REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director
HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Adjunto
RAÚL BORRACCI
Universidad Austral

Directores Asociados
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires
LUCIANO LUCAS
Hospital Italiano de Buenos Aires
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE
IMECC / Clínica Independencia
JORGE TRAININI
Hospital Presidente Perón
JORGE THIERER
CEMIC

Delegado por la SAC
ADRIÁN CHARASK
Clínica Bazterrica/Clínica Santa Isabel

Vocales
DARIO DI TORO
Hospital Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich
MÓNICA DÍAZ
Hospital Pirovano
MARTÍN DONATO
Universidad de Buenos Aires
ALBERTO FERNÁNDEZ
Sanatorio Modelo de Quilmes
RICARDO LEVIN
Universidad de Vanderbilt / Universidad Abierta Interamericana
JULIO MANUEL LEWKOWICZ
Sanatorio Güemes
JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce
RICARDO SARMIENTO
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

Secretario Científico
ANÍBAL ARIAS
Hospital Italiano de Buenos Aires

Coordinación Editorial
PATRICIA LÓPEZ DOWLING

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)
DI CARLI, MARCELO (EE.UU)
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)
FERRARI, ROBERTO (ITALIA)
FERRARIO, CARLOS (EE.UU)
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
FUSTER, VALENTIN (ESPAÑA)
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
MOSS, ARTHUR (EE.UU)
NANDA, NAVIN (EE.UU)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU)
PALACIOS, IGOR (EE.UU)
PANZA, JULIO (EE.UU)
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
PINSKI, SERGIO (EE.UU)
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
SICOURI, SERGE (EE.UU)
STOLF, NOEDIR (BRASIL)
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente
DR. CARLOS D. TAJER

Vicepresidente 1°
DR. GUILLERMO FÁBREGUES

Vicepresidente 2°
DR. LEONARDO E. ABDO

Secretario
DR. JUAN A. GAGLIARDI

Tesorero
DR. JOSÉ A. G. ÁLVAREZ

Prosecretario
DR. ADRIÁN A. CHARASK

Protesorero
DR. GASTÓN ALBINA

Vocales Titulares
DR. CÉSAR D. BERENSTEIN
DR. SERGIO J. BARATTA
DRA. CARINA E. GENNA
DRA. SANDRA SWIESZKOWSKI

Vocal Suplentes
DR. MATÍAS E. CALANDRELLI
DR. ENRIQUE FAIRMAN
DR. RICARDO A. VILLARREAL
DR. EDUARDO MOREYRA (h)

Presidente Anterior
Dr. JORGE A. BELARDi

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

Revista Argentina de Cardiología
La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.
ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5006334
Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluída en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 82 SUPLEMENTO 1 OCTUBRE 2014

Dirección Científica y Administración
Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas
Administrador Néstor F. Sarría - **Secretaria** Mariela Romano - **Corrección de estilo** Leonor M. Lamas

Producción gráfica y editorial
Estudio Sigma S.R.L.: J. E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: $ 300 - Exterior: 150 dólares

VOL 82 SUPLEMENTO 1
OCTUBRE 2014

Consenso para el manejo de pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Supradesnivel del Segmento ST (Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin elevación del ST)

Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología

Coordinador General: Dr. José Luis Navarro Estrada[MTSAC]

Secretarios
Dr. Iván Constantin
Dr. Nicolás González

Comité de Redacción
Dr. Oscar Bazzino
Dr. Adrián Charask[MTSAC]
Dr. Iván Constantin
Dr. Ernesto Duronto[MTSAC]
Dr. Miguel Ángel González[MTSAC]
Dr. Nicolás González
Dr. Alfredo Hirschson Prado[MTSAC]
Dr. Víctor Mauro[MTSAC]
Dr. Gerardo Nau[MTSAC]
Dr. Diego Pérez de Arenaza[MTSAC]
Dra. Ana Salvati[MTSAC]
Dr. Marcelo Trivi[MTSAC]

Comité Asesor
Dr. Andrés Ahuad Guerrero
Dr. Carlos Álvarez Iorio[MTSAC]
Dra. Olga Baeff
Dr. Carlos Barrero[MTSAC]
Dr. Jorge Belardi[MTSAC]
Dr. Arturo Cagide[MTSAC]
Dr. Marcelo Casey
Dr. Hernán Cohen Arazi[MTSAC]
Dr. Rafael Díaz
Dr. Edmundo Falú
Dr. Juan Fuselli[MTSAC]
Dr. Juan Gagliardi[MTSAC]
Dr. Luis Guzmán
Dr. Ricardo Iglesias[MTSAC]
Dr. Hugo Londero[MTSAC]
Dr. Jorge Lowenstein[MTSAC]
Dr. Eduardo Mele[MTSAC]
Dr. José Navia[MTSAC]
Dr. Ricardo Nauwerk[MTSAC]
Dr. Alejandro Palacios
Dr. Roberto Peidro[MTSAC]
Dr. Néstor Pérez Baliño[MTSAC]
Dr. Antonio Pocoví[MTSAC]
Dr. Eduardo Sampó[MTSAC]
Dr. Omar Santaera[MTSAC]
Dr. Ricardo Sarmiento[MTSAC]
Dr. Miguel Sellanes
Dr. Carlos Tajer[MTSAC]
Dr. Ricardo Villareal[MTSAC]

Abreviaturas utilizadas en el Consenso

AAS	Ácido acetilsalicílico (aspirina)	**CV**	Coeficiente de variación	**IRC**	Insuficiencia renal crónica
ACC	American College of Cardiology	**DTA**	Doble terapia antiplaquetaria	**PCR**	Proteína C reactiva
ACV	Accidente cerebrovascular	**ECG**	Electrocardiograma	**RIN**	Razón internacional normatizada
AHA	American Heart Association	**GP**	Glicoproteína	**SCA**	Síndrome coronario agudo
AI	Angina inestable	**HBPM**	Heparina de bajo peso molecular	**SCACEST**	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
AINE	Antiinflamatorios no esteroides	**HNF**	Heparina no fraccionada	**SCASEST**	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
AIT	Ataque isquémico transitorio	**IAM**	Infarto agudo de miocardio	**SLD**	*Stent* liberador de droga
ATC	Angioplastia transluminal coronaria	**IAMCEST**	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	**SS**	SYNTAX *score*
BNP	Péptido natriurético cerebral	**IAMSEST**	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST	**TCI**	Tronco de la coronaria izquierda
CCG	Cinecoronariografía	**ICC**	Insuficiencia cardíaca congestiva	**Tn**	Troponina
CK-MB	Fracción MB de la creatina quinasa				
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica				

VOL 82 SUPLEMENTO 1
OCTUBRE 2014

Sumario

5 **PREÁMBULO**
5 **ORGANIZACIÓN y PROPÓSITO**
5 **DEFINICIÓN DE ÁREA DE INTERÉS DEL CONSENSO**
6 **FISIOPATOLOGÍA**
6 **CLASIFICACIONES Y NOMENCLATURAS**
6 **NUEVA DEFINICIÓN DE INFARTO EN EL CONTEXTO DE SCASEST**
- Infarto de miocardio espontáneo (IAM tipo I)
- Infarto de miocardio secundario a un desequilibrio isquémico (IAM tipo II)
- Muerte cardíaca debida a infarto de miocardio (IAM tipo III)
- Infarto de miocardio asociado con procedimientos de revascularización (IAM tipos IV y V)

7 **EVALUACIÓN INICIAL**
- EVALUACIÓN CLÍNICA

7 **ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST**
- PUNTAJES Y CLASIFICACIONES DE RIESGO ISQUÉMICO

9 **ETAPA EVOLUTIVA (evaluación de la respuesta al tratamiento médico)**
9 **ETAPA PREALTA**
- RECOMENDACIONES

10 **TROPONINAS EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL ST**
- ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA DE LAS TROPONINAS
- ENSAYOS PARA EL DOSAJE DE TROPONINA
- TROPONINAS DE ALTA SENSIBILIDAD
- MECANISMOS DE ELEVACIÓN DE LA TROPONINA
  - Fisiopatología
  - Elevaciones de troponina isquémicas
  - Elevaciones de troponina no isquémicas
  - Elevaciones de troponina agudas ***versus*** crónicas
- TROPONINA EN EL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LOS SCASEST
- RECOMENDACIONES

14 **TRATAMIENTO DEL SCASEST**
- TRATAMIENTO ANTIISQUÉMICO
  - Nitratos
  - Betabloqueantes
  - Antagonistas cálcicos
  - Oxígeno
  - Analgesia
  - Balón de contrapulsación aórtico
- RECOMENDACIONES
- TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO
- TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE
  - Heparina no fraccionada
  - Heparinas de bajo peso molecular
  - Fondaparinux
  - Bivalirudina
  - Otamixabán
- PREVENCIÓN SECUNDARIA
  - Apixabán
  - Rivaroxabán
  - Dabigatrán
- RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ASOCIADO CON ESTRATEGIA INVASIVA
- RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ASOCIADO CON ESTRATEGIA CONSERVADORA
- RECOMENDACIONES SOBRE ANTICOAGULACIÓN EN PREVENCIÓN SECUNDARIA
- ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ORALES E INTRAVENOSOS
  - Aspirina
    - Dosis altas *versus* bajas de aspirina ante la indicación de angioplastia en el infarto
  - Inhibidores del receptor P2Y12
  - Clopidogrel

Prasugrel
Pretratamiento con prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Tratamiento con prasugrel en pacientes con SCASEST y tratamiento conservador
Ticagrelor
Cuál inhibidor P2Y12 se debe elegir
Precocidad en la administración
Interrupción y adherencia
Cangrelor
Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa
Derivados a angioplastia precoz
Troponina elevada
Primeras horas de evolución y previo a la angioplastia
RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE ANTIAGREGANTES ORALES
RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE ANTIAGREGANTES INTRAVENOSOS

26 **RIESGO HEMORRÁGICO**
PREVENCIÓN DEL SANGRADO
MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS
IMPACTO DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA
RECOMENDACIONES

28 **ESTRATEGIA INICIAL INVASIVA *VERSUS* CONSERVADORA**
RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIA INVASIVA. INDICACIÓN DE CORONARIOGRAFÍA INMEDIATA
RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIA INVASIVA NO INMEDIATA
RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIA CONSERVADORA

30 **SELECCIÓN DE ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN**
ANGIOPLASTIA CORONARIA ***VERSUS*** CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA
RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN

31 **SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN SUPRADESNIVEL DEL SEGMENTO ST. SITUACIONES ESPECIALES**
MANEJO DE PACIENTES CON INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN ORAL
MANEJO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN
MANEJO AL ALTA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO
RECOMENDACIONES GENERALES
RECOMENDACIONES
PACIENTES AÑOSOS
Recomendaciones
MUJERES
Recomendaciones
DIABETES
Recomendaciones
RECOMENDACIONES AL ALTA

37 **CALIDAD DE ATENCIÓN EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**

37 **BIBLIOGRAFÍA**

PREÁMBULO

Las guías fueron creadas con el propósito de analizar los datos disponibles en la bibliografía y volcarlos de una manera práctica para que el médico asistencial pueda llevar a cabo los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles que le permitan un manejo más eficaz de determinadas enfermedades y síndromes.

Desde la aparición de los primeros consensos y guías en los Estados Unidos en los años ochenta, se comprendió la necesidad de generar documentos similares en el ámbito local. La razón de esto no fue duplicar información sino, por el contrario, usando las mismas evidencias, generar recomendaciones adaptadas a nuestro medio.

De todas maneras, las guías propuestas desde la Sociedad Argentina de Cardiología intentan hacer recomendaciones utilizando la máxima tecnología y complejidad posible en el país conociendo que esta puede no estar disponible de una manera generalizada.

Creemos que es necesario proveer un estándar óptimo de cuidados, generando así un objetivo de mejora en todos aquellos ámbitos públicos y privados que no alcancen dicho nivel.

Somos conscientes de que nuestras recomendaciones alcanzarán ensayos bioquímicos, tecnología y fármacos que pueden no estar disponibles en muchos centros asistenciales, pero que no por ello dejan de ser el estándar óptimo para el tratamiento de nuestros pacientes.

Como en todas las guías, nuestros expertos han realizado una revisión de la bibliografía mundial y sus datos, pero también han evaluado la información epidemiológica y las encuestas de procedimientos locales, en general procedentes de publicaciones de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Los datos recopilados fueron enriquecidos por la experiencia de cada miembro, la de sus centros de referencia y de la corriente de pensamiento de la que provienen, las cuales fueron cuidadosamente representadas.

Para no realizar esfuerzos innecesarios, la presente guía da por sentada la información volcada en documentos previos y se enfoca en nuevos datos trascendentes y, sobre todo, en aquellos que generan modificaciones de conducta (especialmente nuevos ensayos bioquímicos, imágenes y fármacos).

Con el objeto de ser homogéneos con publicaciones previas de guías argentinas y extranjeras utilizaremos los métodos basados en la evidencia ya popularizados en las previas *task forces*.

La CLASE DE RECOMENDACIÓN es una estimación del tamaño del efecto del tratamiento, en la que se considera a riesgo/beneficio así como la evidencia y/o acuerdo que un procedimiento dado es o no efectivo y/o peligroso. Se clasifica en I, IIa, IIb y III.

El NIVEL DE EVIDENCIA es una estimación de la certidumbre y precisión del efecto del tratamiento. El peso del nivel de evidencia se clasifica en A, B o C de acuerdo con definiciones específicas.

La aplicación de estas recomendaciones y su nivel de evidencia ya se ha publicado previamente.

