria en comparación con la trombolisis (4,0% frente

a 14,0%,  $p = 0,07$ )<sup>101,102</sup>. Este resultado se obtuvo, cuando se analizaron por separado los resultados específicos obtenidos para cada sexo y posiblemente esté relacionado con la disminución en el número de accidentes cerebrovasculares.

Si consideramos el tratamiento médico coadyuvante, los betabloqueantes<sup>103-105</sup> han sido los fármacos evaluados de manera más cuidadosa en mujeres y se sugiere que podrían obtener un beneficio superior al de los hombres. La aspirina<sup>106</sup> ha demostrado su beneficio en prevención secundaria para prevenir el reinfarcto y en el caso de los inhibidores de la ECA, los resultados no son concluyentes, pero en un meta-análisis<sup>107</sup>, se observó que existía un beneficio equivalente en mujeres y hombres, por consiguiente debería administrarse con las mismas indicaciones. Sin embargo la evidencia demuestra que las mujeres reciben en comparación con los hombres más calcioantagonistas<sup>108</sup>, diuréticos y digoxina y menos probabilidad de nitratos intravenosos, antiarrítmicos<sup>109</sup>, antitrombóticos, y betabloqueantes<sup>95</sup>, incluso al alta.

### Síndrome coronario sin elevación del segmento ST

Según las últimas guías de la ACC/AHA 2002<sup>110</sup> para el manejo de pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación de ST las mujeres deben ser tratadas de forma similar a los hombres, manteniéndose las mismas indicaciones para la realización de pruebas invasivas y no invasivas.

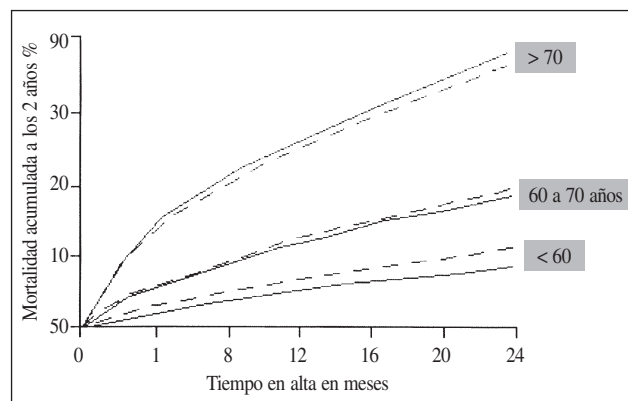


Figura 4.—Mortalidad del infarto agudo de miocardio en relación con la edad. Complicaciones a largo plazo después de un infarto de miocardio en relación con la edad. La mortalidad acumulada a los dos años del alta tanto en hombres (línea continua) como en mujeres (línea discontinua) aumenta con la edad en ambos sexos. La mortalidad en mujeres menores de 60 años tienen una mayor mortalidad que los hombres, mientras que en mujeres mayores de 70 años la mortalidad es menor que en los hombres. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J y cols. *Ann Intern Med* 2001; 134-173.

Sin embargo una revisión exhaustiva de la literatura, muestra que las mujeres han recibido un tratamiento menos intensivo<sup>111</sup> que los hombres, con una menor utilización de antiagregantes, antitrombóticos y fármacos antiisquémicos<sup>66, 108, 112</sup> durante la estancia y al alta hospitalaria, posiblemente relacionado con la creencia errónea de que la enfermedad coronaria en la mujer es menos grave. Sin embargo, el Registro TIMI III<sup>69</sup> en el que se compararon las características basales, el tratamiento y los resultados obtenidos a los 6 meses tras un síndrome coronario agudo sin elevación de ST, mostró que el pronóstico del SCA a los 6 meses en las mujeres, a pesar de recibir un tratamiento menos intensivo, fue similar a los hombres.

