

## Puesta al día: Síndromes coronarios agudos (II)

# Tratamiento invasivo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: ¿cateterismo cardiaco/revascularización en todos los casos?



Eva Swahn\* y Joakim Alfredsson

Faculty of Health Sciences, Linköping University Hospital, Linköping, Suecia

Historia del artículo:

On-line el 31 de enero de 2014

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST  
Tratamiento invasivo  
Estratificación del riesgo

### RESUMEN

Los pacientes hospitalizados con signos y síntomas de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST presentan perfiles de riesgo diferentes y requieren un enfoque individualizado que tenga en cuenta no solamente la edad y el sexo, sino también las comorbilidades como diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, revascularización más temprana, etc. Según la medicina basada en la evidencia y tal como se documenta en las guías, actualmente hay evidencia que respalda el uso temprano de cateterismo y, si es factible, la revascularización para los pacientes de alto riesgo, sobre todo varones. No obstante, dada la falta de evidencia clara, hay incertidumbre respecto a la conveniencia de tratar a las mujeres de la misma forma. Las mujeres suelen ser de más edad y con más comorbilidades, son más frágiles, por lo que la revascularización debe indicarse con más precaución. No hay evidencia de que el cateterismo como tal sea peor para las mujeres que para los varones; sin embargo, se podría considerar un abordaje menos invasivo, como la angiografía por tomografía computarizada, como primer método diagnóstico tanto para varones como para mujeres de riesgo bajo.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Invasive Treatment of Non–ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Cardiac Catheterization/Revascularization for All?

### ABSTRACT

Patients admitted to hospital with symptoms and signs of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes have different risk profiles and are in need of an individualized approach that takes into consideration not only age and sex but also comorbidities such as diabetes, renal failure, hypertension, heart failure, peripheral artery disease, earlier revascularization, etc. According to evidence-based medicine and as documented in current guidelines, there is currently evidence for early catheterization and, if feasible, revascularization in high-risk patients, especially in men. Nevertheless, because of a lack of definitive evidence, there is uncertainty about treating women in the same way. Because women are usually older and have more comorbidities, they are frailer and revascularization should be indicated with greater caution. There is no evidence that catheterization as such is worse for women than for men; however, for both men and women with low risk, a less invasive approach, such as coronary computed tomography angiography, could be considered as a first diagnostic tool.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Non–ST-segment elevation acute coronary syndrome  
Invasive treatment  
Risk stratification

Sección patrocinada por AstraZeneca

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST no está ya en discusión, puesto que la intervención coronaria percutánea primaria ha pasado a ser el tratamiento de elección. En cambio, el infarto agudo de miocardio sin elevación del

segmento ST y la angina de pecho inestable, a menudo denominado síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), continúa generando controversia respecto a si se debe diagnosticar y tratar de manera invasiva, y cuándo y cómo hacerlo. En consecuencia, esta revisión aborda únicamente esta cuestión.

El riesgo de aparición de nuevos eventos isquémicos varía enormemente como consecuencia de la heterogeneidad de la población con SCASEST. Así pues, la estratificación inicial del riesgo es obligada en el tratamiento de estos pacientes.

El reto clínico está actualmente en identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos isquémicos y establecer un equilibrio entre este riesgo y el riesgo inmediato de complicaciones con el tratamiento invasivo. La estratificación del riesgo tiene como objetivo optimizar el tratamiento del paciente antes, durante y

\* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, University Hospital, SE58185 Linköping, Suecia.

Correo electrónico: [Eva.swahn@lio.se](mailto:Eva.swahn@lio.se) (E. Swahn).

## Abreviaturas

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria  
 IM: infarto de miocardio  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

después de la intervención invasiva. Esto podría incluir la individualización del tratamiento farmacológico para minimizar las complicaciones hemorrágicas, renales y de otro tipo<sup>1</sup>.

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La estratificación del riesgo se basa a menudo en las alteraciones del electrocardiograma<sup>2–4</sup> y en la elevación de los marcadores de necrosis miocárdica. Entre ellos, las troponinas son actualmente la opción de elección establecida para predecir la muerte y el infarto de miocardio (IM), así como el efecto beneficioso de una estrategia invasiva<sup>5,6</sup>.

