

¿Debe indicarse cinecoronariografía en todo paciente con angina inestable?

CARLOS D. TAJER

Definición de angina inestable

La angina inestable es un síndrome que agrupa diferentes cuadros clínicos que tienen en común el dolor precordial de reposo o a esfuerzos mínimos, la aparición en un tiempo reciente o el agravamiento en un corto lapso. Su fisiopatología es heterogénea y dinámica y en diferentes pacientes y en el mismo paciente se suman con un peso variable momentos evolutivos, obstrucciones críticas, vasoespasmo, endotelio efraccionado o disfuncionante, actividad protrombótica, actividad inflamatoria y respuestas particulares del miocardio. Quizás el mayor aporte intelectual de la cardiología argentina a la cardiopatía isquémica ha sido la reorientación de la mirada propuesta por Bertolasi en la década de los '70 respecto de la enfermedad coronaria a través de la lectura de la angina inestable: la clínica no es la expresión de una enfermedad anatómica ("todos los coronarios son iguales", un vaso, dos vasos, tres vasos), sino una información rica en matices con implicaciones de riesgo y fisiopatológicas diversas y con consecuencias directas en la interpretación y el tratamiento de los pacientes. La clínica nos informa de la actividad isquémica, principal determinante del pronóstico agudo.

Evolución natural y nomenclatura en la angina inestable

Los pacientes ingresados en áreas de cuidados intensivos con diagnóstico de angina inestable en los seguimientos clínicos con estrategias conservadoras (tratamiento médico y derivación a intervenciones sólo a los pacientes refractarios, que no superan el 10%), tienen una mortalidad baja (1% al 2%) y tasas de infarto del 3% al 5% en las series de relevamiento y muy variables en estudios de intervención donde el diagnóstico de infarto a menudo es enzimático. En la evolución alejada, tratados médicamente, un tercio de los pacientes presentará síntomas de angina que implican una limitación funcional y la necesidad de estudios invasivos para su corrección. Dado que la población con angina inestable es muy heterogénea, se han propuesto clasificaciones diversas con el objeto de detectar grupos de mayor riesgo o

fisiopatología particular, y así guiar la conducta. En nuestro medio, la más utilizada en la era de la ausencia de tratamientos médicos eficaces era la clasificación de Bertolasi, pero en los últimos años el fuerte impacto de una serie de medidas terapéuticas (aspirina, vasodilatadores, betabloqueantes, heparina) ha modificado la evolución natural y generado la necesidad de una nueva mirada que acople la presentación clínica y la experiencia en las respuestas a los tratamientos actuales.

¿Cómo clasificar hoy la heterogénea presentación clínica de la angina inestable? En los últimos diez años se han propuesto diferentes clasificaciones, de las cuales la más difundida es la de Braunwald. Una particularidad de esta clasificación es que los pacientes que ingresan en la unidad coronaria casi en su totalidad corresponden a la clase IIIB (dolores en reposo en las últimas 24 horas sin una causa secundaria). En el estudio ENAI más del 90% de los pacientes incluidos pertenecían a esta clase. Personalmente me resisto a utilizar esta nomenclatura; prefiero enfocar a los pacientes tomando en cuenta cuatro criterios básicos que orientan la conducta en el momento agudo. (1) En la toma de decisión frente al paciente en las primeras 24 horas y días posteriores de evolución, la conducta es guiada por la gravedad, la actividad y la respuesta al tratamiento, dado que se orienta a superar el episodio. El antecedente pasa a tener peso en la decisión ulterior si el paciente se ha estabilizado (Tabla 1).

En un intento de sobresimplificación, imaginemos una comunicación telefónica con un ejercicio de la información mínima necesaria para tratar un infarto en fase aguda.

Infarto agudo con elevación del ST

Suficiente para entender la fisiopatología y adoptar una conducta inicial: agudo y elevación del ST: estrategia de reperfusión.

Intentemos lo mismo en la angina inestable: ¿cuál es la información mínima necesaria?