Por último, los autores de estas guías son conscientes de que la decisión clínica final depende del juicio individual del médico frente a las circunstancias particulares de cada paciente.

ORGANIZACIÓN Y PROPÓSITO

El documento está elaborado por un Comité de Redacción compuesto por 12 miembros y está revisado por un Comité Asesor de 29 miembros de la Sociedad Argentina de Cardiología distribuidos en todo el país y el exterior.

Del mismo modo, el documento revisado está aprobado por el Área de Consensos de la Sociedad y su presentación acordada con el Comité Científico del Congreso SAC. La publicación ha sido aprobada por el Área de Consensos y el Comité Editor de la *Revista Argentina de Cardiología*.

El síndrome coronario agudo es causa de hospitalización con amenaza de vida en una cantidad muy importante de pacientes, muchos de los cuales serán vistos por médicos generalistas y emergentólogos antes de ser evaluados por médicos cardiólogos.

Estas guías están destinadas al uso práctico de todos esos médicos y diferentes niveles de complejidades de instituciones, siendo su aplicación deseable para el mejor resultado en el manejo de los pacientes.

DEFINICIÓN DE ÁREA DE INTERÉS DEL CONSENSO

Síndrome coronario agudo (SCA) es un término que se refiere a un grupo de síntomas y signos compatibles con isquemia miocárdica aguda. El SCA engloba al infarto agudo de miocardio (IAM) con y sin supradesnivel de segmento ST, con y sin onda Q y a la angina inestable (AI).

El IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) es hoy una identidad fisiopatológica clara y tiene estrategias de tratamiento consolidadas.

Los pacientes que no tienen elevación persistente del segmento ST y presentan clínica de SCA, es decir, las AI y los infartos sin elevación del ST (IAMSEST) se han agrupado bajo diferentes denominaciones y actualmente se definen como “síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST” (SCASEST).

Dentro de los SCASEST, la AI y el IAMSEST se consideran condiciones muy relacionadas, con patogénesis y presentación clínica similar, pero que difieren en gravedad y pronóstico. Esta diferencia depende de si la magnitud de la isquemia es suficientemente grave como para causar lesión miocárdica con elevación de marcadores bioquímicos. El aumento progresivo de la sensibilidad de los marcadores miocárdicos ha hecho que la proporción de pacientes con AI sea cada vez más pequeña, llegándose a cuestionar la existencia de esta entidad.

Los SCASEST son por lo general, aunque no siempre, causados por enfermedad aterosclerótica coronaria y están asociados con un aumento del riesgo de IAMCEST y muerte.

Los estudios anatómicos demuestran que el SCASEST se debe a disrupción o erosión de una placa aterosclerótica con la consecuente cascada de procesos que llevan a la reducción aguda del flujo por la generación de un trombo intraluminal.

En los últimos años, todas las investigaciones prospectivas se han encarado hacia pacientes definidos por los criterios anteriores, de tal manera que la evidencia sobre utilidad terapéutica es aplicable al grupo en general, aun reconociendo algunas diferencias. A los fines del Consenso hemos conservado este enfoque, ya que es el universalmente aceptado y sobre el cual se confeccionan todas las guías, tanto las norteamericanas como las europeas.

FISIOPATOLOGÍA

El SCA es causado por un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico.

Lo más común es una reducción del flujo coronario debido a un estrechamiento arterial producido por un trombo intracoronario que se desarrolla sobre una placa aterosclerótica fisurada o erosionada. El trombo suele ser no oclusivo, a diferencia del IAMCEST, en el cual ocupa toda la luz de la arteria. Sin embargo, también puede haber SCASEST con trombo oclusivo cuando la circulación colateral está bien desarrollada. El trombo genera microembolias que son responsables de necrosis miocárdica focal con liberación de biomarcadores.

Lo que lleva a la disrupción de la placa es la inflamación de la pared arterial asociada con fenómenos físicos, anatómicos e hidrodinámicos. La placa inflamada se expande y las metaloproteinasas causan adelgazamiento de la cápsula fibrosa (placa vulnerable), aumentando la probabilidad de rotura y/o erosión. Este fenómeno expone a la circulación al factor tisular y las proteínas citosólicas, lo que genera el inicio de la cascada de la coagulación y la migración, activación y agregación plaquetaria, culminando con la formación del trombo ("blanco" o plaquetario) con suboclusión de la luz arterial.

Otras formas mucho menos frecuentes de provocar reducción de la luz con disminución crítica del flujo son el espasmo focal de un segmento de arteria epicárdica (angina de Prinzmetal) y el espasmo microvascular difuso causado por la disfunción endotelial (p. ej., el SCA causado por cocaína y otras formas de causas menos claras de disfunción microvascular).

Un tercer mecanismo de SCASEST es cuando una placa "crónica" (sin trombo ni espasmo) alcanza niveles críticos de obstrucción y el paciente progresa de la angina crónica de esfuerzo a la angina de reposo.

Una cuarta causa, aunque infrecuente, es el fenómeno de disección coronaria espontánea.

El quinto y último mecanismo isquémico no se debe a reducción de flujo, sino a aumento de demanda de oxígeno miocárdico, habitualmente asociado con una lesión fija subyacente. Una de sus causas más frecuentes es la anemia (disminución del contenido arterial de oxígeno), seguido por todas las situaciones que generan taquicardia (fiebre, arritmia, tirotoxicosis, etc.) y/o hipotensión arterial.

CLASIFICACIONES Y NOMENCLATURAS

En este Consenso hemos adoptado una forma simplificada de clasificación que creemos que tiene una aplicación universal.

En la práctica clínica han caído en desuso las clasificaciones de Bertolasi y de Braunwald, así como el empleo de nomenclaturas complejas que diferenciaban según antecedentes, actividad del cuadro, gravedad clínica y respuesta al tratamiento.

En nuestros días, el tipo de práctica de diagnóstico y tratamiento ha tornado obsoletos aquellos conceptos.

Siguiendo a las guías del American College of Cardiology y la American Heart Association (AHA/ACC), el SCASEST tiene tres presentaciones principales:

1. Angina de reposo (la angina comienza con el paciente en reposo).
2. Angina grave de reciente comienzo (menos de dos meses).
3. Angina *in crescendo* (angina que aumenta en intensidad, duración y/o frecuencia).

Los criterios de gravedad basados en la duración e intensidad y la relación con el esfuerzo que propone la clasificación canadiense son los más aceptados:

- Clase I: La actividad ordinaria no causa angina.
- Clase II: Leve limitación de la actividad ordinaria.
- Clase III: Marcadas limitaciones de la actividad física ordinaria.
- Clase IV: Incapacidad de llevar a cabo ninguna actividad física sin dolor. Síntomas presentes en reposo.

NUEVA DEFINICIÓN DE INFARTO EN EL CONTEXTO DE SCASEST

Para la implementación de un tratamiento inmediato como la terapia de reperfusión se define como IAMCEST a aquel paciente que, además de síntomas sugestivos de isquemia, presenta supradesnivel del ST persistente en dos derivaciones contiguas. Los pacientes que no tienen este hallazgo son catalogados como SCASEST. Muchos pacientes con IAM desarrollarán onda Q (IAM Q), mientras que otros no lo harán (IAM no Q). Los pacientes sin elevación de marcadores serán definidos como AI y los que tengan elevación de marcadores se denominarán IAMSEST. Estos dos últimos configuran los SCASEST.

Según la tercera versión de la definición universal de infarto, estos se pueden clasificar en distintos tipos, basados en diferencias fisiopatológicas, clínicas y pronósticas, generando diferentes estrategias terapéuticas.

Los tipos de infarto según esta clasificación son los siguientes:

INFARTO DE MIOCARDIO ESPONTÁNEO (IAM TIPO I)

Es el que se produce debido a accidente de placa (fisura, erosión, rotura) con la consecuente producción de un trombo intraluminal que estrecha la luz y reduce el flujo. El trombo es mayormente plaquetario, oclusivo o suboclusivo y puede producir embolización distal con focos de mionecrosis. La placa subyacente puede ser estenótica o no.

INFARTO DE MIOCARDIO SECUNDARIO A UN DESEQUILIBRIO ISQUÉMICO (IAM TIPO II)

Una condición diferente de la enfermedad coronaria produce un desequilibrio entre oferta y la demanda de oxígeno miocárdico. Es común en pacientes con aumento de frecuencia cardíaca debido a anemia, fiebre, tirotoxicosis, cirugía mayor no cardíaca, *shock* de otras causas, etc. También por efectos tóxicos de exceso de catecolaminas circulantes.

El vasoespasmo también puede ser causa de este tipo de infarto de miocardio.

MUERTE CARDÍACA DEBIDA A INFARTO DE MIOCARDIO (IAM TIPO III)

Los pacientes con muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia acompañados de cambios eléctricos sugestivos de isquemia o un nuevo bloqueo de rama izquierda, sin marcadores bioquímicos disponibles, deben ser catalogados como infarto mortal.

INFARTO DE MIOCARDIO ASOCIADO CON PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN (IAM TIPOS IV Y V)

Los marcadores bioquímicos que indican IAM pueden elevarse luego de una angioplastia transluminal coronaria (ATC) o después de una cirugía de revascularización miocárdica (CRM). Aún no se encuentra bien definido el umbral por encima del cual la elevación de biomarcadores luego de un procedimiento no complicado empeora el pronóstico.

Lo más aceptado es valor basal × 3 en angioplastia y × 5 en cirugía de revascularización.

EVALUACIÓN INICIAL

EVALUACIÓN CLÍNICA

Todos los pacientes con sospecha de SCA deben ser evaluados en un Departamento de Emergencia institucional y la realización de un electrocardiograma (ECG) inmediato es obligatorio.

Estas recomendaciones se deben a que estos pacientes pueden requerir intervenciones de altos grados de complejidad, como fibrinolíticos, cateterismo, etc.

Cuando los síntomas no han remitido por 20 minutos debe considerarse la posibilidad de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) que requiere activar estrategias de revascularización tan pronto como sea a posible.

Los pacientes con inestabilidad hemodinámica y presíncope o síncope requieren alta complejidad inmediata.

La evaluación inicial nos debe contestar dos preguntas:

1. ¿Cuál es la probabilidad de que los síntomas y los signos se deban a un SCA? (DIAGNÓSTICO).
2. ¿Cuál es la posibilidad de que ocurra un evento adverso en el corto tiempo? [muerte, IAM, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), isquemia recurrente, arritmia, etc.] (PRONÓSTICO o estratificación del riesgo).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Los SCASEST abarcan un grupo heterogéneo de pacientes que comparten un sustrato fisiopatológico similar con diferente gravedad y pronóstico, esto es, la posibilidad de progresión a infarto y/o muerte. Se ha demostrado que la erosión o rotura de una placa aterosclerótica con diferentes grados de trombosis (oclusión parcial o total de las arterias coronarias) y embolización distal da por resultado la disminución parcial o total de la perfusión miocárdica, constituyendo el principal mecanismo fisiopatológico. Las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes son el desarrollo de IAM, el aumento de su extensión (en caso de los IAM no Q), la aparición de arritmias ventriculares y las complicaciones asociadas con los procedimientos de revascularización. Lo más frecuente es que estos eventos se presenten en los primeros 7 días desde el ingreso, en especial dentro de las primeras 72 horas.

Una estratificación adecuada del riesgo al ingreso es el pilar fundamental para decidir la estrategia de tratamiento más apropiada (invasiva o conservadora), pudiendo modificar la evolución y el pronóstico. (1-8)

Con este objetivo, en las últimas dos décadas se han desarrollado y validado puntajes de riesgo al ingreso que permiten identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un tratamiento más agresivo.

La estratificación del riesgo isquémico podría dividirse en tres etapas sucesivas en el tiempo:

- Ingreso: se basa en datos clínicos, antecedentes, exploración física, hallazgos electrocardiográficos y marcadores de necrosis miocárdica.
- Intrahospitalaria o evolutiva: consiste en la evaluación de la respuesta al tratamiento médico (recurrencia isquémica).
- Prealta: su objetivo es identificar entre los pacientes en los que se ha decidido estrategia conservadora, a través de una prueba evocadora, a aquellos con isquemia de riesgo alto que podrían desarrollar eventos luego del alta.

PUNTAJES Y CLASIFICACIONES DE RIESGO ISQUÉMICO

Los diferentes puntajes o clasificaciones publicados y validados extensamente en la bibliografía permiten estimar cuantitativamente la probabilidad de desarrollo de complicaciones isquémicas (1-9) (IAM y/o muerte). El nivel de riesgo de hemorragia que impacta sobre el riesgo de complicaciones graves se discute más adelante.

Existen múltiples puntajes de riesgo para evaluar el riesgo isquémico; los más utilizados y validados a nivel nacional e internacional son TIMI, (1) GRACE (3) y la estratificación AHA/ACC. (5) Difieren en cuanto a la población evaluada, su capacidad de discriminación y sus limitaciones. La edad avanzada, los cambios electrocardiográficos y los marcadores cardíacos son componentes comunes a los tres puntajes; la clasificación de la AHA/ACC (Tabla 1) y el puntaje GRACE (Tablas 2 y 3) incluyen variables hemodinámicas al ingreso (p. ej., insuficiencia cardíaca), y solo el GRACE tiene en cuenta la función renal. La clasificación AHA/ACC jerarquiza la forma de presentación clínica de la angina al ingreso.

El puntaje GRACE es uno de los que mejor poder discriminativo posee (área ROC 0,80). (3) Esto se basa en que se trata de una población no seleccionada de mayor riesgo, se desarrolló en más de 100.000 pacientes y, a diferencia de otros puntajes, incluye variables de presentación clínica y de función renal.