La estratificación del riesgo depende no solo del electrocardiograma y los biomarcadores, sino también de la comorbilidad del paciente y otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se han elaborado diversas puntuaciones de los factores de riesgo, como las del GRACE (*Global Registry of Acute Cardiac Events*), el TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) y el FRISC (*Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease*). En un estudio bastante pequeño, se demostró que la puntuación TIMI predecía correctamente muerte, IM o revascularización a los 30 días tanto en varones como en mujeres<sup>7</sup>. No se sabe si las puntuaciones GRACE y FRISC obtienen igual rendimiento en varones y mujeres.

## REVASCULARIZACIÓN

### ¿Por qué y cuándo?

La revascularización en poblaciones con SCASEST se realiza para aliviar los síntomas, aumentar la calidad de vida, reducir la incidencia de reinfartos y posiblemente prolongar la vida, y es una recomendación de clase I en la guía sobre SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología, al menos para los pacientes con características de riesgo medio o alto<sup>1</sup>.

Por lo que respecta a la mayoría de los pacientes con SCASEST, que no requieren revascularización urgente, durante la década de los noventa hubo un intenso debate respecto a si un abordaje invasivo, con angiografía coronaria sistemática (seguida de revascularización si es factible), es superior a un enfoque más conservador, con estabilización farmacológica y angiografía coronaria tan solo si el paciente presenta signos o síntomas de isquemia (espontáneos o durante una prueba de estrés). Estas dos estrategias de tratamiento se han comparado en diversos ensayos aleatorizados. La mayoría de ellos<sup>8–12</sup>, aunque no todos<sup>1,13,14</sup>, han sido favorables a una estrategia invasiva aplicada sistemáticamente. Un metanálisis de siete de los primeros ensayos mostró una reducción de la tasa de IM, angina grave y rehospitalización al final del periodo de seguimiento de 17 meses con el empleo sistemático, en vez de electivo, del tratamiento invasivo<sup>15</sup>. El beneficio a largo plazo se asociaba al comienzo, durante la hospitalización inicial, con un riesgo significativamente superior de muerte o IM en el grupo de estrategia invasiva sistemática. Muchos de los ensayos incluidos en ese metanálisis no reflejan las estrategias de tratamiento actuales, y el uso de *stents* e inhibidores de la

glucoproteína IIb/IIIa fue bajo. El ensayo ICTUS ha puesto en duda el paradigma actual, pues observó ausencia de diferencias entre una estrategia invasiva sistemática y una más selectiva por lo que respecta a la variable de valoración combinada de muerte, IM o rehospitalización por angina de pecho en el plazo de 1 año<sup>16</sup>. Se observó una pequeña diferencia entre los dos grupos en la tasa de revascularización, así como un uso regular de tienopiridinas y una frecuencia muy superior de cateterismo coronario en el grupo de estrategia selectiva del ensayo ICTUS, y ello puede explicar, el menos en parte, la diferencia de resultados entre el ICTUS y los ensayos previos.

Así pues, hay consenso respecto a que el cateterismo temprano y, si es factible, la revascularización constituyen la estrategia de tratamiento preferida para un subgrupo de pacientes con SCASEST y signos isquémicos persistentes.

### ¿A quién?

No hay duda alguna de que una estrategia invasiva sistemática está indicada para los varones con SCASEST, tal como se ha demostrado claramente en los ensayos FRISC II, RITA 3 y TACTICS-TIMI 18<sup>17–19</sup>. Un metanálisis de O'Donoghue et al<sup>20</sup> publicado en 2008, que incluyó ocho ensayos (3.075 mujeres y 7.075 varones), mostró ausencia de diferencias significativas en los resultados clínicos entre la estrategia invasiva sistemática y la más selectiva, por lo que respecta a la variable de muerte/IM de varones o mujeres. Los mismos resultados se observaron en un metanálisis presentado junto con los datos del subestudio de mujeres del OASIS 5 en el que se incluyó únicamente a mujeres, pero no alcanzó el número de pacientes necesario para poder extraer conclusiones firmes<sup>21</sup>.