Por consiguiente, el interrogante, surge al considerar si un tratamiento médico más intensivo hubieran mejorado los resultados obtenidos. En el caso de los hombres, la actitud médica basada en una estrategia invasiva mediante la realización de cateterismo con vistas a la revascularización, mejora las complicaciones isquémicas. Sin embargo tras la publicación del estudio FRISC II se sugiere que ambas estrategias: invasiva y conservadora son efectivas en la mujer. Aún así, en las mujeres se rechaza la estrategia más agresiva aún incluso estando indicada, la clave de tal actitud, puede ser la edad más avanzada, puesto que en una revisión retrospectiva de las historias clínicas del Registro TIMI III, se observó que en los pacientes de mayor edad que presentaban una angina inestable, se realizaban menos intervenciones terapéuticas invasivas<sup>113</sup>.

En conclusión, parece claro, que una estrategia agresiva puede ser realizada en la mujer con las mismas garantías de éxito que en el hombre y con baja incidencia de complicaciones. Esta actitud cambia en el caso de mujeres de edad muy avanzada (> 80 años) que deberán ser valoradas de forma individualizada como sucede también en el hombre.

## SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN EL ANCIANO

En España, los pacientes de edad igual o superior a 65 años representan en el segmento de la población con un mayor crecimiento, y se espera que en el año 2005 alcancen en nuestro país los 5 millones de habitantes, una cifra próxima al 13% de la población total<sup>114</sup>. Actualmente, la tercera parte de los síndromes coronarios agudos se presentan en el paciente de edad avanzada, considerándose la edad un factor de riesgo pronóstico independiente<sup>114</sup>.

Sin embargo, aunque existe una alta prevalencia de enfermedad coronaria angiográfica, solo un 10-20% de los ancianos presentan enfermedad coronaria clínica. Sin estar aún claros los factores que generan estas discrepancias, se sugiere que un diagnóstico

equivocado, una clínica atípica, la isquemia silente, la disminución de actividad física y factores de riesgo no tratados podrían contribuir a este fenómeno.

La comorbilidad tan frecuentemente asociada a la edad, dificulta el diagnóstico del SCA, al simular otras patologías síntomas de isquemia coronaria aguda como es el caso de la hernia de hiato. Por otro la prevalencia de enfermedades como la insuficiencia renal, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumentan la morbi-mortalidad de las complicaciones cardiovasculares tras el tratamiento médico e invasivo. Además, se presentan cambios funcionales y estructurales en el sistema cardiovascular<sup>115</sup> que determinan disfunción ventricular predominantemente diastólica y disminución de la respuesta b-adrenérgica, que dificultan el tratamiento y ensombrecen el pronóstico.

La combinación de ambas, comorbilidad cardíaca y extracardiaca, es utilizada como elemento de exclusión de los grandes ensayos clínicos, lo que impide el conocimiento más profundo de la historia natural de la enfermedad, de sus manifestaciones clínicas, del pronóstico, y de la respuesta y complicaciones de los diferentes tratamientos. Todo ello hace necesario extrapolar los resultados obtenidos de poblaciones más jóvenes, con los inconvenientes que ello conlleva.

## Perfil clínico del anciano con cardiopatía isquémica

La valoración clínica inicial de la cardiopatía isquémica en el anciano, debe realizarse de la misma forma que en el joven, estimando el nivel de riesgo que es calculado según sus características clínicas y valorando la presencia de episodios cardiovasculares posteriores como, muerte, reinfarto y recidiva de la angina mediante una aproximación clínica basada en: anamnesis, exploración física, Rx tórax, electrocardiograma de 12 derivaciones y biomarcadores cardíacos.

En el caso del anciano, el perfil clínico muestra diferencias evidentes en comparación con el paciente joven que hemos de tener en cuenta para no cometer errores diagnósticos.

El patrón de los factores de riesgo cardiovascular en el anciano presenta grandes diferencias con respecto al paciente joven y tienen un alto poder predictivo de eventos cardiovasculares posteriores<sup>116</sup>. En el Registro TIMI III<sup>69</sup>, así como en otros estudios epidemiológicos<sup>114, 116, 117</sup>, los ancianos tienden a presentar una historia menos frecuente de tabaquismo, hipercolesterolemia y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, junto con un menor número de procedimientos de revascularización. Pero presentan un aumento en la prevalencia de angina



y/o infarto previo, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y diabetes, que adquieren en esta población un mayor protagonismo<sup>118</sup>. La hipertensión y el aumento de la presión del pulso<sup>117</sup> son los factores de riesgo más prevalentes y se estima que hasta una cuarta parte de los eventos coronarios en ancianos pueden ser producidos por hipertensión no controlada<sup>116</sup>.