En la mayoría de los estudios, el poder discriminativo del TIMI (Tablas 4 y 5) es relativamente bueno (área ROC 0,69), (1, 2) aunque menor que el resto de los puntajes. (4, 9) Esto estaría relacionado con el hecho de que la mayoría de la población incorporada fue de riesgo bajo/moderado, incluye solo tres datos clínicos de

Tabla 1. Clasificación de riesgo AHA/ACC

Variable	Riesgo alto (uno o más)	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Historia	Progresión de síntomas anginosos en las últimas 24 horas	Infarto previo, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular, cirugía de revascularización previa. Uso previo de AAS	
Características del dolor	Dolor > 20 min presente al ingreso (dolor "en curso")	Angina de reposo resuelta de > 20 min de duración o que alivia con el reposo o NTG sublingual Angina nocturna Angina CF III-IV nueva o progresiva en las últimas 2 semanas, con duración < 20 min	Aumento de frecuencia, duración o intensidad de angina previa Angina a menor esfuerzo Angina de reciente comienzo (> 2semanas y < 2 meses)
Hallazgos clínicos	Edema pulmonar Soplo mitral nuevo o aumento de uno preexistente Tercer ruido Estertores o aumento de estertores previos Hipotensión, *shock* Edad > 75 años	Edad > 70 años	
ECG	Cambios en segmento ST dinámicos o persistentes (> 0,5 mm) Bloqueo de rama nuevo Taquicardia ventricular sostenida	Alteraciones en la onda T Ondas Q patológicas previas	Normal o con alteraciones inespecíficas
Biomarcadores	Elevados (TnT o TnI > 0,1 ng/ml)*	Ligeramente elevados (TnT o TnI > 0,01 ng/ml y < 0,1 ng/ml)	Negativos

* Estos criterios han variado con el uso de troponinas ultrasensibles (véase más adelante).
Modificada de Anderson y colaboradores. (10) AAS: Ácido acetilsalicílico (aspirina). NTG: Nitroglicerina. CF: Clase funcional. ECG: Electrocardiograma. TnT: Troponina T. TnI: Troponina I.

Tabla 2. Puntaje GRACE. Evaluación del riesgo al ingreso

Edad (años)		Frecuencia cardíaca		Tensión arterial sistólica (mm Hg)		Creatinina (mg/dl)		Killip/Kimball	
Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos
40-49	18	< 70	0	< 80	63	≤ 0,39	2	I	0
50-59	36	70-89	7	80-99	58	0,4-0,79	5	II	21
60-69	55	90-109	13	100-119	47	0,8-1,19	8	III	43
70-79	73	110-149	23	120-139	37	1,2-1,59	11	IV	64
≥ 80	91	150-199	36	140-159	26	1,6-1,99	14		
		≥ 200	46	160-169	11	2-3,99	23		
				≥ 200	0	≥ 4	31		
Paro cardiorrespiratorio al ingreso: 43 puntos									
Elevación de enzimas cardíacas: 15 puntos									
Desviación del segmento ST: 30 puntos									

Modificada de Granger y colaboradores. (3)

Tabla 3. Riesgo de eventos de acuerdo con el puntaje GRACE

Categoría de riesgo	Clasificación de riesgo	Mortalidad intrahospitalaria (%)
Bajo	< 108	< 1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3
Categoría de riesgo	**Clasificación de riesgo**	**Mortalidad a los 6 meses del alta (%)**
Bajo	< 88	< 3
Intermedio	88-118	3-8
Alto	> 118	> 8

Modificada de Eagle y colaboradores (2) y Granger y colaboradores. (3)

gravedad del cuadro de ingreso y se trata de variables dicotómicas. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, el puntaje TIMI es uno de los más utilizados debido a su simpleza.

ETAPA EVOLUTIVA (evaluación de la respuesta al tratamiento médico)

Durante las primeras 72 horas, lapso en el que ocurren la mayoría de los eventos intrahospitalarios, (8) se debe evaluar en los pacientes que no fueron intervenidos (estrategia conservadora) la respuesta al tratamiento. La recurrencia isquémica o refractariedad a pesar de un tratamiento médico completo es el dato clínico de mayor relevancia en esta etapa evolutiva y selecciona un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones graves. (8) Como se discutirá más adelante, este subgrupo de mayor riesgo tiene indicación de cinecoronariografía (CCG) con eventual revascularización de acuerdo con la anatomía. En esta etapa el puntaje GRACE evolutivo (Tabla 6) agrega a las variables de ingreso información sobre los antecedentes (historia de ICC o IAM) y la evolución intrahospitalaria (realización de ATC, elevación de enzimas cardíacas), reestratificando la probabilidad de desarrollo de eventos en el seguimiento a 6 meses. (2)

ETAPA PREALTA

El objetivo de esta etapa es identificar, a través de las pruebas evocadoras de isquemia (ejercicio o farmacológicas), a aquellos pacientes no intervenidos que pueden tener anatomía coronaria de riesgo alto. Las pruebas funcionales dependerán de cada centro, del tipo de pacientes y sus antecedentes.

Las pruebas con más rédito para estratificar el riesgo son las que incluyen imágenes, como el ecocardiograma de estrés, perfusión coronaria, etc. Las respuestas anormales (isquemia a baja carga, disfunción de ventricular izquierda intraesfuerzo, defectos de perfusión extensos, etc.) nos permiten replantear una estrategia invasiva prealta. (7, 11)

Tabla 4. Puntaje TIMI

Variable	Puntos
Edad ≥ 65 años	1
Tres o más factores de riesgo coronario*	1
Enfermedad coronaria conocida (estenosis > 50%)	1
Utilización de aspirina en los últimos 7 días	1
Angina grave (≥ 2 episodios en las últimas 24 horas)	1
Elevación de enzimas cardíacas	1
Desviación en el segmento ST ≥ 0,5 mm	1

Modificada de Antman y colaboradores. (1) * Factores de riesgo coronarios: Antecedentes familiares de enfermedad coronaria, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo activo.

Tabla 5. Riesgo de eventos a los 14 días según el puntaje TIMI

Puntaje	IAM y/o muerte (%)	IAM y/o muerte y/o revascularización (%)
0-1	2,9	4,7
2	2,9	8,3
3	4,7	13,2
4	6,7	19,9
5	11,5	26,2
6-7	19,4	40,9

Modificada de Antman y colaboradores. (1) IAM: Infarto agudo de miocardio.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
La estratificación del riesgo al ingreso de pacientes con sospecha de SCASEST se debe basar en clasificaciones (ACC/AHA) o puntajes (GRACE, TIMI) validados.	I	A
Los pacientes con diagnóstico de SCASEST deben ingresar a una unidad coronaria o a una terapia intensiva con cuidados cardiovasculares.	I	C

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. ACC: American College of Cardiology. AHA: American Heart Association.

TROPONINAS EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL ST

ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA DE LAS TROPONINAS

Las troponinas (Tn) T e I son proteínas estructurales que se expresan exclusivamente en el corazón. Existen como componentes del aparato contráctil del cardiomiocito donde regulan la interacción entre la actina y la miosina. Aproximadamente el 5% al 8% del contenido total de troponina existe libre en el citoplasma.

La vida media de la Tn es de alrededor de 2 horas. Cuando se produce la necrosis de miocardio, no ocurre una reexpresión de los genes capaces de promover la síntesis de proteínas. Por ello, luego de la necrosis miocárdica ocurre una liberación gradual de la Tn estructural contenida en las miofibrillas, que se completa en un plazo de 4 a 10 días. La liberación de Tn es dependiente del flujo, de modo que cuando la arteria responsable de la necrosis persiste ocluida, la curva es más plana y prolongada que en los casos en los que ocurre reperfusión espontánea o terapéutica.

Por el contrario, una curva de liberación y desaparición rápidas dentro de las 24 horas es consistente con la liberación del contenido citosólico de Tn y se ha propuesto como probablemente asociado con daño miocárdico reversible.

ENSAYOS PARA EL DOSAJE DE TROPONINA

La terminología empleada en la bibliografía para describir las técnicas de medición de Tn es algo confusa para aquellos no familiarizados con las prácticas de laboratorio. (12)

Hay tres parámetros mencionados con frecuencia y que conviene conocer porque se encuentran citados en la definición universal del IAM. (13) Uno de ellos es el coeficiente de variación (CV). El CV se establece por medio de mediciones repetidas de Tn en muestras con concentración conocida. A concentraciones altas, todos los ensayos tienen CV bajo, pero a concentraciones bajas la variación aumenta y en algún momento llega a ser del 10%. Por debajo de este nivel, la medición se considera poco confiable para uso clínico. Los últimos ensayos desarrollados tienen un CV < 10% a una concentración de 1 ng/L. Con estos ensayos es posible detectar Tn en todos los sujetos considerados sanos, pero el 99% de ellos tienen niveles por debajo de 10 ng/L. Este es el nivel que se denomina percentil 99 y se utiliza como límite de referencia para distinguir valores normales de valores patológicos. Límite de detección es la concentración mínima de Tn que puede medirse. El límite de detección es muy inferior al percentil 99 y a cuando se describen las propiedades de un ensayo determinado.

Al analizar las variaciones en los niveles de Tn deben tenerse en cuenta que existen tanto la variación biológica (cambios de concentración espontáneos o "fisiológicos") como la analítica (cambios de concentración propios del método de medición). Estas variaciones deben analizarse en conjunto y pueden alcanzar niveles del 35% al 85% en diferentes ensayos de laboratorio. En estos casos, variaciones de nivel que ocurran dentro de esa franja no necesariamente representan necrosis miocárdica.

TROPONINAS DE ALTA SENSIBILIDAD

En la definición universal del IAM se exige que el nivel de Tn se mida con un ensayo que tenga un CV del 10% a nivel del percentil 99. (13) Los ensayos utilizados tradicionalmente de Tn tienen un límite de detección de alrededor de 10-50 ng/L, un percentil 99 de 50 a 100 ng/L y un CV del 10% por encima del percentil

Tabla 6. Puntaje GRACE evolutivo

Historia previa		Hallazgos al ingreso		Hallazgos durante la hospitalización	
Edad (años)		**Frecuencia cardíaca**		**Creatinina (mg/dl)**	
Rango	**Puntos**	**Rango**	**Puntos**	**Rango**	**Puntos**
≤ 29	0	< 50	0	≤ 0,39	1
30-39	0	50-69	3	0,4-0,79	3
40-49	18	70-89	9	0,8-1,19	5
50-59	36	90-109	14	1,2-1,59	7
60-69	55	110-149	23	1,6-1,99	9
70-79	73	150-199	35	2-3,99	15
80-89	91	≥ 200	43	≥ 4	20
≥ 90	100				
Historia de ICC: 24 puntos				**Elevación de enzimas cardíacas:** 15 puntos	
Historia de IAM: 12 puntos		**TA sistólica (mm Hg)**		**Sin ATC intrainternación:** 14 puntos	
		Rango	**Puntos**		
		< 80	24		
		80-99	22		
		100-119	18		
		120-139	14		
		140-159	10		
		160-169	4		
		≥ 200	0		
		Desviación del segmento ST: 11 puntos			

Modificada de Eagle y colaboradores. (2) ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. TA: Tensión arterial. IAM: Infarto agudo de miocardio. ATC: Angioplastia transluminal coronaria.

99. En consecuencia, estos métodos son incapaces de cuantificar la concentración sérica de Tn en individuos sanos y no cumplen con los requerimientos expresados en la definición de IAM.

Recientemente se han desarrollado métodos ultrasensibles con límites de detección por debajo de 1 ng/L. Estos métodos son capaces de detectar y cuantificar con precisión el nivel de Tn en la mayoría de los individuos de la población sana, y a la vez permiten identificar casos de daño miocárdico previamente indetectables.

En comparación con los métodos previos, los ensayos de Tn de alta sensibilidad tienen un CV del 10% en el rango de valores que se encuentra por debajo del percentil 99. (14, 15) Gracias a estos nuevos métodos, ahora es posible medir la concentración de Tn de acuerdo con las recomendaciones establecidas en la definición universal del IAM.

La mayor sensibilidad de las nuevas troponinas no debe confundirse con un descenso del punto de corte utilizado para definir anormalidad. En realidad, los ensayos de alta sensibilidad poseen una cantidad de mejoras técnicas que dan por resultado un incremento del área de la curva ROC y, por ende, una mayor sensibilidad y precisión diagnóstica global. En consecuencia, las ventajas de las Tn de alta sensibilidad no pueden obtenerse simplemente reduciendo el punto de corte de un método de medición convencional.

Con esta nueva metodología, una proporción de los pacientes que con los métodos actuales no se identificaban como portadores de un SCA, ahora se clasifican como tales (16) (Figura 1).

Otra ventaja importante de las Tn ultrasensibles reside en su cinética. La curva de liberación de Tn de alta sensibilidad es más rápida que la de los métodos antecesores. Con estos ensayos, la proporción de pacientes con necrosis que puede reconocerse en las primeras horas es significativamente superior a la lograda con ensayos de generaciones previas (16) (Figura 2). Esto constituye una gran ventaja para la toma de decisiones en el área de emergencias al reducir el período de ventana.

MECANISMOS DE ELEVACIÓN DE LA TROPONINA

Fisiopatología

La aparición de Tn en plasma es un signo de daño miocárdico irreversible. Como veremos posteriormente, existe la liberación de Tn sin necrosis aparente. Sin

embargo, este es un hecho poco frecuente asociado con un contexto clínico específico y con una curva de liberación distinta de la del IAM. Por ello aceptamos que la elevación de la concentración de Tn es básicamente una evidencia humoral generada por necrosis de miocitos.