Así pues, hasta la fecha no se dispone de evidencia clara que vaya en contra de tratar por igual a mujeres y varones por lo que respecta al uso de una técnica invasiva en el SCASEST, a pesar de que haya una tendencia a que se produzca daño y no beneficio en las mujeres. Naturalmente, esto podría deberse a falta de potencia estadística.

### ¿A quién se debe practicar antes la angiografía?

En la guía sobre la revascularización miocárdica de 2010<sup>22</sup>, se aborda cuál es el momento oportuno de realizar la angiografía y la intervención, tal como se resume en la tabla 11 de ese documento. La isquemia persistente o recurrente, los cambios dinámicos del segmento ST espontáneos, la depresión profunda del ST en las derivaciones anteriores, la isquemia transmural posterior persistente, la inestabilidad hemodinámica y las arritmias ventriculares mayores son indicaciones para realizar una angiografía coronaria urgente inmediata. Además, en los pacientes de alto riesgo con una puntuación de riesgo GRACE > 140, la angiografía debe realizarse en las primeras 24 h si es posible.

### Tipo de revascularización

En los inicios de la intervención coronaria percutánea, los datos de registros y ensayos aleatorizados indicaban que había diferencias entre los sexos en varios aspectos. Las mujeres eran de más edad y era más probable que presentaran hipertensión, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca. También era más probable que se las remitiera a cateterismo en situación aguda<sup>23,24</sup>. La mayor parte de estos estudios iniciales indicó un aumento del riesgo por complicaciones, como la muerte intrahospitalaria, en las mujeres tras la intervención coronaria percutánea. Será preciso evaluar si esto es cierto con el tratamiento farmacológico que se utiliza hoy, sobre todo en el contexto de un SCASEST<sup>25,26</sup>.

Sin embargo, los varones tienen una evolución clínica a largo plazo similar a la de las mujeres pese a que estas tienen más edad y morbilidades<sup>27–29</sup>.

Con la cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG), las mujeres presentaban en los estudios iniciales una mortalidad inmediata superior a la de los varones. Sin embargo, tras introducir un ajuste respecto a las diferencias en factores de riesgo basales, las tasas de mortalidad de las mujeres, a menudo<sup>30,31</sup> pero no siempre<sup>32</sup>, han sido similares a las de los varones. En los tres estudios recientes que han evaluado las diferencias entre los sexos en la CABG el sexo femenino se asocia a un aumento del riesgo de muerte tras la CABG, incluso después de aplicar análisis multivariantes y de puntuación de propensión<sup>33–35</sup>. Dado que todos estos estudios se basan en datos observacionales y todas las intervenciones de CABG consecutivas realizadas, no es posible extraer conclusiones respecto al SCASEST solamente. En uno de los estudios<sup>33</sup>, el 51% de los varones y el 57% de las mujeres tenían angina inestable, mientras que en otro estudio<sup>34</sup>, se intervino con CABG de urgencia o de extrema urgencia al 62 y el 68%.

En un informe del ensayo BARI, en cuya asignación aleatoria se incluyó a pacientes con enfermedad multivascular para tratarlos con CABG o intervención coronaria percutánea, se puso de manifiesto que las mujeres tenían un riesgo de muerte significativamente menor, pero no del objetivo combinado de muerte más IM, en comparación con los varones<sup>36</sup>. Este resultado se obtuvo en un análisis de un subestudio *post-hoc* con un 27% de mujeres, igual que ocurrió en el análisis según el sexo del estudio FRISC II, en el que las mujeres a las que se practicó una intervención de CABG sufrieron una mortalidad intrahospitalaria 4 veces superior que los varones tratados con CABG<sup>37</sup>.

A la vista de estos datos, continúa abierto el debate sobre las posibles diferencias por sexo en cuanto a los resultados asociados a la CABG.