La presentación clínica suele ser frecuentemente atípica y solo un 50% de los pacientes ancianos presentan dolor isquémico características, que generalmente suele ser de menor intensidad, y de localización mal precisada a nivel abdominal o epigástrico. La disnea de aparición súbita, la debilidad no explicada e incluso un accidente cerebrovascular agudo pueden ser la manifestación inicial del SCA en el anciano. De hecho, la disnea es considerada el equivalente anginoso más común. Adicionalmente la isquemia silente, se presenta con más frecuencia en el anciano, tal como se observó en el Framingham<sup>1</sup> Heart Study, en el que la prevalencia de isquemia silente se encontró en un 40% en la franja de edad comprendida entre los 65 y 85 años frente a solo el 22% en los pacientes más jóvenes.

En el momento del ingreso, la situación clínica es más precaria, con una mayor proporción de insuficiencia cardíaca avanzada<sup>114</sup> ( Killip III-IV) y presentan una mayor proporción de ECG anormal, bien por cambios isquémicos considerados de alto riesgo (desnivelación del segmento ST), como por la mayor presencia de fibrilación auricular y signos de hipertrofia ventricular izquierda, que dificultan la valoración de las alteraciones en el segmento ST y la onda T.

### **Pronóstico del síndrome coronario agudo en el anciano**

En el anciano la presencia de patología cardiovascular previa en el momento del ingreso, los cambios degenerativos que se desarrollan en el sistema cardiovascular, la mayor comorbilidad asociada y la mayor extensión y severidad de la isquemia miocárdica determinan que el pronóstico de la cardiopatía isquémica sea más desfavorable que en los pacientes jóvenes.

Así, la aparición de complicaciones mecánicas tras un IAM, como la rotura miocárdica, las arritmias supraventriculares, la insuficiencia cardíaca congestiva, el shock cardiogénico y las complicaciones isquémicas que incluye muerte, reinfarcto, necesidad de revascularización urgente y angina recurrente tanto a corto como a largo plazo, presentan una mayor prevalencia en el paciente de edad avanzada lo cual ensombrece de forma clara la evolución de la isquemia coronaria aguda.

### **Tratamiento del síndrome coronario agudo en el anciano**

En el tratamiento del SCA del anciano, deben administrarse los mismos fármacos que en el enfermo joven, la aspirina, los nitratos, los betabloqueantes, los IECA y los anticoagulantes, los cuales demuestran la misma eficacia, con algunos matices que deben ser considerados:

- La dosis terapéutica inicial debe ser más baja, aumentado de forma progresiva hasta llegar a los objetivos alcanzados con la dosis más alta tolerada, ya que los ancianos presentan mayor vulnerabilidad a drogas hipotensoras (como los nitratos y los calcioantagonistas) y con efectos a nivel cerebral, como los bloqueadores beta-drenérgicos<sup>119</sup>.
- La dosis terapéutica de mantenimiento debe ser también menor que en el paciente joven, porque presentan una disminución del gasto cardíaco y una menor perfusión renal y hepática, que altera la respuesta farmacodinámica y dificultan la eliminación del fármaco<sup>119</sup>.

Por lo tanto, el tratamiento médico inicial aunque es similar al del paciente joven, se deberá realizar de forma individualizada, teniendo en cuenta el estado general del paciente, la comorbilidad asociada, el estado cognitivo y la esperanza de vida. Una estrategia intensiva tanto médica como invasiva puede realizarse bajo la observación estricta de los efectos adversos de estas terapias.

Aún así, la realidad muestra una imagen muy distinta, y aunque se confirma que los pacientes de edad avanzada constituyen un grupo de riesgo más elevado, con peores indicadores pronósticos, son en los que se ha infrutilizado tanto el tratamiento médico como el intervencionista.

### **Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST**

En el registro PRÍAMHO los pacientes mayores de 75 años representaron el 20% del total, pero solo sólo una tercera parte recibió tratamiento trombolítico<sup>120</sup>, datos que son similares a los hallazgos encontrados en el 2º Registro Nacional de Infarto de Miocardio en los EE.UU.<sup>121</sup>.