Aunque el hallazgo de Tn elevada refleja necrosis del miocardio, no indica cuál es el mecanismo causante de esa necrosis. Este es un concepto central para la interpretación clínica de las elevaciones de Tn y se relaciona directamente con la posibilidad de utilizar adecuadamente estos métodos en la toma de decisiones clínicas.

Elevaciones de troponina isquémicas

Es claro que la interpretación del significado de la elevación de Tn solo puede hacerse teniendo en cuenta el contexto clínico en el que esa elevación se ha verificado.

La causa más frecuente de elevación de Tn es la necrosis por isquemia de miocardio. En este caso, la expresión isquemia se utiliza para describir la necrosis causada por un defecto absoluto o relativo de la perfusión coronaria. La cantidad de Tn liberada es proporcional a la cantidad de miocardio comprometido, y puede oscilar entre elevaciones mínimas que apenas superan el límite de referencia hasta aumentos muy significativos del orden de miles de ng/L. Estas variaciones tienen un correlato clínico, ya que las elevaciones más ligeras se asocian con cuadros clínicos de isquemia menor, en tanto que las mayores elevaciones se observan en los grandes infartos transmurales.

Por otro lado, existen situaciones clínicas asociadas con daño miocárdico no isquémico. (17-20) Pequeñas zonas de necrosis pueden detectarse en casos de insuficiencia cardíaca, miocarditis, insuficiencia renal crónica (IRC), arritmias, tromboembolia pulmonar, etc. En estos casos, la causa de la necrosis de los miocitos no es la hipoxia como sucede en la isquemia, sino otras noxas como virus, tóxicos, trauma, toxinas bacterianas o agresores físicos como la radioterapia.

En la práctica clínica es importante distinguir las elevaciones isquémicas de las no isquémicas. Para ese fin se reconocen como isquémicas aquellas elevaciones que se producen en el contexto de un cuadro clínico de isquemia. Esta es la base para la definición actual de IAM: *"Evidencia de necrosis de miocardio en un contexto clínico consistente con isquemia de miocardio"*. (13) El criterio diagnóstico mencionado se reúne al verificar aumento o disminución de un biomarcador (preferentemente Tn), más uno de los siguientes:

1. Síntomas de isquemia.
2. Cambios nuevos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda.
3. Aparición de ondas Q.
4. Imágenes compatibles con pérdida de miocardio viable o aparición de nuevos trastornos regionales de la contracción.
5. Hallazgo de un trombo intracoronario por angiografía o autopsia.

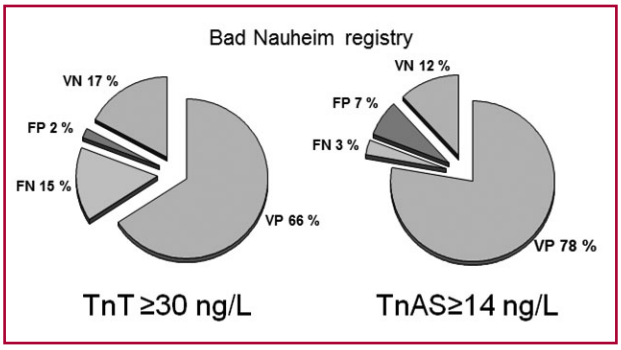


Fig. 1. Valor de la troponina de alta sensibilidad para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Modificada de Weber y colaboradores. (16) VN: Verdadero negativo. FN: Falso negativo. VP: Verdadero positivo. FP: Falso positivo. TnT: Troponina T. TnAS: Troponina de alta sensibilidad.

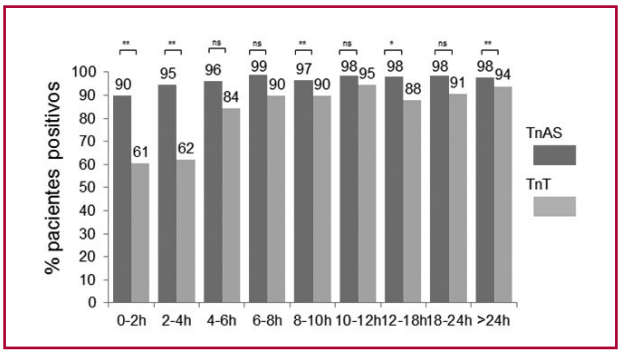


Fig. 2. Relación entre el ensayo de troponina y la ventana de tiempo. Modificada de Weber y colaboradores. (16) TnT: troponina T. TnAS: Troponina de alta sensibilidad. ns: No significativo.* p < 0,05, ** p < 0,01.

La presentación clínica descripta es parte del cuadro de los SCA, denominación que comprende tanto a los pacientes que se presentan con elevación del segmento ST en el ECG (SCACEST), como a aquellos sin elevación del segmento ST (SCASEST). En cambio, queda excluida del diagnóstico de infarto la restante categoría de AI, ya que por definición carece de elevación de biomarcadores de necrosis.

La aparición de isquemia es el primer paso para el desarrollo de un infarto, y resulta de un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio. Se reconocen dos mecanismos potencialmente responsables de este desequilibrio. En el primero existe una oclusión permanente o transitoria de la luz de la arteria coronaria producida por la rotura, ulceración, fisura o erosión de una placa aterosclerótica, con el agregado de un trombo sobre la superficie de dicha placa. Los infartos que se producen por este mecanismo se conocen como *infarto de miocardio tipo I*. (13)

En otras circunstancias, la isquemia no es producida por un accidente de placa, sino por un desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno miocárdico. En estos casos, el desequilibrio se genera por una circuns-

tancia ajena a las coronarias, como taquicardia grave, hipertensión arterial, anemia, sepsis, tirotoxicosis, etc. Con frecuencia, en estos pacientes existen obstrucciones coronarias ateromatosas que contribuyen mecánicamente a generar este desequilibrio. Este tipo de infarto se denomina *infarto de miocardio tipo II*. (13)

Por lo tanto, una elevación de Tn asociada con un cuadro de isquemia reúne las condiciones para el diagnóstico de infarto. Y en ese sentido, un infarto de tipo I y uno de tipo II son similares. La distinción entre ambos tipos podrá hacerse utilizando el criterio clínico y la información de la CCG.

Elevaciones de troponina no isquémicas

Las Tn son biomarcadores altamente específicos de necrosis del miocardio, *pero no son específicas para la etiología de la necrosis del miocardio*. En determinadas circunstancias clínicas es posible detectar evidencias de lesión miocárdica necrótica no vinculada a un mecanismo isquémico. En estos casos existe elevación de Tn, pero sin evidencias clínicas o electrocardiográficas de isquemia. Los cuadros clínicos que pueden presentar elevación de Tn sin isquemia incluyen la insuficiencia cardíaca, la IRC, las taquiarritmias y la tromboembolia pulmonar. También los cuadros de sepsis sistémica o la miocarditis pueden provocar elevaciones no isquémicas del nivel de Tn. (17-20)

Esta combinación de Tn elevada asociada con patologías no isquémicas no debe rotularse como infarto de miocardio. La denominación que se ha propuesto para esta entidad es la de *lesión miocárdica*. (21)

La lista de entidades clínicas que puede presentarse con lesión miocárdica es muy extensa. Es necesario conocer bien esta situación, ya que si uno de estos pacientes presenta dolor torácico o disnea, el hallazgo de una Tn elevada (que en realidad no es isquémica) puede confundir el diagnóstico y orientar equivocadamente la decisión clínica.

Un criterio que puede tenerse en cuenta para distinguir elevaciones isquémicas y no isquémicas es la magnitud de la elevación de Tn. En general, y utilizando una Tn de alta sensibilidad, las elevaciones no isquémicas suelen ser de baja magnitud (< 100 ng/L). Las elevaciones por encima de este nivel corresponden más frecuentemente a infartos de miocardio y los grandes infartos transmurales se presentan con Tn mayores de 500 ng/L hasta varios miles.

Elevaciones de troponina agudas *versus* crónicas

Además de la cardiopatía isquémica, muchas patologías clínicas no isquémicas generan elevaciones leves y sostenidas de Tn como expresión de una lesión miocárdica de tipo crónico. Usando Tn de alta sensibilidad, el 0,9% de los pacientes sin factores de riesgo de la población general, el 3,4% de los que presentan factores de riesgo, el 9% de los mayores de 65 años y el 50% de los portadores de insuficiencia cardíaca tienen crónicamente niveles anormales de Tn. (22) La prevalencia es mayor aun en la población hospitalaria.

Cuando estos pacientes consultan por dolor torácico, se genera una situación diagnóstica compleja para los médicos de las áreas de emergencia, que deben distinguir si estas elevaciones de Tn son crónicas o agudas. El problema no es menor, ya que estos niveles crónicamente elevados pueden inducir un diagnóstico erróneo de isquemia en pacientes que se presentan con dolor torácico de otra etiología.

La forma utilizada para aumentar la especificidad de la Tn para el diagnóstico de lesión aguda es el dosaje seriado. (21-26) El hallazgo de un cambio, ya sea aumento o disminución en el nivel sérico de Tn en muestras separadas por pocas horas se interpreta como indicador de lesión aguda, en tanto que el hallazgo de valores estables sugiere que estas elevaciones son de tipo crónico.

No obstante, la forma de leer los cambios en la concentración de Tn es controversial. En el fundamento de esta discusión subyace el concepto de que solo puede aceptarse como variación real aquella que supere el "ruido" basal de estas mediciones, o sea, la suma de la variación biológica más la variación analítica.

El primer elemento para considerar es que estos parámetros cambian según el ensayo considerado. Este es un aspecto particularmente importante cuando se trata de niveles anormales bajos, ya que en estos casos se requiere un método de medición con un CV menor del 10%. Utilizando Tn de alta sensibilidad, una variación del 20% al 30% es el mínimo a considerar para aceptar que existe un cambio agudo.

Es importante tener presente que, tal como sucede con todos los métodos diagnósticos, un aumento en el umbral diagnóstico incrementa la especificidad pero disminuye la sensibilidad. Una variación del 50% en el nivel de Tn es más confiable que una del 20% para afirmar que existe un cambio agudo, pero implica mayor posibilidad de no reconocer una isquemia.

En general, los médicos en las áreas de emergencia prefieren un criterio más sensible para no fallar en el reconocimiento de un infarto. En cambio, los médicos de las unidades intensivas se inclinan por un criterio más específico para evitar la realización de procedimientos complejos en pacientes sin isquemia.

Una publicación reciente propone una estrategia llamada de "dos escalones". (27) En el primer escalón se descarta la etiología isquémica (*rule out*) empleando el criterio con mayor valor predictivo negativo. Para ello se considera que el hallazgo de valores basales debajo del percentil 99 sin variaciones en el segundo dosaje reduce a un mínimo el riesgo isquémico inmediato y alejado.

El segundo escalón (*rule in*) se dedica a confirmar la etiología isquémica. En este caso, el escenario es la unidad coronaria, y por las razones antes mencionadas se prefiere un criterio más específico. Si se utilizan variaciones porcentuales, cuanto mayor sea el porcentaje de variación, mayor será la especificidad, pero también se incrementa la posibilidad de no detectar un infarto. Para optimizar el criterio se utilizan como umbral variaciones que oscilan entre 30% y 50%.

Algunos autores prefieren la medición del cambio en valores absolutos y desaconsejan la utilización de valores relativos. Recientemente, Reichlin y colabo-

radores (28) propusieron un algoritmo con Tn de alta sensibilidad, que incluye un primer paso para descartarla etiología isquémica, consistente en un nivel basal menor de 12 ng/L con un cambio absoluto de menos de 3 ng/L en la primera hora. En el segundo paso se confirma la etiología isquémica si se encuentra un nivel basal mayor de 52 ng/L o una variación en la primera hora mayor de 5 ng/L. Este algoritmo demostró un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 84,5% para el diagnóstico de infarto.

Por último, es conveniente recordar que, aunque raramente, pueden existir infartos con elevación de Tn pero sin variaciones clínicamente significativas durante la monitorización de los niveles en las primeras horas. Claramente, existen también casos de isquemia con Tn reiteradamente negativa, cuadro que conocemos como AI, y que debido a la elevada sensibilidad de los nuevos marcadores se ha vuelto mucho menos frecuente.

Otro aspecto para considerar es el intervalo que debe existir entre las muestras. Empleando Tn de alta sensibilidad se recomienda que el intervalo sea de 2 a 3 horas. El algoritmo propuesto por Reichlin es más rápido y propone un intervalo de 1 hora.

Además de establecer si la elevación de Tn es aguda o crónica, debe analizarse la naturaleza de estas alteraciones. En efecto, tanto los aumentos crónicos como los agudos pueden ser de tipo isquémico o no isquémico.

Se han comunicado aumentos en los valores de Tn de alta sensibilidad por encima del percentil 99 (14,2 ng/L) en el 10,9% de los pacientes con enfermedad coronaria estable. (21) Estas elevaciones demostraron una asociación significativa con peor pronóstico. En conclusión, algunos pacientes con enfermedad coronaria estable presentan elevaciones crónicas de Tn de valor pronóstico. Si estos hallazgos representan necrosis, isquemia o una "pérdida de Tn" vinculada a otro mecanismo diferente no es claro, pero en todo caso se trata de alteraciones de tipo crónico que deben tenerse en cuenta al analizar los valores seriados.

Entre las patologías no isquémicas capaces de aumentar la concentración de Tn, algunas como la miocarditis o la tromboembolia pulmonar son de tipo agudo, en tanto que otras, como la ICC o la IRC, son de naturaleza crónica. Por lo tanto, la entidad denominada ahora lesión miocárdica (elevación de Tn en patologías no isquémicas) incluye formas agudas y crónicas.