Al ingreso

Angina de reciente comienzo (telón de fondo, pero

Tabla 1
Criterios de clasificación y nomenclaturas
de la angina inestable

<i>Antecedentes</i>
De reciente comienzo
Progresiva
Posinfarto
<i>Gravedad de los episodios (simplificada*)</i>
Grave:
dolor prolongado al ingreso, cambios del ST y su extensión, repercusión hemodinámica, forma de síndrome intermedio. Troponina elevada
Moderada
Leve:
la que no cumple criterios de internación
<i>Actividad clínica</i>
Activa
En inactivación
Aparentemente inactivada
<i>Respuesta al tratamiento</i>
Buena
Recurrencia al tratamiento inicial
Refractaria

* De Braunwald E, Brown J, Brown L y col. Diagnosing and managing unstable angina. Clinical practice guideline.

no implica conductas: no alcanza), con episodios prolongados con cambios (gravedad: implica necesidad de goteo de nitroglicerina y anticoagulación), que presentó dolor en las últimas dos horas (actividad) y viene sin tratamiento (indicación clásica de aspirina, betabloqueantes). Si viniera tratado con betabloqueantes y aspirina puede implicar mayor complejidad de tratamiento aunque el cuadro no sea grave, y en la experiencia este antecedente duplica la posibilidad de recurrencia o refractariedad. La presentación clínica nos aporta mensajes sobre su gravedad: los pacientes con episodios espontáneos de dolor en reposo con características graves: dolor prolongado, cambios del ST mayores de 1 mm, disfunción hemodinámica durante la crisis (disnea, estertores, hipoperfusión sistémica, soplo de insuficiencia mitral), la clínica de síndrome intermedio y la elevación de troponina indican un riesgo mayor de infarto o muerte en la evolución. En los pacientes con formas clínicas graves, sumado a troponina elevada y respuesta inicial pobre, estaría indicada la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, abciximab o similares, en la mayor parte de los casos como puente a una intervención precoz.

A las 24 horas de evolución

Angina de reciente comienzo (telón de fondo sin implicaciones para la conducta), de presentación grave, sin dolor en las últimas 24 horas (en inactivación), con buena respuesta al tratamiento. Implica que se puede suspender el goteo de nitroglicerina, por la

gravedad inicial mantener la heparina por varios días y plantear en pocas horas más una derivación a un área de menor complejidad o estrategias en la decisión de conductas futuras. Utilizando la lectura de Braunwald, los cambios evolutivos son por pasaje de categoría III a I. La mala respuesta al tratamiento inicial es un marcador de riesgo de magnitud y probablemente el criterio de mayor riesgo dentro de los detectables por la clínica, mucho más cuando se suma a manifestaciones de gravedad, como hemos observado en el relevamiento ECLA 3. (2)

Luego de estabilizado el cuadro inicial

Angina de reciente comienzo (comienza a tener peso: sabemos que muchas quedan asintomáticas si superan la etapa inicial; permite una conducta más conservadora que en la angina progresiva, donde es muy probable que el paciente continúe con angina en el seguimiento), con una forma grave de presentación (implica una conducta más agresiva en la estratificación de riesgo) y buena respuesta al tratamiento, aparentemente inactivada (permite el alta o aplicar la estratificación planeada).

Una forma práctica de usar estos criterios es denominar a la angina por su apellido (antecedente) suplementando los criterios de gravedad, actividad y respuesta al tratamiento, y una de sus ventajas es la facilidad para sumar criterios en caso de incorporarse a la clínica: nuevos marcadores hemáticos de gravedad o nuevos tratamientos sin necesidad de modificar el encuadre.

Estrategias de tratamiento farmacológico y medicina basada en la evidencia

Las estrategias de tratamiento farmacológico en la angina inestable están fundamentadas en evidencias de solidez variable: (3)

Aspirina y heparina (de bajo peso molecular): (4-6) reducción de la mortalidad e incidencia de infarto, y en el caso de la enoxaparina, prevención de la angina refractaria. Basada en grandes estudios con resultados coherentes.