## CONCLUSIONES

Hoy en día el tratamiento de elección para el SCASEST es la angiografía coronaria y, si es factible, la revascularización, preferiblemente mediante intervención coronaria percutánea. El momento de realizar la angiografía depende del riesgo del paciente. Hay cierta incertidumbre respecto a si esto es del todo cierto para las mujeres, puesto que los datos de análisis de subgrupos, con una potencia estadística insuficiente, divergen. Sin embargo, mientras la evidencia existente no baste para actuar de otro modo, se debe tratar de igual modo a mujeres y varones. El reto clínico está en identificar a los pacientes individuales, con independencia del sexo, que están en mayor riesgo de sufrir eventos isquémicos y comparar ese riesgo con el riesgo inmediato de complicaciones. Es de la máxima importancia tener en cuenta la insuficiencia renal (más común en las mujeres), el riesgo hemorrágico (más común en las mujeres), la diabetes mellitus y la fragilidad, antes de decidir qué tratamiento farmacológico y de intervención es más apropiado para un paciente concreto. También es importante mejorar el pronóstico tras la intervención aconsejando al paciente respecto a cambios de estilo de vida y un tratamiento farmacológico adecuadamente individualizado de los factores de riesgo conocidos.

Por último, en el futuro, serán necesarios nuevos estudios con una potencia estadística adecuada para dar respuesta a las muchas preguntas existentes respecto a la revascularización de las mujeres y los ancianos de ambos sexos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598–660.
- Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schachtman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia J Am Coll Cardiol*. 1997;30:133–40.
- Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:905–15.
- Savonitto S, Cohen MG, Politi A, Hudson MP, Kong DF, Huang Y, et al. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2005;26:2106–13.
- Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:478–85.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286:2405–12.
- Karounos M, Chang AM, Robey JL, Sease KL, Shofer FS, Follansbee C, et al. TIMI risk score: does it work equally well in both males and females? *Emerg Med J*. 2007;24:471–4.
- Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1641–50.
- Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009;158:688–94.
- Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:3124–9.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99:1165–72.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29:932–40.
- Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG. Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2002;23:620–6.
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908–17.
- De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095–104.
- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRAGmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999;354:708–15.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) –Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879–87.
- Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina Lancet*. 2002;360:743–51.
- O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, De Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.
- Swahn E, Alfredsson J, Afzal R, Budaj A, Chrolavicius S, Fox K, et al. Early invasive compared with a selective invasive strategy in women with non-ST-elevation

- acute coronary syndromes: a substudy of the OASIS 5 trial and a meta-analysis of previous randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33:51–60.
22. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31:2501–55.
  23. Berg J, Bjorck L, Dudas K, Lappas G, Rosengren A. Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men. *Gend Med.* 2009;6:454–62.
  24. Cunningham MA, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Rouan GW, Weisberg MC, et al. The effect of gender on the probability of myocardial infarction among emergency department patients with acute chest pain: a report from the Multicenter Chest Pain Study Group. *J Gen Intern Med.* 1989;4:392–8.
  25. Bell MR, Holmes Jr DR, Berger PB, Garratt KN, Bailey KR, Gersh BJ. The changing in-hospital mortality of women undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *JAMA.* 1993;269:2091–5.
  26. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, Douglas Jr JS, Liberman HA, Morris DC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:81–90.
  27. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Bollwein H, Neumann FJ, Schomig A. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA.* 2000;284:1799–805.
  28. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, Roger VL, Bell MR, Lennon RJ, et al. Mortality differences between men and women after percutaneous coronary interventions. A 25-year, single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2313–20.
  29. Srinivas VS, Garg S, Negassa A, Bang JY, Monrad ES. Persistent sex difference in hospital outcome following percutaneous coronary intervention: results from the New York State reporting system. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:265–8.
  30. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, Olmstead EM, Coffin LH, Levy DG, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2104–10.
  31. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation.* 2002;105:1176–81.
  32. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou YB, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I323–7.
  33. Alam M, Lee VV, Elayda MA, Shahzad SA, Yang EY, Nambi V, et al. Association of gender with morbidity and mortality after isolated coronary artery bypass grafting. A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:180–4.
  34. Bukkapatnam RN, Yeo KK, Li Z, Amsterdam EA. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program). *Am J Cardiol.* 2010;105:339–42.
  35. Takagi H, Manabe H, Umemoto T. A contemporary meta-analysis of gender differences in mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2010;106:1367.
  36. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98:1279–85.
  37. Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:41–8.