En resumen, existen elevaciones de Tn isquémicas y no isquémicas (lesión), así como elevaciones de tipo agudo o crónico. En la Figura 3 se resumen los mecanismos para considerar como posible causa de la elevación de Tn y su asociación con las entidades clínicas más frecuentemente vinculadas con cada mecanismo.

TROPONINA EN EL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LOS SCASEST

En la Figura 4 se propone un algoritmo diagnóstico del paciente con dolor torácico, que contempla el empleo de las nuevas Tn de alta sensibilidad.

Si la preprueba es muy alta (dolor típico, historia de cardiopatía isquémica, múltiples factores de riesgo), o muy bajo (dolor atípico, ausencia de factores de riesgo o de historia de cardiopatía isquémica), la decisión es fundamentalmente clínica. Los valores de Tn se analizan en este contexto, pero si contradicen el mensaje clínico, la decisión médica se basa en los datos clínicos.

Si la preprueba es intermedia, el ECG puede aportar datos definitorios. Pero si el ECG no es diagnóstico, la decisión se basa en el nivel de Tn basal y en el análisis de los valores seriados. Dos valores por debajo del percentil 99 son muy sensibles para descartar la presencia de isquemia e indican un riesgo muy bajo de complicaciones en el seguimiento a 6 meses (*rule out*).

Se considera que existe una variación anormal sugestiva de un evento reciente si entre el valor basal y el valor siguiente existe una variación relativa mayor del 20% o absoluta mayor de 9 ng/L en dosajes separados por 2-3 horas. (28) Como se ha referido, a mayor delta, mayor especificidad. Además, con niveles basales altos (> 100 ng/L), la probabilidad de etiología isquémica aguda es mayor.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
La troponina es el biomarcador de preferencia para el diagnóstico de infarto de miocardio.	I	A
La troponina de alta sensibilidad tiene mayor precisión diagnóstica que las troponinas convencionales y reduce significativamente el tiempo al diagnóstico.	I	B
En el dosaje seriado debe usarse de rutina para diferenciar eventos agudos de las elevaciones crónicas asociadas con cardiopatía estructural.	I	B

TRATAMIENTO DEL SCASEST

TRATAMIENTO ANTIISQUÉMICO

El objetivo del tratamiento antiisquémico es disminuir el consumo de oxígeno miocárdico, ya sea bajando la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el estrés parietal y/o aumentando su aporte, vasodilatando las arterias coronarias. Su utilización está basada en principios fisiopatológicos y en la experiencia clínica, ya que no existen grandes ensayos clínicos aleatorizados que avalen su uso. La información sobre nitratos, betabloqueantes y antagonistas cálcicos se ha resumido en un metaanálisis. (29)

Nitratos

Estos fármacos disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico al vasodilatar el sistema venoso de capacitancia, disminuyendo la precarga y el volumen de fin de diástole. Adicionalmente producen vasodilatación coronaria, tanto de las arterias sanas como de las ate-

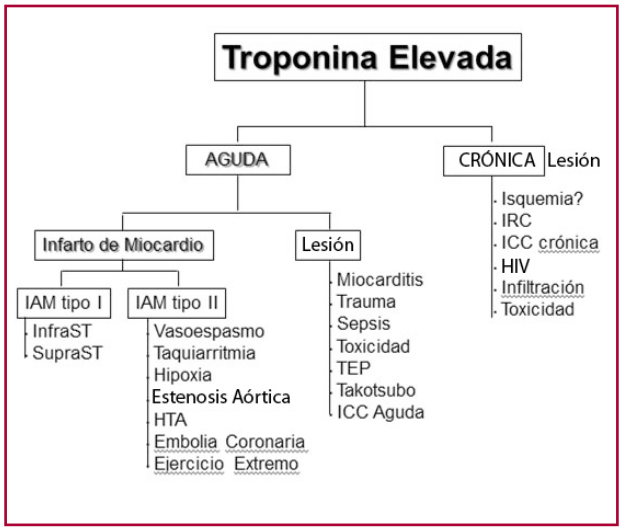


Fig. 3. Causas de elevación de troponina. IAM: Infarto agudo de miocardio. HTA: Hipertensión arterial. TEP: Tromboembolia de pulmón. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. IRC: Insuficiencia renal crónica. HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana.

rosclerótica. Pueden utilizarse para el alivio directo del dolor, controlar la presión arterial y disminuir los síntomas en presencia de insuficiencia cardíaca. Se recomienda utilizar nitroglicerina intravenosa en dosis crecientes (iniciando a 10 gammas/min y aumentándola cada 3-5 min) hasta lograr el alivio de los síntomas, una disminución del 10% de la presión arterial o hasta normalizarla en caso de hipertensión. (30) No deben emplearse en pacientes con presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, frecuencia cardíaca menor de 50 lpm o mayor de 100 lpm (en ausencia de insuficiencia cardíaca), sospecha de compromiso isquémico del ventrículo derecho o uso de inhibidores de la fosfodiesterasa en las últimas 24 horas para el sildenafil y 48 horas para el tadalafil (riesgo de hipotensión grave). Una vez controlados los síntomas y la presión arterial, puede continuarse la infusión por 24-48 horas, teniendo en cuenta el fenómeno de tolerancia.

Betabloqueantes

Producen una disminución del consumo de oxígeno miocárdico al disminuir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. La disminución de la frecuencia cardíaca aumenta el tiempo diastólico, incrementando el flujo coronario. Ensayos clínicos controlados de pequeñas dimensiones han demostrado que estos fármacos reducen la evolución al IAM, sin efecto sobre la mortalidad. (31, 32) Se recomienda su utilización por vía oral dentro de las primeras 24 horas en los pacientes que no presentan contraindicaciones (bradicardia, hipotensión, trastornos de la conducción, insuficiencia cardíaca, signos de bajo gasto, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad bronquial). El tratamiento oral suele ser suficiente, procurando lograr una frecuencia cardíaca entre 50 y 60 lpm. En situaciones como la persistencia de síntomas puede ser necesaria su administración intravenosa.

Antagonistas cálcicos

Son fármacos vasodilatadores y además algunos de ellos tienen efectos en la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. En estudios de pequeñas dimensiones se observó que los bloqueantes cálcicos (diltiazem y verapamilo) tienen una eficacia similar para el control de los síntomas que los betabloqueantes, pero sin efecto sobre la progresión a infarto o muerte. (33) Adicionalmente, análisis de datos agrupados procedentes de estudios observacionales señalan que la nifedipina de acción corta podría producir un aumento de la mortalidad en pacientes con SCASEST y solo debería utilizarse en combinación con betabloqueantes. (34)

Se recomienda su utilización en los casos en que los betabloqueantes se encuentran contraindicados o bien ante la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento antiisquémico completo.

Se consideran los fármacos de elección en la angina vasoespástica (diltiazem, verapamilo o nifedipina). (35-37)

Oxígeno

Existe controversia sobre el uso de rutina de oxígeno suplementario en todos los pacientes y recientemente se ha planteado que hasta podría ser perjudicial, ya que produce vasoconstricción sistémica y coronaria, aumentaría la excitabilidad del miocardio y genera especies reactivas del oxígeno (radicales libres) que son citotóxicas. (38, 39) Se recomienda su aporte en los pacientes con saturación de oxígeno menor del 90%.

Analgesia

Ante la persistencia de síntomas a pesar de un tratamiento antiisquémico adecuado, es razonable utilizar analgésicos para aliviar el dolor mientras se instauran tratamientos definitivos para revertir la isquemia. Se recomienda la utilización de morfina intravenosa (1-5 mg). Está contraindicado el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) debido a que se ha demostrado que aumentan la incidencia de infarto, rotura miocárdica y la mortalidad. (40)

Balón de contrapulsación aórtico

La contrapulsación aórtica disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y aumenta la perfusión coronaria. En un ensayo clínico aleatorizado reciente en el que se evaluó la utilidad del balón de contrapulsación (aproximadamente 300 pacientes por grupo) en pacientes que se presentaban con IAM y *shock* cardiogénico (alrededor del 30% sin elevación del ST), no hubo diferencias significativas en el punto final primario a los 30 días. (41) Sin embargo, parecería razonable su utilización en pacientes con isquemia refractaria, inestabilidad hemodinámica o con complicaciones mecánicas.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Betabloqueantes dentro las primeras 24 horas por vía oral, para conseguir un doble producto adecuado, en ausencia de contraindicaciones.	I	B
Nitroglicerina por vía intravenosa para aliviar los síntomas, para controlar la tensión arterial y en pacientes con insuficiencia cardíaca en ausencia de contraindicaciones.	I	C
Bloqueantes cálcicos en caso de contraindicación para el uso de betabloqueantes.	I	B
Bloqueantes cálcicos en caso de persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento con nitroglicerina y betabloqueantes.	IIa	B
Bloqueantes cálcicos (diltiazem o verapamilo) en pacientes con angina vasoespástica.	I	B
Nifedipina como monoterapia.	III	B
Oxígeno suplementario en pacientes con saturación de oxígeno menor del 90%.	I	B
AINE para el alivio del dolor	III	C
Morfina intravenosa para el alivio del dolor.	IIa	B
Asistencia circulatoria con balón de contrapulsación intraaórtico para pacientes con isquemia refractaria, inestabilidad hemodinámica o complicaciones mecánicas.	IIa	C

AINE Antiinflamatorios no esteroides.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

El accidente de la placa con la consiguiente activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación dan lugar a la formación de la trombosis intracoronaria, siendo la causa fisiopatológica más prevalente en la etiología de los SCA.

La terapia antitrombótica es la clave del tratamiento de los pacientes con SCASEST, ya que está destinada a limitar este complejo proceso de formación del trombo. Esta terapia consiste en una combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Esto se conoce como triple terapia antitrombótica (inhibición de la trombina con un anticoagulante y doble antiagregación plaquetaria con aspirina y un segundo antiagregante) (Figura 5).

Los pacientes con indicación de anticoagulación oral, especialmente aquellos con fibrilación auricular y angioplastia, constituyen un desafío especial, que será tratado más adelante.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

El objetivo de la terapia anticoagulante es detener la cascada de la coagulación. Los fármacos disponibles actúan en distintos puntos de esta cascada con diferente grado de eficacia, forma de administración y perfil de seguridad. A continuación se detallan las drogas con mayor grado de evidencia.

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) actúa inhibiendo la actividad de la trombina en forma indirecta a través de la formación de un complejo con la antitrombina 3, disminuyendo la actividad de la trombina. Su vida media es corta (1 hora) y los niveles plasmáticos alcanzados tienen mucha variabilidad individual. Varios estudios pequeños (1988-1996) han evaluado la eficacia de la heparina (bolo más infusión) *versus* placebo asociado con el empleo sistemático de aspirina durante la etapa hospitalaria, con diferentes tiempos de administración (2 a 7 días). Si bien individualmente no incluyeron una población suficiente para demostrar beneficio sobre el evento IAM-muerte, un metaanálisis (42) de ellos (n = 1.353) muestra una reducción de este evento combinado: 7,9% *vs.* 10,4% (OR 0,67, IC 95% 0,45-0,99) a expensas de la prevención del IAM no mortal a la semana de seguimiento. No redujo la incidencia de angina recurrente (OR 0,94, IC 95% 0,6-1,54) ni la necesidad de procedimientos de revascularización (OR 1,24, IC 95% 0,76-2,1), provocando un exceso de hemorragia mayor no significativa (OR 1,88, IC 95% 0,6-5,9; p = 0,28).

Heparinas de bajo peso molecular

Etapa aguda: Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) actúan en forma indirecta conformando un complejo con la antitrombina 3, con lo que se reducen la actividad y la generación de trombina. La comodidad de la administración en forma subcutánea, su vida media más prolongada (3 horas) y mejor biodisponibilidad determinan que sea una molécula superior a las HNF. La enoxaparina, la droga con mayor peso de evidencia, tiene una relación de actividad anti Xa-IIa 3:1. Cinco estudios compararon la eficacia de las HBPM *versus* placebo (n = 12.169) con un seguimiento de entre 6 y 14 días; observaron una reducción del evento combinado IAM/muerte a favor de las HBPM (3,9% *vs.* 5,06%, OR 0,83 IC 95% 0,70-0,99; p = 0,048) a expensas de menor IAM. (43) Los dos estudios más representativos, ESSENCE (44) y TIMI 11-B, (45) en el análisis combinado demostraron reducción de la tasa de IAM/muerte: 4,1% *vs.* 5,3% (OR 0,77 IC 95% 0,62-0,95; p = 0,02). No se observaron diferencias en la prevalencia de recurrencia anginosa, necesidad de revascularización o hemorragia mayor.

Etapa subaguda: Cinco estudios compararon el uso de las HBPM *versus* control luego de la etapa hospitalaria y durante un seguimiento hasta 90 días, sin que se observaran diferencias en la incidencia de muerte/IAM con las HBPM (4,2% *vs.* 3,9%; OR 0,98 IC 95% 0,81-1,17). Tampoco se observaron diferencias en la angina recurrente ni en la necesidad de revascularización. En cambio, las HBPM se asociaron con incremento en la hemorragia mayor (OR 2,26 IC 95% 1,63-3,14). (42, 43)

Comparación de HNF y HBPM en la angioplastia. El estudio SYNERGY, (46) con el mayor peso de evidencia, no demostró diferencias en la incidencia

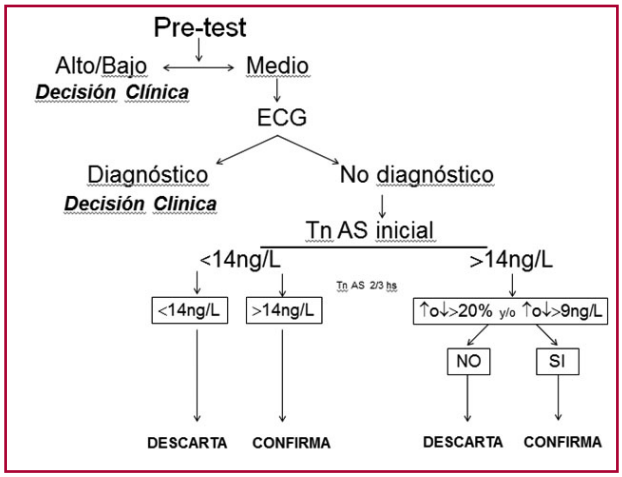


Fig. 4. Troponina de alta sensibilidad en el algoritmo diagnóstico de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. ECG: Electrocardiograma. Tn AS: Troponina de alta sensibilidad.