Nitroglicerina intravenosa y nitratos sublinguales: para el control y prevención de las crisis anginosas. Evidencia basada en estudios de pequeñas dimensiones y empíricos, por su capacidad notable en controlar las crisis anginosas. (7, 8)

Nitratos orales: para la prevención de las crisis anginosas. Basada en estudios de pequeñas dimensiones.

Bloqueantes betaadrenérgicos: reducción de la mortalidad, infarto, y control de las crisis anginosas. Basada en estudios de pequeñas dimensiones. (9)

Bloqueantes cálcicos: control de las crisis anginosas, en particular cuando existe elevación del segmento ST. Basada en estudios de pequeñas dimensiones. (10)

Fibrinolíticos: no son útiles y pueden incrementar el riesgo de infarto. Basada en estudios de grandes dimensiones. (11)

Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa: prevención de infarto, muerte y recurrencia anginosa en pacientes derivados a cinecoronariografía y angioplastia precoz. Su utilidad en hemodinamia es indudable, pero su beneficio en unidades de cuidados intensivos no ha sido constante en diferentes estudios; sí se han demostrado beneficios en pacientes con tropoina T elevada y en la prevención de eventos graves durante las primeras horas en la espera de un tratamiento definitivo. (12-14)

Estrategias invasivas y medicina basada en la evidencia

Se ha publicado un registro multicéntrico (OASIS) (15) y tres investigaciones multicéntricas (16-18) que compararon tratamiento "agresivo" (cinecoronariografía precoz e intervención de acuerdo con criterios anatómicos) *versus* "conservador" (cinecoronariografía frente a gravedad del cuadro clínico, refractariedad al tratamiento o isquemia detectable en los estudios de inducción luego de la etapa aguda).

En el registro multicéntrico OASIS se observaron varios resultados "sorprendentes":

a) Las estrategias adoptadas por instituciones y países es muy variada, con tasas de aplicación de cinecoronariografía del 7% al 69%.

b) La indicación depende más de la disponibilidad institucional que de la gravedad del cuadro. Las instituciones con disponibilidad indicaban cinecoronariografía en el 55% durante la internación y un 11% adicional en la evolución tardía, contra sólo 11% y 22,7%, respectivamente, en las que no lo tenían. La indicación de angioplastia y cirugía durante la internación fue del 33,4% en la fase aguda y un 15% adicional en la evolución (48,4% en total), contra 2,7% en la fase aguda y 17,6% en la evolución en las otras instituciones (total de 20,3%).

c) Las poblaciones tratadas en instituciones con disponibilidad de cinecoronariografía tienen una tasa de morbilidad aguda (muerte, infarto, accidente cerebrovascular) más elevada (11,9% *versus* 9,7%), muerte o infarto más elevada (5,1% *versus* 4,3%) que las tratadas en forma conservadora, pero cursan con menor angina refractaria: 14% *versus* 17,4%. No se observaron beneficios adicionales para el tratamiento agresivo inicial en el seguimiento a 7 meses.

Aunque es difícil extrapolar datos de estudios observacionales a la toma de decisiones frente a cuadros clínicos por el inevitable sesgo de la selección de pacientes y de interpretación de eventos, el estudio OASIS es un sustento muy sólido para una estrategia conservadora inicial en la angina inestable.

El estudio TIMI IIIB aleatorizó 1.473 pacientes, 740 a tratamiento agresivo inicial, de los cuales el 98% fueron sometidos a angiografía y el 63% intervenidos (el 38% angioplastias, el 25% cirugías) *versus* un grupo conservador, en el que la indicación era guiada por motivos clínicos. En el grupo conservador, a lo largo de las primeras seis semanas se efectuó angiografía en el 64% e intervención en el 50%. No observaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad (global 2,4%), infarto (global 5,3%), en la fase aguda o el seguimiento. Es de destacar la escasa diferencia en intervenciones reales entre un grupo y el otro, lo que refleja el alto comportamiento intervencionista de la cardiología norteamericana, aun en el grupo conservador. Cuando existe un prejuicio tan notable a favor de una conducta u otra, es difícil efectuar un estudio aleatorizado y mucho más sacar conclusiones. Lo poco que se podría concluir en este estudio es que una estrategia de intervención en las primeras 24-48 horas no marca una diferencia con esperar y seleccionar de acuerdo con criterios clínicos.