Las causas por las que los pacientes no reciben dicho tratamiento son muy variadas, pero las principales incluyen: la edad más avanzada, la hipertensión arterial, el tiempo de evolución superior a 6 h, la presencia electrocardiográfica de bloqueo completo avanzado de rama izquierda, antecedentes de cirugía coronaria, presencia de ondas q en el ecg de ingreso,

una peor situación cardiovascular y las contraindicaciones absolutas y relativas ya establecidas<sup>120, 122, 123</sup>.

No obstante la evidencia del beneficio de la trombolisis en los ancianos es contradictoria, como se observa en recientes estudios clínicos. Así, en el grupo de Thiemann y cols.<sup>123</sup> el tratamiento fibrinolítico con t-PA en pacientes mayores de 75 años se asoció con un incremento de la mortalidad después de ajustar los resultados con otras covariables clínicas relacionadas con la mortalidad. En el grupo de Berger y cols.<sup>121</sup> tampoco se observaron diferencias en la supervivencia a corto plazo, entre pacientes mayores de 65 años que recibieron trombolítico y en el estudio de Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT)<sup>122</sup>, un meta-análisis de los principales ensayos clínicos aleatorizados de la era trombolítica, la mortalidad a los 35 días en el subgrupo de edad superior a 75 años que recibieron tratamiento fibrinolítico fue del 24,3 frente a 25,3% que no lo recibieron (diferencia no estadísticamente significativa). Posiblemente estos resultados tan desfavorables, puedan tener relación con el «riesgo temprano» que aparece en las primeras 24 h del uso del fibrinolítico, tales como, una mayor frecuencia de accidente cerebrovascular, de rotura miocárdica, de arritmias graves y otras.

Hasta el momento, no parece existir evidencia cierta que haya demostrado que la angioplastia primaria sea una mejor alternativa que los fibrinolíticos en cuanto a mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes<sup>124</sup> y sólo el análisis de registros retrospectivos o estudios aleatorizados que involucraron a un escaso número de pacientes, demuestran un modesto beneficio de la angioplastia primaria en la supervivencia al año, con una menor tasa de accidente cerebrovascular<sup>125</sup>. La angioplastia directa por tanto, podría efectuarse en centros con personal experimentado y estaría indicada fundamentalmente en pacientes ancianos complicados con insuficiencia cardíaca o shock, no obstante, en una publicación reciente de De Boer<sup>126</sup> y cols. parece que la angioplastia primaria es más efectiva en el anciano lo que debería confirmarse con otros estudios más amplios.

### **Síndrome coronario agudo sin elevación de ST**

En el registro TIMI III<sup>69</sup>, los ancianos recibieron un tratamiento antitrombótico y antiisquémico menos agresivo (betabloqueantes, aas y heparina), recibieron menos procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos, a pesar de presentar una enfermedad coronaria más extensa y grave, lo cual se confirma en otras publicaciones similares<sup>127-129</sup>. En España, los resultados del registro PEPA demuestra que los ancianos fueron tratados menos frecuentemente con betabloqueantes, nitratos y antagonistas del calcio,

se les practicaron menos procedimientos diagnósticos y de revascularización percutánea, aunque no hubo diferencias en el número de revascularizaciones quirúrgicas y en el tratamiento antitrombótico.

En relación con el tratamiento coadyuvante, en un estudio que incluyó<sup>130</sup> de 10.018 pacientes mayores de 65 a con IAM, la aspirina en monoterapia se asoció a una reducción de la mortalidad del 22% a 30 días y asociada a la heparina disminuyó la incidencia combinada de mortalidad y reinfarto. Los bloqueantes beta, son considerados los fármacos antiisquémicos de elección, y reducen la mortalidad tras el IAM igual que en el paciente joven, incluso en aquellos grupos enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus<sup>131, 132</sup>. Los inhibidores de la ECA también ha demostrado su utilidad en la reducción de la mortalidad al prevenir el remodelado ventricular y la entrada en insuficiencia cardíaca tras un IAM<sup>133</sup>.