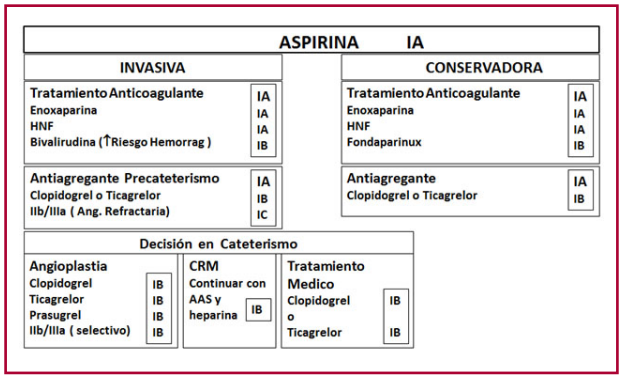


Fig. 5. Resumen de tratamiento antitrombótico y su nivel de evidencia en pacientes de riesgo moderado/alto. HNF: Heparina no fraccionada. IIb/IIIa: Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. AAS: Ácido acetilsalicílico (aspirina).

de IAM/muerte con enoxaparina (no inferioridad: 14% *vs.* 14,5% (HR 0,96 IC 95% 0,86-1,06) con una incidencia similar de hemorragia por criterio GUSTO, pero mayor si se considera la definición TIMI con enoxaparina (9,1% *vs.* 7,6%; p = 0,008). Hubo una incidencia similar de trombosis del *stent*, fracaso de la angioplastia o cirugía de emergencia. Un aspecto criticable del estudio fue que el 70% de los pacientes recibieron alguna de las heparinas prealeatorización y que luego debieron continuar o cruzarse de acuerdo con tratamiento asignado. No hubo diferencias en el evento combinado dependiente de la droga recibida prealeatorización o su continuación con una u otra heparina, pero sí una incidencia mayor de transfusión si la droga recibida prealeatorización era la enoxaparina (16,9% *vs.* 14,7%).

Fondaparinux

El estudio OASIS-5 (47) comparó en forma aleatorizada y ciega enoxaparina *versus* fondaparinux (un pentasacárido sintético que antagoniza en forma selectiva e indirecta al factor Xa mediante su unión a la antitrombina 3, limitando así la generación de trombina), administrado con una dosis única subcutánea de 2,5 mg/día. La mayoría de los pacientes recibió clopidogrel. El fondaparinux fue no inferior a la enoxaparina al analizar el evento combinado clínico (5,7% *vs.* 5,8%, HR 1,01 IC 95% 0,90-1,13; p no inferioridad = 0,007), pero fue superior en cuanto a menor tasa de hemorragia mayor (2,2% *vs.* 4,1%; HR 0,52 IC 95% 0,44-0,61; p < 0,001). También la frecuencia de hemorragia mayor fue más baja con fondaparinux en aquellos con insuficiencia renal, como asimismo fue menor la incidencia de hemorragia a las 48 horas luego de un procedimiento de revascularización (1,6% *vs.* 3,6%). Dado que el comité de seguridad detectó una incidencia mayor de trombosis intracatéter y de muerte e infarto en el grupo fondaparinux (7,1% *vs.* 7,9%), se envió un cambio de protocolo a los investigadores de manera tal que se podía abrir el ciego y en los pacientes que recibían fondaparinux se indicaba una dosis de 85 UI de heparina no fraccionada IV por kg de peso (60 UI/kg si eran indicados inhibidores GP IIb/IIIa) (48) al momento del procedimiento. Este cambio disminuyó la incidencia de trombosis del catéter, no incrementó la hemorragia y equiparó la incidencia de muerte e infarto (6,7% *vs.* 6,7%) al mes.

Bivalirudina

De efecto directo, inhibe la trombina, tanto la unida al trombo como la circulante, impidiendo la conversión de fibrinógeno en fibrina. El estudio ACUITY (49) aleatorizó 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto (de acuerdo con puntaje TIMI) comparando en forma no ciega la heparina o la bivalirudina y en forma factorial a recibir o no inhibidores GP IIb/IIIa en pacientes sometidos a una angioplastia. Quedaron así conformados tres grupos: heparina (o enoxaparina a criterio del investigador) + inhibidores GP IIb/IIIa (grupo control), bivalirudina + inhibidores GP IIb/IIIa y bivalirudina sola. Los puntos finales fueron un combinado isquémico (muerte total, IAM o revascularización no planeada por isquemia), hemorragia mayor no relacionada con CRM y beneficio neto clínico combinado (el punto final isquémico más hemorragia mayor) con seguimiento al mes. La bivalirudina sola fue no inferior comparada con la heparina más inhibidores GP IIb/IIIa, pero fue superior en cuanto a la reducción de la incidencia de hemorragia mayor (3% *vs.* 5,7%, RR 0,53 IC 95% 0,43-0,65; p < 0,001). Un análisis de subgrupos mostró que los pacientes que no recibieron inhibidores de la GP IIb/IIIa y tampoco clopidogrel presentaron un incremento del 30% de eventos isquémicos si recibían solo bivalirudina (p < 0,05). No hubo interacción con la droga en cuanto a la incidencia de mayor hemorragia en los tratados con clopidogrel. Es de destacar que en el grupo que recibió solo bivalirudina, el 9% también recibió inhibidores GP a criterio del investigador, ya sea por alto riesgo clínico u anatómico, por lo cual no podemos inferir cuál hubiera sido el resultado si en

un grupo tratado con heparina se hubiera aplicado la misma estrategia.

Otamixabán

Es un inhibidor del factor Xa que administrado en forma intravenosa inhibe la generación de trombina, con un rápido inicio de acción y eliminación, sin requerimiento de monitorización de la coagulación. El estudio TAO (50) aleatorizó 13.229 pacientes en forma doble ciego a otamixabán *versus* HNF asociada con eptifibatide con tratamiento antiplaquetario dual oral en pacientes con SCASEST sometidos a ATC dentro de las 36 horas de la aleatorización, evaluando como punto final primario de eficacia clínica al IAM y muerte y de seguridad a la incidencia de hemorragia TIMI dentro de los 7 días de seguimiento. No hubo diferencias en la incidencia de muerte/IAM (5,5% *vs.* 5,7%) pero sí una incidencia mayor de hemorragia mayor (3,1% *vs.* 1,5% RR 2,13 IC 95% 1,6-2,8; p < 0,001).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Con el objeto de disminuir los eventos isquémicos luego del alta y dentro del primer año se ha propuesto la administración de anticoagulantes orales. Estos fármacos, al inhibir la generación de trombina, podrían disminuir la recurrencia isquémica, aunque a expensas de un aumento del riesgo de sangrado.

Apixabán

Es una droga inhibidora directa oral del factor Xa que se evaluó en el estudio APPRAISE-II (51) (dosis 5 mg c/12 horas) comparándola con placebo en la prevención secundaria en los SCA (infartos con y sin elevación del ST o AI) con un seguimiento de 1 año. Se incluyeron pacientes estabilizados (mediana desde el ingreso hospitalario a su administración: 6 días) con tratamiento convencional incluyendo aspirina e inhibidores de receptores P2Y12. Luego de 7.392 pacientes incluidos (planificados 10.800 pacientes), el estudio debió ser suspendido prematuramente por un aumento significativo de la hemorragia mayor (incluyó hemorragia mortal e intracerebral): 1,3% *versus* 0,5% [HR IC 95% 2,6 (1,5-4,46); p = 0,001], sin cambios en la prevención de muerte cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (7,5% *vs.* 7,9%; HR 0,95 IC95% 0,8-1,1; p = 0,5).

Rivaroxabán

El rivaroxabán se evaluó en el estudio ATLAS ACS2-TIMI51, (52) que enroló 15.526 pacientes con SCA (50% IAM con elevación del ST, 25% IAM sin elevación del ST y 25% AI) y aleatorizó en forma 1:1:1 a dos regímenes de dosis oral de 2,5 mg y 5 mg dos veces al día *versus* placebo, iniciados en pacientes estables dentro de la semana del ingreso hospitalario y seguidos por 13 meses (promedio). Se observó con la droga una reducción del evento combinado primario de muerte cardiovascular, IAM y ACV (8,9% *vs.* 10,7%, HR 0,84 IC 95% 0,74-0,96; p = 0,002). El beneficio se observó a expensas de reducir el IAM (fueron considerados los criterios de la definición universal): 5,5% *vs.* 6,6% (HR 0,85 IC 95% 0,72-1; p = 0,01) y muerte cardiovascular (3,3% *vs.* 4,1%, HR 0,80 IC 95% 0,65-0,9; p = 0,05), en este último caso solo con dosis de 2,5 mg cada 12 horas, con similar frecuencia de ACV (1,6% *vs.* 1,2%). Hubo una elevada incidencia de hemorragia mayor TIMI en el grupo con droga activa (HR 3,96 IC 95% 2,46-6,38; p < 0,001), hemorragia intracerebral (HR 3,28 IC 95% 1,28-8,42; p < 0,009) y similar de hemorragia mortal. La diferencia de los resultados entre el rivaroxabán en relación con el apixabán son difíciles de explicar. Se podría postular un efecto de "clase" del rivaroxabán o tal vez diferentes poblaciones seleccionadas en estos estudios, ya que en el ATLAS no se incluyeron pacientes con historia de ACV o de ataque isquémico transitorio (AIT) que se hallaban medicados con tienopiridinas, mientras que en el APPRAISE-II representó el 10% de la población. La droga fue aprobada en Europa pero no por la Food and Drug Administration en los Estados Unidos (por el momento) argumentando un seguimiento inadecuado, ya que aproximadamente el 12% de la población total se perdió dentro del mes luego de la aleatorización, equivalente a casi el total del beneficio observado con la droga.

Dabigatrán

Es una prodroga que luego de metabolizada por esterasas del tubo digestivo se activa en un potente competidor directo de la trombina. El estudio RE-DEEM (53) comparó el placebo y diferentes dosis de la droga, 50 mg y 75 mg cada 12 horas oral agregando luego 110 mg y 150 mg, asociados al tratamiento convencional con doble antiagregación plaquetaria (aspirina y clopidogrel) durante un período de administración de 6 meses. Se observó un aumento progresivo del punto final primario [placebo 2,2% *vs.* 3,5%, 4,3%, 7,9% y 7,8%, respectivamente, con cada dosis empleada (p tendencia < 0,001)] siendo el impacto mayor con las dos dosis más elevadas. No hubo diferencias en los puntos finales clínicos secundarios [placebo: 3,8% *vs.* dabigatrán (combinación de dosis): 4%, OR 1,05 IC 95% 0,6-1,9; p = ns].

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ASOCIADO CON ESTRATEGIA INVASIVA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Uso de heparina no fraccionada asociada con angioplastia coronaria.	I	A
Entrecruzamiento entre heparina no fraccionada y enoxaparina.	III	C
Suspensión de la anticoagulación luego de la angioplastia coronaria.	I	B

Uso de enoxaparina asociada con angioplastia coronaria.	I	A
Uso de fondaparinux.	I	B
El uso de bivalirudina asociada con una estrategia invasiva temprana es una alternativa al uso de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa.	IIa	B
El uso de bivalirudina asociada con una estrategia invasiva temprana es preferible al uso de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa en el paciente con riesgo hemorrágico elevado.	I	B
Otamixabán asociado con una estrategia invasiva como alternativa al uso de heparina no fraccionada más eptifibatide.	III	B
En caso de indicación de cirugía de revascularización continuar con heparina no fraccionada hasta el procedimiento, suspenderla 3 horas si recibe bivalirudina, 12 horas antes si se utiliza enoxaparina o 24 horas antes en el caso de fondaparinux.	I	B

GP: Glicoproteína.

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ASOCIADO CON ESTRATEGIA CONSERVADORA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Uso de heparina no fraccionada intravenosa durante las primeras 48-72 horas de internación, manteniendo un KPTT de 50 a 75 seg.	I	A
Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) durante la internación o hasta 8 días.	I	A
En pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, si se realiza angioplastia coronaria pasadas las 8 horas desde la última dosis, administrar dosis adicional de 0,3 mg/kg por vía intravenosa.	I	B
Uso de fondaparinux 2,5 mg/día subcutáneo durante la internación o hasta 8 días.	I	B
Uso de fondaparinux en lugar de enoxaparina en pacientes de riesgo hemorrágico elevado.	I	B
En pacientes tratados con fondaparinux a los que se realice una angioplastia coronaria se debe administrar un bolo intravenoso de heparina no fraccionada de 85 UI/kg (60 UI/kg si se planifica uso de inhibidores IIb/IIIa).	I	B

KPTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

RECOMENDACIONES SOBRE ANTICOAGULACIÓN EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Rivaroxabán en dosis de 2,5 mg o 5 mg/día desde la internación y luego del alta.	IIb	B
Apixabán desde la internación y luego del alta.	III	B
Dabigatrán dentro de los 14 días de un SCA asociado con tratamiento antiplaquetario dual y por 6 meses.	III	B
Uso de heparina de bajo peso molecular luego del alta.	III	A

SCA: Síndrome coronario agudo.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ORALES E INTRAVENOSOS

El complemento necesario a la anticoagulación para completar la triple terapia antitrombótica es la terapia antiagregante combinada con aspirina y otro inhibidor plaquetario.