El estudio VANQWISH incluyó 920 pacientes con diagnóstico de infarto no-Q. Su inclusión en la discusión de angina inestable surge del hecho de que en los últimos años se ha unificado la investigación de los síndromes isquémicos agudos que no requieren trombólisis (angina inestable e infartos sin elevación del ST, denominados por extensión en forma incorrecta no-Q), y por otro lado, la mayor utilización de enzimas seriadas permite detectar magnitudes menores de necrosis en pacientes con angina inestable que los transforman en pequeños infartos no-Q. En este estudio se efectuó angiografía en el 96% del grupo agresivo inicial y se intervino con angioplastia o cirugía en el 44%. La mortalidad quirúrgica fue del 11,5% y no hubo muertes con angioplastia en este grupo. En el grupo conservador se realizó angiografía en el 48% de los pacientes por diferentes motivos clínicos y se intervino en el 33%. La mortalidad quirúrgica fue del 3,4% y vinculada a la angioplastia, del 3,6%. En forma global, la mortalidad del grupo intervenido fue mayor durante la fase aguda (11% *versus* 9%) y a un año (18% *versus* 15%) que el grupo asignado a tratamiento conservador, lo que puede atribuirse a una elevada mortalidad quirúrgica observada en el grupo agresivo inicial. La conclusión fundamental de este estudio es que no se justifica una estrategia agresiva inicial, y que los procedimientos quirúrgicos en esa etapa se asocian con mayor riesgo de muerte. En forma similar a lo comunicado por el estudio TIMI III, la diferencia real de intervenciones entre el grupo conservador y el grupo agresivo fue de sólo el 11% (44% *versus* 33%), resaltando que la aleatorización modificó poco la conducta de los médicos, salvo en lo que

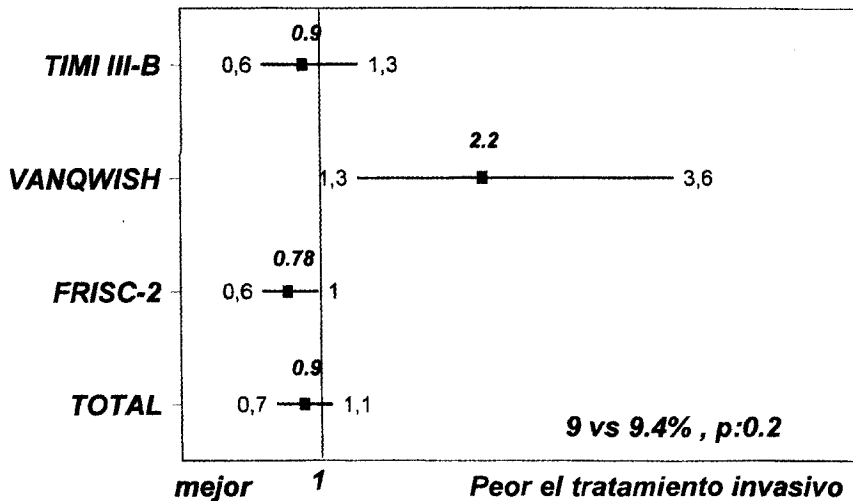


Gráfico 1. Metaanálisis de los efectos sobre muerte o infarto (reinfarto) en los tres estudios aleatorizados de grandes dimensiones que compararon tratamiento invasivo versus conservador inicial en la angina inestable y el infarto no Q. Se observa que la reducción de eventos no fue significativa: de 9,4% a 9%, con heterogeneidad entre los resultados.

respecta a la indicación de cinecoronariografía. Un dato adicional de gran importancia conceptual es que en los pacientes no sometidos a angiografía del grupo conservador, es decir que a juicio de los médicos no tenían criterios de riesgo por su presentación o evolución, la incidencia de muerte o infarto a los 30 días fue del 1%. Queda claro en este estudio que los pacientes que no requirieron indicación de angiografía eran de muy bajo riesgo agudo.