En el caso de los procedimientos de revascularización, los estudios clínicos sugieren que, en los ancianos, los resultados son menos satisfactorios que en los pacientes jóvenes. Un hecho posiblemente relacionado con la mayor frecuencia de enfermedad cerebrovascular, así como la mayor severidad y extensión de la enfermedad coronaria<sup>134</sup>. Aún así, a pesar de su mayor morbilidad, los procedimientos de revascularización también han demostrado ser beneficiosos en el anciano<sup>113, 135-138</sup>. Actualmente, se están reduciendo las complicaciones precoces, sin modificarse la supervivencia a largo plazo.

Debido al amplio número de ensayos clínicos que se han desarrollado en el campo del tratamiento médico e intervencionista, han surgido un número de interrogantes a cerca del paciente anciano de difícil respuesta, tales como, cuál es la técnica de revascularización más efectiva, hasta que edad son asumibles sus riesgos, y si una estrategia más intensiva puede mejorar el pronóstico. Una consecuencia real en el SCA es la decisión de la estrategia a seguir, si una actitud conservadora o invasiva. En principio el paciente anciano debe ser tratado con las mismas pautas antitrombóticas y antiisquémicas que el resto de los pacientes, y de acuerdo al perfil de riesgo debe decidirse la estrategia a seguir. En pacientes de alto riesgo debe indicarse terapia invasiva con cateterismo y revascularización si estuviera indicado, teniendo en cuenta que los resultados son satisfactorios como ya se demostró en el estudio FRISC II, no obstante hay que considerar que el riesgo/beneficio de la estrategia terapéutica puede variar según el grado de ancianidad. Parece evidente que en ancianos menores de 80 años las actuaciones deberían ser, de manera general, semejantes a las de los más jóvenes en función de los buenos resultados y la baja incidencia de complicaciones, sin embargo en octogenarios deberían plantearse las cosas de forma individualizada<sup>139</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel W, McGee D: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-7.
4. Sánchez-Recalde A, Kaski JC: Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 751-63.
5. Scheid-Nave C, Barret-Connor E, Wingard DL: Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990; 81: 899-906.
6. Irace L, Larussi D, Guadagno I y cols.: Left ventricular performance and autonomic dysfunction in patients with long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996; 33: 269-73.
7. Sala J, Marrugat J, Masia R y cols., and the REGICOR Investigators. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-85 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995; 16: 779-84.
8. Malmberg L, Ryden L, Hamsten A y cols.: Study DIGAMI Study Group. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1337-44.
9. Zuanatti G, Latini R, Maggioni AP y cols.: Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction. Data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1778-94.
10. Fernández-Funez A, Cabrera R, Hernández A: Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus. *Med Clin* 2000; 115: 27-35.
11. Watschinger B, Brunner C, Wagner A, Schnack C, Prager R, Weisel M y cols.: Left ventricular diastolic impairment in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993; 63: 145-51.
12. Di Bello V, Talarico I, Picano E, Di Muro C, Landini L, Paterni M y cols.: Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1408-15.
13. ISIS-II Collaborative Study Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction. ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
14. Kwaan H: Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992; 41: 31.
15. Bdawi H, El-Sawy M, Mikhail M y cols.: Platelets, coagulation, and fibrinolysis in diabetic and non-diabetic patients with quiescent coronary glycaemic control. *Angiology* 1970; 21: 511.
16. Small M, Loeve BD, MacCuish AC y cols.: Thrombin and plasmin activity in diabetes mellitus and their association with glycaemic control. *Q J Med* 1987; p. 65-1025.
17. Gray R, Patterson, Yudkin J: Plasminogen activator inhibitor activity in diabetic and nondiabetic survivors of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 415.
18. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL y cols.: Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104.
19. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ y cols.: Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients. A potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213.
20. Saito I, Folsom AR, Brancati FL y cols.: Nontraditional risk factors coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81.
21. Nordt T, Scheneider D, Sobel B: Augmentation of Synthesis of plasminogen activator inhibitor type I by precursors of insulin. *Circulation* 1994; 89: 321.
22. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121.
23. Despres JP: The insulin resistance-dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease? *CMAJ* 1993; 148: 1339.
24. Barzilay JL, Kronnal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED: Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients > 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry). *Am J Cardiol* 1999; 74: 334-9.
25. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Menhran R y cols.: The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 32: 584-9.
26. Esmatjes E, Vidal J: Patología del corazón de origen extracardíaco (XI). Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 661-70.
27. Pascual DA, Valdés M, García F, Garzón A, González J, García A y cols.: Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con stents. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 261-8.
28. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG y cols.: Prospective effect of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-406.
29. Cairns JA, Gent M, Singer J y cols.: Aspirin, Sulfinpirazona or both in unstable angina. Results of a canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.
30. Antiplatelet Trillalist Collaborative Overview Of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995; 308: 81-106.
31. C M: New therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Clinical trials. *Am Heart J* 1998; 135: 1343-52.
32. 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.
33. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK y cols.: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
34. Theroux P, Alexander J, Pharand C y cols.: Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with a unstable angina/non ST elevation myocardial infarction. Results from the platelet receptor inhibition in ischemia syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms 8PRIM-PLUS) study. *Circulation* 2000; 102: 2446.
35. ESSENCE *New England Journal Medecine* 1997; 337: 447-52.
36. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1986; 345: 561-8.
37. TIMI II B. Investigators. *Circulation* 1998.
38. Kendall G, Lynvch KP, Hjalmarson A, Kjeskshus J: Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-67.
39. Lagerquist B, Safstrom K, Stahle E y cols.: Is early invasive treatment on unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC IIb Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 41.

40. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos y cols.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
41. The CAPTURE Investigators Randomised placebo-control trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina; The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1492-35.
42. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
43. Hirs: Guide to anticoagulant therapy. Part 1. Heparin. *Circulation* 1994; 89: 1004-49.
44. Turpie: Comparison of high-dose with low dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320:352.
45. De Bono. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group Trial *Br Heart J* 1992; 67: 122.
46. Hsia. A Comparison between heparin and low dose aspirin as adjunct therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction *N Engl J Med*. 1990; 323: 1433.
47. ISIS-1 Collaborative Group Randomized Trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected myocardial infarction: ISIS 1. *Lancet* 1986.II: 57.
48. Roberts and the TIMI Investigators. Immediate versus deferred beta-blockers following thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 422.
49. Apes SE, Hunt D, Malberg K y cols.: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systemic overview. *Lancet* 2000; 335: 773-8.
50. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A y cols.: A randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on one year mortality. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
51. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
52. Diaz R, Paolasso E, Piégas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalán R y cols.: Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-.
53. Oliver MF, Opie LH: Effects of glucose and fatty acids in myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-8.
54. Mjos OD: Effect of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. *J Clin Invest* 1971; 50: 1386-9.
55. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G y cols.: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-74.
56. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS: Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppress plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10: 27.
57. Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG y cols.: Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1780-7.
58. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB y cols., for the GUSTO I investigators influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171.
59. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP y cols.: influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788.
60. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA y cols., for the GUSTO-I investigators: diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-1 trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1606.
61. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS y cols.: Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb angioplasty substudy global use of strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1502.
62. Savage M, Fischman D, Slota P, Rake P, Leon M, Schaz R y cols.: Coronary Interventions in the diabetic patient: improved outcome following intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl. A): 188A.
63. Elezi S, Kastrati A, Pache A, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J y cols.: Diabetes Mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-7.
64. American heart association. Silent epidemic; the truth about women and heart disease. Dallas: American heart association: Publicación nº. 64-9702, 1995: 1-3.
65. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR y cols.: Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE registry) The GUARANTEE Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1145.
66. Wenger NK, Speroff L, Packard B: Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
67. Orenca A, Bailey K, Yawn BP, Kkotke TE: Effect of gender on long outcome of /angina pectoris and myocardial infarction/sudden unexpected death. *JAMA* 1993; 269: 2392-7.
68. Welch CC, Proudfoot WL, Sheldon WC: Coronary arteriographic findings in 1,000 women under age 50. *Am J Cardiol* 1975; 35: 211-5.
69. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD: Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the myocardial infarction triage and intervention (TIMI) registry. *Arch Intern Med* 1992;152: 972-6.
70. Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG y cols.: Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1780-7.
71. Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B y cols.: Causes of higher in hospital mortality in women than men after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 319-22.
72. Fiebach NH, Viscoli CM, Horwitz RI: Differences between women and men in survival after myocardial infarction: biology or methodology? *JAMA* 1990; 263: 1092-6.
73. White HD, Barsbash GI, Modan M y cols.: After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction as men except for higher incidence of hemorrhagic stroke. The investigator of de International Tissue Plasminogen Activator/streptokinase Mortality Study. *Circulation* 1993; 88: 2097-103.
74. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med* 1996; 334: 1298-303.
75. Willich SN, Lowel H, Lewis M: Unexplained gender differences in clinical symptoms of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 238B.
76. Dempsey SJ, Dracup K, Moser DK: Women's decision to seek care for symptoms of acute myocardial infarction. *Heart Lung* 1995; 24: 444-56.
77. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM: Chest pain in women; clinical, investigative and prognostic features. *BMJ* 1994; 308: 883-6.

78. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE: Pathophysiological dilemma of síndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-92.
79. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH y cols., for the TIMI Investigator: Thrombolysis In Myocardial Infarction. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 141-81.
80. Raitt MH, Litwin PF, Martin JS, Weaver WD: ECG findings in acute myocardial infarction: are there sex-related differences? *J Electrocardiol* 1995; 28: 13-6.
81. Kannel WB, Feinleib M: Natural history of angina pectoris in Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-53.
82. Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG y cols.: Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2178-7.
83. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after myocardial infarction. *N England J Med* 1993; 329: 1615-22.
84. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP y cols.: A comparison of the early outcome of myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N England J Med* 1998; 338: 8-14.
85. Welch CC, Proudfit WL, Sheldon WC: Coronary arteriographic findings in 1,000 women under age 50. *Am J Cardiol* 1975; 35: 211-5.
86. Waters DD, Halphen C, Theroux P y cols.: Coronary artery disease in young women: clinical and angiographic features and correlation with risk factors. *Am J Cardiol* 1978; 42: 41-7.
87. Wilcox RG, Von der Lippe G, Olsson CG y cols.: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-30.
88. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous Thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
89. Vaccarino V, Parsons L, Every NR y cols.: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1999; 341: 217.
90. Chambless I, Keil U, Dobson A y cols. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 99: 3849-59.
91. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS y cols.: Gender and acute myocardial infarction: is there different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 35-42.
92. Moen EK, Asher CR, Miller DP y cols.: Long-term follow-up of gender specific outcomes after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction from the Gusto I trial. *J Womens Health* 1997; 6: 285.
93. Becker RC: Coronary thrombolysis in women. *Cardiology* 1990; 2: 110-23.
94. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R y cols.: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I-A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
95. Weaver WD, White HD, Wilcox RG y cols.: Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. GUSTO-I Investigators. *JAMA* 1996; 275: 777-82.
96. Califf RM, Topol EJ, George BS y cols.: Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activator in treatment of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1988; 85: 353-9.
97. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC y cols.: Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator; results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 256-65.
98. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP y cols.: Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-94.
99. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E y cols.: The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) and International Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1-6.
100. De Jaegere PP, Arnold AA, Balj AH, Simoons ML: Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 289-94.
101. Stone GW, Grines CL, Browne KF y cols.: Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 987-92.
102. Grines CL, Browne KF, Marco J y cols.: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
103. ISIS-1. Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-67.
104. Rodda BE: The Timolol Myocardial Infarction Study: an evaluation of selected variables. *Circulation* 1983; 67: 1101-6.
105. Beta-Blockers Heart Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Mortality results. *JAMA* 1983; 250: 2814-9.
106. Pryor DB, Shaw L, Harrel FE y cols.: Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med* 1991; 90: 553-62.
107. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systemic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; p. 2202-12.
108. Becker RC, Terrin M, Ross R y cols.: Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 1994; 120: 638-45.
109. Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J y cols.: A community-wide serospective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after myocardial infarction and out of hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1947-53.
110. ACC/AHA 2002. Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2002.
111. Stone PH, Thompson B, Anderson HV y cols.: Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI registry. *JAMA* 1996; 275: 1104-12.
112. Saw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR: Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 559-66.
113. Givigliano RP, Camargo CA, Lloyd-Jones DM y cols.: Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina. Potential impact of practice guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1113-20.
114. Bermejo J, Esteban L, López-Sendón JL, Pabón P y cols.: Angina inestable anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1564-1572.
115. Lakatta EG, Gerstenblith G, Weisfeldt ML. The aging heart structure, function, and disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease. 5th ed Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997: 1687-1703.

116. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH y cols.: Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1339.
117. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM, Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 130.
118. Nasser TK, Fry ET, Annan K y cols.: Comparison of six-month outcome of coronary artery stenting in patients less than 65, 65-75, and greater than 75 years of age. *Am J Cardiol* 1997; 80: 998-1001.
119. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE: Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 303-9.
120. Pabón P, Arós F, San José JM y cols.: Trombolisis en el anciano con infarto agudo de miocardio. El estudio PRÍAMO. *Res Esp Cardiol* 2000; 53: 1443-52.
121. Berger AK, Radford MJ, Wang Y: Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 366-74.
122. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1,000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
123. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, y cols.: Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2224-6.
124. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS y cols.: Effect of age on outcome with primary angioplasty vs thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-9.
125. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ y cols.: Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in the elderly patients. *JAMA* 1999; 282: 341-8.
126. De Boer MJ, Ottervanger JP, Van T, Hof A WJ y cols.: Reperfusion Therapy in elderly patients with myocardial infarction. *JACC* 2002; 11: 1723-8.
127. Morrison DA, Bies RD, Sacks J: Coronary angioplasty for elderly patients with high risk unstable angina: short term outcomes and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 339-44.
128. Lindsay J Jr, Reddy VM, Pinnow EE y cols.: Morbidity and mortality rates in elderly patients undergoing percutaneous coronary transluminal angioplasty. *Am Heart J* 1994; 28: 697-702.
129. Shani CN, Rathore SS, Wang Y y cols.: Quality of care among elderly patients hospitalized with unstable angina. *Am Heart J* 2001; 142: 263-70.
130. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF y cols.: Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in the elderly Medicare Beneficiaries. Patterns of use and outcomes. *Circulation* 1995; 92: 2841-7.
131. Messerli FH, Grossman E, Golbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
132. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y y cols.: National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction. National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998; 280: 623-9.
133. Schroeder AP, Sorensen K, Nielsen JC y cols.: Clinical assessment of indication for ACE-inhibitor treatment early after acute myocardial infarction. *Scan Cardiovasc* 1999; 33: 137-42.
134. Peterson ED, Jollis JG, Bebbchuk JD y cols.: Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly; the national Medicare experience. *Ann Intern Med* 1994; 121: 919-27.
135. Krumholz HM, Philbin DM Jr, Wang Y y cols.: Trends in the quality of care for Medicare beneficiaries admitted to the hospital with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 957-63.
136. Morrison DA, Bies RD, Sacks J: Coronary angioplasty for elderly patients with high risk unstable angina: short term outcomes and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 339-44.
137. Lindsay J Jr, Reddy VM, Pinnow EE y cols.: Morbidity and mortality rates in elderly patients undergoing percutaneous coronary transluminal angioplasty. *Am Heart J* 1994; 28: 697-702.
138. Curtis JJ, Walls JT, Boley TM y cols.: Coronary revascularization in the elderly: determinant of operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1069-72.
139. Martín Luego C: Angina inestable en el anciano: ¿están justificadas las diferencias en las estrategias diagnósticas y terapéuticas? El concepto del viejo joven y el viejo viejo. *Resv Esp Cardiol* 2000; 53: 899-902.

## FE DE ERRATAS

En el número Monocardio N.º 3 • 2002 • Vol. IV • Pág. 140, figura 3.

Dice:

*Figura 3.—Porcentaje de pacientes con flúter y/o fibrilación auricular que fueron revertidos a ritmo sinusal con dofetilid y persisten en él, tomado de Singh y cols.<sup>38</sup>.*

Debe decir:

*Figura 3.—Resultado del estudio CURVES, en el que se comparaban los efectos de 5 estatinas sobre los niveles del LDL<sup>19</sup>.*