Aspirina

La aspirina ejerce su efecto antiagregante plaquetario por bloqueo de la síntesis del tromboxano A2 al inhibir en forma irreversible la ciclooxigenasa (COX-1) plaquetaria (Tabla 7). Si bien al actuar sobre un solo mecanismo de la agregación plaquetaria sus efectos farmacológicos son modestos, la eficacia clínica de la aspirina en la cardiopatía isquémica en general y en los SCA en particular se encuentra absolutamente demostrada dado que reduce el riesgo de muerte de causa cardíaca e incidencia de infarto entre el 51% y el 72%. (54-58) En 2002 se publicó un metaanálisis que comparó tratamiento antiagregante plaquetario frente a placebo en 135.640 pacientes de 195 estudios aleatorizados y controlados. (59) El subgrupo analizado con angina inestable comprendió un total de 5.031 pacientes (en 12 estudios): el grupo tratado con aspirina (dosis diaria de 75 a 325 mg) tuvo una reducción de eventos del 13,3% (336/2.534 pacientes) al 8% (199/2.497 pacientes), RR 0,60 (IC 95% 0,50-0,70; $p < 0,00001$). Esto representó una reducción del riesgo relativo (RRR) del 40% (IC 95% 29-49%) y una reducción del riesgo absoluto (RRA) del 5,3% (IC 95% 3,6%-7%). Esto significa que 19 individuos (IC 95% 14-28) necesitarían ser tratados con aspirina para prevenir un evento vascular adicional en 6 meses. Es conveniente evitar el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) como el ibuprofeno en pacientes con SCA, ya que pueden incrementar el riesgo protrombótico al inhibir reversiblemente la COX-1 y la COX-2, interfiriendo de esta forma con la acción de la aspirina. (60) En el estudio CAPRIE se comparó aspirina *versus* clopidogrel y se halló una pequeña ventaja a favor de este último, pero que no justifica su utilización como droga de primera línea. En los pacientes en que está contraindicada la aspirina debe utilizarse el clopidogrel. (61)

Dosis altas versus *bajas de aspirina ante la indicación de angioplastia en el infarto*

El estudio CURRENT-OASIS 7 (62) evaluó en forma aleatorizada y factorial (2 × 2) dosis altas *versus*

Tabla 7. Principales características de los antiagregantes orales

	Clopidogrel		Prasugrel		Ticagrelor	
Farmacología	Prodroga - unión irreversible P2Y12		Prodroga (más rápido y efectivo) - unión irreversible P2Y12		Activo - unión reversible P2Y12	
Agregación plaquetaria	Retraso de varias horas antes del efecto máximo		Rápido efecto (30 min luego de la carga)		Rápido efecto (30 min luego de la carga)	
	Conservador	**Invasivo**	**Conservador**	**Invasivo**	**Conservador**	**Invasivo**
Dosis de carga	300 mg	600 mg	No recomendado	60 mg	180 mg	180 mg
Dosis de mantenimiento	75 mg	75 mg		10 mg 5 mg (≥ 75 años o < 60 kg) no demostrado	90 mg c/12 h (aspirina 81 mg)	90 mg c/12 h (aspirina 81 mg)
Duración	12 meses	12 meses (*stent* liberador)		12 meses (*stent* liberador)		12 meses (*stent* liberador)
Respuesta	Variable genéticamente o interacción con drogas (IBP)		Más estable que el clopidogrel		Menos interferencia del genotipo y medicaciones concomitantes	
Función plaquetaria	Su utilidad no se ha establecido pero podría seleccionar pacientes con mayor riesgo trombótico		Su utilidad no se ha establecido pero probablemente sea de menor utilidad que con clopidogrel		Su utilidad no ha sido establecida pero probablemente no sea necesario	
Genotipo	Identifica pacientes con menor (CYP2C19*2,*3 alelos) o mayor (CYP2C17 alelo) metabolito activo. El papel clínico no se ha establecido en forma rigurosa		No establecido y quizás no necesario dada la menor variabilidad de respuesta		No establecido y quizás no necesario dada la menor variabilidad de respuesta	
Hemorragias	En dosis estándar menos hemorragias que prasugrel o ticagrelor		Mayor incidencia de hemorragias		Mayor riesgo de hemorragias no asociadas con cirugía de revascularización	
Suspensión previo a cirugía	5 días después de la última dosis		7 días después de la última dosis		5 días después de la última dosis	

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

bajas de aspirina y clopidogrel. En lo que respecta a la aspirina, no hubo diferencias significativas entre ambas dosis (75-100 mg *vs.* 300-325 mg) en el punto final combinado (4,2% *vs.* 4,4%; HR 0,97 IC 95% 0,86-1,09; p = 0,61). La incidencia de hemorragias mayores fue similar (2,3% *vs.* 2,3%); sin embargo, se observó un incremento de hemorragias menores con dosis elevadas (5% *vs.* 4,4%; p = 0,04). Las hemorragias gastrointestinales mayores, aunque de baja incidencia global, fueron el doble (0,4% *vs.* 0,2%; p = 0,04). Por lo tanto, parecería que los rangos bajos de dosis son los adecuados: 75 mg a 150 mg diarios, administrando una dosis de carga de 160 a 325 mg para lograr una acción inmediata.

Inhibidores del receptor P2Y12

En la actualidad se dispone de tres drogas aprobadas que inhiben el receptor plaquetario de adenosín difosfato y que se caracterizan por un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria.

Clopidogrel

El clopidogrel es una tienopiridina que bloquea en forma irreversible los receptores purínicos plaquetarios P2Y12 (véase Tabla 7). El estudio seminal con clopidogrel fue el CURE, (63) el cual demostró en pacientes con criterios de riesgo (la mayoría cambios en el ECG) que la asociación de clopidogrel y aspirina reduce la incidencia del evento combinado de muerte cardiovascular, IAM o ACV en un 20% (9,3% *vs.* 11,4%; p < 0,001) comparado con aspirina más placebo. El 70% de la prevención de los eventos fue a expensas de una incidencia menor de IAM (15 menos por cada 1.000 pacientes tratados), especialmente el tipo Q (13 de 15), lo que representa infartos de características bien definidas. Asimismo, hubo una reducción de la angina refractaria, especialmente la intrahospitalaria. Un dato trascendente fue la obtención de un beneficio precoz, desde las primeras 24 horas de tratamiento. No tuvo efectos sobre la mortalidad. El beneficio fue similar en diferentes subgrupos: revascularizados previos, pacientes intervenidos, con o sin cambios del ST, con o sin elevación inicial de enzimas y en todos los grupos independientemente del tratamiento adicional (aspirina, hipolipemiantes, betabloqueantes, heparina). El riesgo hemorrágico se incrementó un 38% a expensas de hemorragias menores y mayores, con un aumento no significativo en las hemorragias mortales (2,1% *vs.* 1,8%; p = 0,13). Los pacientes en los que se efectuó CRM dentro de los 5 días de haber recibido clopidogrel tuvieron el doble de hemorragias (9,6% *vs.* 4,4%, RR = 1,53; p = 0,06) que aquellos pacientes en los que previamente se suspendía la droga por más de 5 días. La mayor parte del beneficio se obtuvo durante el primer mes de evolución con una tendencia a mayor efecto manteniendo la medicación por varios meses. Resultados ulteriores del estudio CREDO (64) en angioplastia con *stent* consolidaron la propuesta de mantener la indicación de clopidogrel al menos 9-12 meses. En el estudio CURRENT-OASIS, (60) la doble dosis de clopidogrel no disminuyó la incidencia de eventos combinados (4,2% a 4,4%; p = 0,30), salvo en el subgrupo de pacientes sometidos a angioplastia, pero asociada con una incidencia mayor de hemorragias mayores (2,5% a 2,0%; p = 0,01). Sin embargo, hay acuerdo en los diferentes consensos internacionales de indicar una dosis de carga de 600 mg en pacientes en los que se decide un tratamiento invasivo.

El clopidogrel, que se ha usado exitosamente por más de una década, tiene algunos inconvenientes que han dado lugar a mucha investigación. Agregado a su relativamente baja potencia antiagregante y a su comienzo tardío de acción, el clopidogrel muestra cierta variabilidad en su respuesta debido a que es una prodroga que requiere transformación hepática con intervención de varias isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). Los diferentes polimorfismos genéticos de la isoenzima CYP2C19 se asocian con pérdida de función con variación racial e individual. Se ha advertido que la presencia de estos alelos con pérdida de función puede llevar a mayor respuesta plaquetaria en pacientes tratados con clopidogrel, con el consiguiente aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, no se preconizan las pruebas genéticas de rutina en el tratamiento con clopidogrel, sino que el conocimiento de la existencia de la resistencia es el arma para tomar caminos alternativos como una dosis mayor o la elección de otras drogas inhibidoras.

Varios estudios aleatorizados trataron de demostrar la utilidad de las pruebas de función plaquetaria para ajustar la dosis de clopidogrel a la respuesta a las pruebas y todos han fallado en generar una conducta. Por lo tanto, estas pruebas se utilizan solo en indicaciones muy puntuales de sospecha de resistencia, aunque en la mayoría de los casos en que se supone resistencia se opta por el cambio de droga directamente.

Prasugrel

El prasugrel es una tienopiridina que bloquea en forma irreversible los receptores plaquetarios P2Y12 en forma más rápida, efectiva y con menor variabilidad de respuesta individual que el clopidogrel (véase Tabla 7). Sus metabolitos son semejantes al clopidogrel, su activación requiere dos pasos: esterasas plasmáticas y transformación hepática a través del sistema citocromo que no se ve influido por agentes tales como los inhibidores de la bomba de protones o alteraciones genéticas, tampoco por pérdida de función del ABCB1 (absorción intestinal). El estudio pivotal TRITON-TIMI 38 (65) comparó prasugrel en dosis de 60 mg de carga y 10 mg de mantenimiento durante 15 meses contra clopidogrel en dosis de 300 mg de carga y 75 mg de mantenimiento en 13.608 pacientes, de los cuales el 74% presentó SCASEST con riesgo moderado a alto (síntomas dentro de las primeras 72 horas, TIMI ≥ 3 y desviación ST ≥ 1 mm o elevación de biomarcadores) y derivados para angioplastia (no incluyó pacientes con tratamiento conservador). La aleatorizaciónse realizaba en la sala de hemodinamia cuando se conocía la anatomía y se había decidido la angioplastia como conducta. Esta característica del diseño del estudio debe tenerse en cuenta, ya que se trata de un estudio sobre efecto del inhibidor exclusivamente en pacientes intervenidos y por lo tanto difíciles de comparar con estudios que analizan un efecto sobre toda la población total con SCASEST. El prasugrel se indicaba al conocer la anatomía coronaria o hasta 1 hora después de haber finalizado el procedimiento. El estudio demostró una reducción del evento combinado de muerte, infarto no mortal y ACV (9,9% *vs.* 12,1%, HR 0,81 IC 95% 0,73-0,90; p < 0,001). El análisis individual de los eventos demostró reducción de infarto no mortal (7,3% *vs.* 9,5%; p < 0,001), en el grupo prasugrel, sin diferencias en mortalidad o ACV. El prasugrel redujo también la incidencia de trombosis del *stent* (1,1% *vs.* 2,4%; p < 0,001). La reducción del evento combinado se observó precozmente al tercer día (5,6% *vs.* 4,7%; p = 0,01), lo que podría atribuirse a la

acción más rápida del prasugrel (la inhibición plaquetaria lograda por el prasugrel en 30 minutos equivale a 6 horas de clopidogrel); sin embargo, las curvas continúan divergentes desde el tercer día al año (6,9% *vs.* 5,6%; p = 0,01). Estos resultados confirman el beneficio de la molécula de prasugrel sobre el clopidogrel en los SCA y eventos trombóticos asociados con la ATC. Sin embargo, la droga es más riesgosa que el clopidogrel, dado que incrementa el riesgo de hemorragias mortales (1,4% *vs.* 0,9%; p = 0,01). Dada su asociación con riesgo hemorrágico, no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de ACV, mayores de 75 años (salvo aquellos con antecedentes de diabetes o infarto previo) o peso menor de 60 kg, dado que el análisis *post hoc* demostró que el prasugrel no aportaba beneficioso y hasta era perjudicial en estos subgrupos. Asimismo, en caso de utilizarlo en este grupo de pacientes se sugiere reducir la dosis de mantenimiento a la mitad (5 mg/día), con alguna experiencia en el contexto del estudio TRILOGY. (66) Debe considerarse que el prasugrel está contraindicado en pacientes con historia de AIT o sangrado patológico activo y una advertencia muy fuerte en contra de su uso en pacientes mayores de 75 años por el peligro de hemorragia intracraneal. En TRITON-TIMI 38 hubo una reducción absoluta de 145 infartos; sin embargo, solo la mitad de ellos fueron diagnosticados por el investigador del centro, la otra mitad fueron asintomáticos periprocedimiento. (67) Recientemente se determinó que existe beneficio en términos de mortalidad solo en los pacientes con elevación del ST, aunque sin poder estadístico para esta afirmación. En la actualidad, en pacientes en los que se decide realizar una intervención precoz se utiliza un esquema de carga de clopidogrel de 600 mg, que podría ser un mejor competidor para el prasugrel que los 300 mg utilizados en TRITON. La incidencia de hemorragia mortal no relacionada con CRM fue mayor en los pacientes tratados con prasugrel [21 *vs.* 5 pacientes fallecidos en el grupo prasugrel (HR 4,19 IC 95% 1,5-11; p = 0,002], lo que equivale a 4 muertes por cada 1.000 pacientes tratados *versus* 1 muerte por cada 1.000 pacientes tratados con clopidogrel. El consenso NICE de Gran Bretaña sugirió al prasugrel como indicación de rutina en los infartos con ST elevado que irán a angioplastia primaria, pero no aconsejó su indicación en los SCASEST, mientras que las guías americana y europea consideran una indicación IB en pacientes en los que se realiza angioplastia coronaria, especialmente en diabéticos y sin riesgo elevado de hemorragias.