El resultado del estudio FRISC II es contrapuesto a los anteriores. Los autores aleatorizaron 1.219 pacientes a tratamiento agresivo y 1.214 a tratamiento conservador inicial. Cabe aclarar que los pacientes eran aleatorizados luego de varios días de tratamiento con heparina de bajo peso molecular, y que en este estudio la aleatorización funcionó: el grupo agresivo fue intervenido en el 71% de los casos y el grupo conservador sólo en el 9% al alta hospitalaria. En el seguimiento, un 7% adicional del grupo agresivo (en total se intervino en el 78%) y un 29% del grupo conservador requirió una nueva intervención (total de intervenciones del 38%). La mortalidad quirúrgica fue menor del 2%, que según parece es generalizable a los escasos 15 centros que hacen cirugía cardíaca en Suecia, y la mortalidad global durante la etapa hospitalaria del grupo agresivo fue del 1,2% contra sólo el 0,4% del grupo conservador. Debe recordarse que los pacientes eran seleccionados para el estudio luego de haber sido estabilizados y tratados con heparina de bajo peso molecular durante 48 a 72 horas. En el estudio ENAI observamos que la mitad de los infartos en la angina inestable ocurrieron en el primer día de evolución, por lo que aleatorizar luego de varios días seleccionando a los pacientes con buena respuesta al tratamiento médico delimita un grupo de muy bajo riesgo. A pesar de una mayor mortalidad aguda en el seguimiento a 12 meses, la mortalidad fue menor en el grupo agresivo: 1,9% versus

3%, que se concentró en el sexo masculino (1,5% versus 3,2%) y no en las mujeres (2,9% versus 2,6%). Tomando en conjunto el evento muerte o infarto, se observó beneficio en el grupo agresivo: 9,6% versus 12%, sólo en el sexo masculino. Este estudio ha sido criticado en su selección de pacientes y en la posibilidad de reproducir los resultados quirúrgicos, pero aporta datos fundamentales:

a) Luego de un tratamiento inicial conservador por 48-72 horas, la conducta agresiva (cinecoronariografía e intervención de acuerdo con anatomía) aporta resultados excelentes, siempre que se trabaje con una mortalidad quirúrgica muy baja.

b) La incidencia de eventos espontáneos graves en la angina inestable tratada es relativamente baja: mortalidad anual del 3%, incluido el 38% revascularizado por diferentes motivos en el seguimiento.

c) Los autores concluyen en la preferencia de un tratamiento agresivo en las condiciones de su práctica médica como electivo en la angina inestable.

d) La intervención masiva en agudo no previene eventos agudos.

Esta última afirmación merece un comentario más detallado. Cuando decidimos una intervención en la angina inestable, en realidad estamos afrontando objetivos variados, algunos con implicaciones hacia la fase aguda y otros sólo hacia la fase alejada.

Objetivos para lograr con una conducta intervencionista en agudo en la angina inestable:

1) Prevenir infarto o muerte durante la fase aguda: esto sólo se logra en pacientes con síndrome intermedio o angina refractaria grave. Beneficio agudo.

2) Control de los síntomas en forma aguda en pacientes refractarios. Beneficio agudo.

3) Prevenir la recurrencia de síntomas alejados en pacientes con isquemia inducible posterior a la angina inestable. Incremento del riesgo agudo pero beneficio alejado.

4) Prevenir muerte en pacientes con clínica y angiografía de alto riesgo (lesión de tronco, tres vasos con compromiso de la función ventricular). Incremento del riesgo agudo pero beneficio alejado.

Como se observa, sólo los objetivos 1 y 2 aportan beneficio en forma aguda. La mortalidad aguda de la angina inestable en forma general es baja y en el estudio FRISC, por ejemplo, es muy baja (0,4%). En el estudio ENAI fue del 2%, incluidos los pacientes intervenidos, y en el registro ECLA III fue similar y en la mitad estuvo asociada con procedimientos. Por otro lado, la mortalidad quirúrgica en nuestro medio en los mejores centros, comunicada en el estudio ESMUCICA, fue del 5,2%. Aplicando esa mortalidad quirúrgica al 34% de los pacientes operados en agudo se agregarían 0,9 muerte cada 100 tratados, que neutralizaría la escasa ventaja de 1,1 al año observada en el estudio FRISC efectuado en Suecia.

El análisis conjunto de los tres estudios no permite una conclusión a favor del tratamiento agresivo o conservador inicial, o la estratificación de tratamiento de acuerdo con la cinecoronariografía.

En el Gráfico 1 observamos un metaanálisis de estos tres estudios respecto de la incidencia de infarto o muerte sin ventajas para la estrategia invasiva. La incidencia global de muerte o infarto fue del 9% en el grupo invasivo y del 9,4% en la estrategia conservadora.

Podríamos concluir que no existe evidencia sólida que indique una ventaja para la estrategia invasiva inicial en la angina inestable.

Conclusiones

¿Cuál es la controversia y por qué surge?

Cuando a todas luces no existe evidencia para sostener una conducta de cinecoronariografía e intervención de acuerdo con la anatomía respecto de una estrategia médica basada en criterios clásicos (gravedad del cuadro, respuesta al tratamiento e isquemia residual), ¿por qué surge la pregunta de si debe efectuarse cinecoronariografía en todos los pacientes con angina inestable? O, quizás, invirtamos el problema y preguntemos de otra manera: ¿qué daño puede hacer conocer la anatomía y luego tomar la decisión con todos los elementos de juicio? ¿Por qué no conocer la anatomía? ¿Existen contextos de la medicina en los que sea mejor no conocer algo que conocerlo? El cardiólogo general puede plantearse, en la medida en que la cinecoronariografía pueda efectuarse con un riesgo prácticamente nulo (aunque siempre persiste una muy pequeña tasa de complicaciones locales en el sitio de punción y centrales; infarto, ACV y muerte, es muy reducida en comparación con la evolución natural aun de los pacientes más benignos), conocer la anatomía como parte de una estrategia conservadora y para aportar racionalidad

al cuadro. Permite detectar lesiones de tronco, tres vasos con mal ventrículo y otros patrones de indicación clásica de cirugía de revascularización, y en el otro extremo los casos con coronarias normales que requieren un enfoque diferente. Si existiera un medio no invasivo de angiografía de las coronarias, ¿alguien se opondría a su conocimiento? Con seguridad, no. ¿Por qué entonces tanta polémica?

1) ¿El cateterismo hace daño? La tasa actual de complicaciones es muy baja, aunque no nula.

2) ¿El cateterismo obliga a una conducta? Mucho se ha hablado del reflejo oculoestenótico, es decir, la fuerte tentación de dilatar todo lo que está obstruido, sobre la base del paradigma anatómico de la cardiopatía isquémica. El paradigma "anatómico" (severidad y extensión de las lesiones estenóticas) es profundamente erróneo en la interpretación de la angina inestable, muy inferior a la observación clínica amplia considerando presentación, antecedentes, electrocardiograma, respuesta al tratamiento. En la era previa al tratamiento con aspirina y heparina, las anginas de reciente comienzo tenían una tasa varias veces mayor de infarto que la angina progresiva con anatomía mucho más benigna. Es necesario destacar que en ningún estudio controlado se ha demostrado que la dilatación de arterias coronarias previene el infarto o la muerte respecto del tratamiento médico, y en algunas circunstancias puede aumentar el riesgo, (19-21) por lo que este reflejo no tiene fundamento médico. Aun más, me permito confesar la impresión de que la derivación a una cinecoronariografía en nuestro medio, no sé en otros, es toda una empresa compleja para el cardiólogo clínico. El paciente deberá pasar por la estructura de su cobertura social en la selección del centro, y por grupos de diagnóstico hemodinámico integrados a una "maquinaria" de conductas a menudo incontrollables por el médico derivador. Desde el paradigma angiográfico a menudo la decisión se basa sobre lo que se puede hacer y no sobre lo que se debe hacer, de acuerdo con la clínica y los hallazgos de los estudios no invasivos.

La falta de evidencia de beneficio de la conducta masiva guiada por cinecoronariografía en la angina inestable, con sugerencias de un aumento de riesgo en el estudio observacional OASIS y sin utilidad en los estudios aleatorizados que han evaluado prospectivamente en forma comparativa estrategias invasivas *versus* conservadoras iniciales, sumadas al riesgo del reflejo oculoestenótico y esta distorsión en el manejo del paciente individual en nuestro medio, consolida la idea de reservar la cinecoronariografía para pacientes seleccionados. Una parte importante de la decisión pasa obviamente por la preferencia, lo que puede constituirse en un condicionante de gran relevancia y difícil evaluación en en-

sayos clínicos aleatorizados. Mi conducta personal al respecto es indicar cinecoronariografía en forma electiva en algunas circunstancias como las que se enumeran:

1) De urgencia cuando la presentación clínica es grave, con cambios extensos del ST y/o repercusión hemodinámica o características de síndrome intermedio.

2) Cuando la angina es refractaria al tratamiento médico.

3) Cuando los estudios de inducción de isquemia indican mala capacidad funcional frente al esfuerzo (ergometría) o criterios de alto riesgo en el eco estrés o SPECT.

4) Cuando el paciente ha sido sometido a angioplastia en los últimos meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Para los que deseen ampliar la lectura de estos conceptos, recomiendo las guías de angina inestable de la Sociedad Argentina de Cardiología, y Tajer C. Fisiopatología de la cardiopatía isquémica. En: Bertolasi C y col. *Cardiología Clínica 2000*, Tomo 2. Editorial Médica Panamericana, 2000.
2. Bazzino O, Díaz R, Tajer C y col. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina. *ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. Am Heart J* 1999; 137: 322-331.
3. Charask A, Mauro V, Tajer C. Tratamiento de la angina inestable. En: Doval H, Tajer C. *Cardiología basada en la evidencia (en prensa)*.
4. Theroux P, Ouimet H, McCans J y col. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
5. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E y col, 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: 447-452.
6. Antman EM, Cohen M, Radley D y col. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave infarction. *TIMI IIB-ESSENCE Meta-Analysis. Circulation* 1999; 100: 1602-1608.
7. Thadani U, Opie LH. Nitrates for unstable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 719-726.
8. Hill JA, Fedman RL, Pepine CJ y col. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1982; 49: 431-438.
9. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-2263.
10. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J y col. Effect of diltiazem in patients with variant angina: A randomized double-blind trial. *Am Heart J* 1981; 101: 719-725.
11. Anderson V, Cannon C, Stone P y col. One year results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III-B clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-1650.
12. Boersma E, Akkerhuis M, Théroux P y col. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non ST elevation acute coronary syndromes. Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-2048.
13. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
14. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
15. Yusuf S, Flather M, Pogue J y col. OASIS registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352: 507-514.
16. Boden W, O'Rourke R, Crawford M y col. VANQWISH. Veterans affairs non-Q wave infarction strategies in hospital. Outcomes in patients with acute non-Q wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
17. Anderson V, Cannon C, Stone P y col. One year results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III-B clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-1650.
18. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease (FRISC II) investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
19. Gagliardi J. Tratamiento de la angina crónica estable. En: Doval H, Tajer C. *Cardiología basada en la evidencia (en prensa)*.
20. Ellis SG, Mooney M, George B y col. Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group. *Circulation* 1992; 86: 1400-1406.
21. Pitt B, Waters D, Brown WV y col. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. AVERT Study. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.