Pretratamiento con prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

El estudio ACCOAST (68) evaluó la utilización de una dosis de carga de 30 mg de prasugrel o placebo, seguidos de 30 mg o 60 mg (en caso de haber recibido placebo) en el momento de la angioplastia, en 4.033 pacientes con SCASEST. El pretratamiento con prasugrel no redujo los eventos isquémicos y sí produjo un aumento en la incidencia de hemorragias mayores y las potencialmente mortales. Este estudio reconfirma que el prasugrel debe utilizarse solo cuando se conoce la anatomía coronaria.

Tratamiento con prasugrel en pacientes con SCASEST y tratamiento conservador

El estudio TRILOGY ACS, (66) doble ciego, aleatorizó 7.243 pacientes menores de 75 años y 2.083 pacientes mayores de 75 años tratados con una dosis de 10 mg y 5 mg (carga 30 mg) por día de prasugrel comparado con 75 mg (carga 300 mg) de clopidogrel, respectivamente. En pacientes con un peso < 60 kg también se ajustó la dosis a 5 mg por día. La aleatorizaciónse llevó a cabo luego del cuarto día del SCASEST. El punto final combinado (muerte cardiovascular, IAM o ACV) a los 30 meses fue similar en los pacientes < 75 años (13,9% *vs.* 16%; p = 0,21) y en la población total (18,7% *vs.* 20,3%; p = 0,45). La incidencia de hemorragias menores fue mayor en el grupo prasugrel (< 75 años), especialmente en aquellos que reciben aspirina > 100 mg. Los resultados de este estudio desalientan la utilización del prasugrel en los que se opta por tratamiento conservador.

Ticagrelor

El ticagrelor es una droga antiagregante plaquetaria no tienopiridínica (ciclopentil triazol pirimidina -CPTP-), que inhibe en forma reversible (no covalente) el receptor P2Y12 de la plaqueta, de rápido inicio de acción (< 2 horas con una inhibición plaquetaria > 30% en los primeros 30 minutos), dado que no necesita ser activada por el sistema del citocromo P450 (CYP2C19) y además le confiere una baja variabilidad de respuesta interindividual con niveles plasmáticos estables y una vida media corta con respecto a las tienopiridinas (6-8 horas) (véase Tabla 7). El estudio PLATO (69) aleatorizó 18.624 pacientes con SCA (62,5% sin elevación del ST) a recibir ticagrelor (carga de 180 mg y 90 mg/12 h de mantenimiento) *versus* clopidogrel (carga de 300 mg a 600 mg y 75 mg/día de mantenimiento). El diseño del estudio fue doble ciego, doble *dummy* en pacientes con todo el espectro del síndrome coronario agudo. La aleatorización se efectuaba al ingreso del paciente y solo se excluyeron los pacientes con supradesnivel ST que no se reperfundían o que recibían trombolíticos. El estudio fue representativo de una población general con SCA. A los 12 meses, el ticagrelor mostró una reducción absoluta del 1,9% y una reducción relativa de 16% del punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, IAM y ACV (9,8% *vs.* 11,7%; HR 0,84 IC 95% 0,77-0,92; p < 0,001) a expensas de menor incidencia de IAM y muerte cardiovascular. Cuando se separa el beneficio de acuerdo con el tipo de SCA, se observa una nítida diferencia en aquellos SCA sin elevación del ST. En el análisis específico de IAM no Q (n = 7.955), el punto final primario se redujo el 17% (11,4% *vs.* 13,9%), pero no hubo diferencias en angina inestable (n = 3.112) (8,6% *vs.* 9,1%). El 72% de los pacientes en cada grupo tuvieron una intervención invasiva planificada, de los cuales a la mayoría (67%)

se les fue efectuó una ATC dentro de las primeras 24 horas de la aleatorización. La reducción del punto final en la población sometida a angioplastia fue similar a la población general, también a expensas de menor infarto y mortalidad (cardiovascular y total). El análisis individual de los eventos demostró una reducción de muerte de causa cardiovascular (4,0% *vs.* 5,1%; p < 0,001), mortalidad por todas las causas (4,5% *vs.* 5,9%; p < 0,001) e IAM (5,8% *vs.* 6,9%; p = 0,005), sin diferencias con respecto al ACV (1,5% *vs.* 1,3%; p = 0,22).

Los beneficios del ticagrelor sobre el clopidogrel fueron evidentes en los primeros 30 días y persistieron hasta el año con curvas en continua divergencia. Un hallazgo muy notorio fue la reducción de la mortalidad cardiovascular y, sobre todo, la reducción absoluta del 1,4% en la mortalidad por todas las causas. La trombosis del *stent* fue menor para ticagrelor (1,3% *vs.* 1,9%; HR 0,67 IC95% 0,50-0,91; p = 0,009). La incidencia de hemorragia mayor entre ambas drogas fue similar, tanto para la definición PLATO como para la definición TIMI de sangrado; sin embargo, la hemorragia mayor no relacionada con cirugía de revascularización fue el 19% más elevada en el grupo ticagrelor (4,5% *vs.* 3,8%; p = 0,03), como también la incidencia global de hemorragias mayores y menores (16,1% *vs.* 14,6%; p = 0,008). Tampoco se observaron diferencias de sangrado en los pacientes sometidos a cirugía.

En el estudio PLATO se excluyeron los pacientes que hubieran recibido trombolíticos en las 24 horas previas a la aleatorización, presentaran riesgo de bradicardia y recibieran drogas metabolizadas por el sistema del citocromo P450 (ketoconazol, claritromicina, ritonavir y atazanavir, entre otros). En cuanto a los efectos adversos, el ticagrelor produjo una incidencia mayor de disnea en comparación con el clopidogrel (14,2% *vs.* 9,2%; p < 0,001) y una incidencia mayor de pausas ventriculares, sobre todo la primera semana de tratamiento; sin embargo, se observaron pocas suspensiones del tratamiento por estas causas, que fueron mayores para el ticagrelor que para el clopidogrel.

El efecto del ticagrelor comparado con el clopidogrel fue consistente en todos los subgrupos predeterminados (edad, sexo, tratamiento concomitante, etc.) y su efecto se comparó en diferentes subestudios publicados. Entre ellos se destaca el subestudio de pacientes operados, en donde se observó reducción del punto final primario similar al estudio general y una reducción del 50% de la mortalidad por todas las causas. (70) Los mismos efectos se observaron en pacientes con terapia invasiva planificada (71) y en pacientes con manejo no invasivo. (72) Del mismo modo fueron reproducidos los resultados del estudio general en pacientes diabéticos, (73) pacientes con SCA y AIT (74) y en los ancianos. (75)

No hay estudios que comparen la eficacia entre prasugrel y ticagrelor.

Cuál inhibidor P2Y12 se debe elegir

Tanto el prasugrel como el ticagrelor se presentan como drogas más eficaces que el clopidogrel y esto se ha reflejado en las recomendaciones de algunas guías (europeas, canadienses y del American College of Chest Physicians); sin embargo, la evidencia que los avala proviene de un solo estudio en cada caso. Los datos sobre prasugrel se reducen a los pacientes intervenidos y comparados contra clopidogrel en dosis que hoy se consideran insuficientes. Su efecto se focaliza en la reducción de infarto y con anatomía conocida. Es una droga que mostró efectos adversos en determinados subgrupos, especialmente en ancianos, antecedentes de ACV y bajo peso corporal. El ticagrelor se estudió en una población más representativa del espectro general, y por lo tanto con más validez externa, apoyado en la consistencia demostrada en poblaciones específicas con y sin tratamiento invasivo. Las diferencias a favor del ticagrelor se observaron en mortalidad e infarto, no así en ACV. Fue llamativa la reducción de mortalidad por todas las causas en este estudio, que si bien no fue dimensionado para tal propósito, no deja de ser un dato por demás influyente en las recomendaciones tanto extranjeras como argentinas. Sin embargo, esta evidencia significativa, en opinión de los autores, todavía no alcanza para justificar una diferencia en la recomendación. Por lo tanto, en esta guía se considera que el ticagrelor y el clopidogrel son la indicación primaria en pacientes con SCASEST de riesgo mediano a alto que todavía no se han cateterizado.

Precocidad en la administración

El inhibidor P2Y12 debe instituirse tan pronto como sea posible, antes del cateterismo. Se ha demostrado extensamente la utilidad del pretratamiento con clopidogrel en un metaanálisis que incluye estudios como CURE, PCI CURE, CREDO y otros. (76) Esta estrategia incluye el clopidogrel, el ticagrelor y bloqueadores IIb/IIIa, no así el prasugrel, que se administra en sala de hemodinamia por las razones ya anotadas.

Interrupción y adherencia

Empíricamente se ha establecido que el clopidogrel y el ticagrelor deben suspenderse por lo menos 5 días antes de cirugía de revascularización y el prasugrel, 7 días antes. Cuando la situación de riesgo así lo indique, el paciente será operado por decisión médica pudiendo emplearse plaquetas transfundidas en forma preventiva o durante el acto quirúrgico.

La interrupción del tratamiento antiagregante cuando se han colocado *stents* ha sido motivo de intensa discusión y ha generado no pocos estudios para lograr definiciones, ya que la evidencia a este respecto no es definitiva.

Las guías europeas y americanas de revascularización sugieren un año de tratamiento en todos los pacientes con SCA, independientemente de la estrategia de revascularización utilizada (tipo de *stent*: metálico o farmacológico). (77) Las guías 2011 ACCF/AHA/SCAI para ATC indican que la duración de la inhibición P2Y12 con ticagrelor, prasugrel o clopidogrel luego de un SCA debe indicarse por lo menos por 12 meses. (78)

La magnitud de la evidencia no es demasiada y hay muchas preguntas no respondidas. La duración de la terapia puede ser orientada al paciente (agudeza del cuadro, tipo de antecedentes, etc.) u orientada al tipo de dispositivo (*stent* metálico, farmacológico, número de *stents*, etc.).

El registro PARIS, (79) en 5.031 sujetos seguidos hasta 24 meses, definió tres tipos de no adherencia al tratamiento: "discontinuación" (recomendación del médico), "interrupción" (suspensión voluntaria o guiada para realizar cirugía y restitución dentro de los 14 días) y "disrupción" (suspensión por sangrado o falta de adherencia) mostrando tasas de eventos elevada en los no adherentes (OR 1,41 y 1,50 para interrupción y disrupción) comparada con los adherentes (OR 0,63 para discontinuación). El registro SWEDEHEART (80) en 56.440 pacientes demostró el efecto favorable de la mayor duración de la terapia con clopidogrel para reducir el evento isquémico compuesto en pacientes después de un SCA. Hay varios estudios aleatorizados terminados y otros en progresión investigando la duración óptima de la doble terapia antiplaquetaria (DTA). (81) El estudio DAPT (82) en 26.195 pacientes (23.210 con *stent* farmacológico) concluyó que no hay un solo esquema, que la disrupción aumenta los riesgos aunque la discontinuación parece segura y que no todos los *stents* farmacológicos son lo mismo. En el estudio PRODIGY, (83) 6 meses de tratamiento con clopidogrel (n = 983) fueron iguales en reducción de eventos isquémicos que 24 meses de tratamiento (n = 987), pero presentaron mucho menos sangrado (3,5% *vs.* 7,4%, HR 0,46; p = 0,001). En este estudio se compararon también los *stents* metálicos con diferentes tipos de *stents* liberadores de fármacos. Se encuentran en curso estudios como GLOBAL LEADERS (Clinical Trials.gov.), en el cual se comparan diferentes tiempos y regímenes de tratamiento con aspirina, ticagrelor y clopidogrel en 16.000 pacientes de origen agudo y crónico. Como conclusión puede decirse que la duración de la DTA es un balance entre el beneficio (nivel paciente y nivel de lesión blanco) y el riesgo (sangrado), lo cual requiere un diseño muy cuidadoso de los estudios. Debe tenerse en cuenta una serie de variables, como la variabilidad de duración de la DTA, potenciales diferencias en el tipo de *stent*, potencia de la droga y la variación individual.

Cangrelor

Se trata de un inhibidor P2Y12 intravenoso de comienzo y cese de acción muy rápidos. Se evaluó en el estudio Champion Phoenix, (84) en el que se observó una reducción del punto final isquémico del 5,9% con clopidogrel al 4,7% con cangrelor (p = 0,006), pero fundamentalmente por reducción de infarto posprocedimiento. También hubo una reducción de trombosis del *stent* del 1,4% al 0,8% (p = 0,01). Hasta ahora, la droga no se ha aprobado por considerarse los beneficios demasiado marginales.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Los receptores IIb/IIIa son estructuras glicoproteicas pertenecientes a la familia de las integrinas y vía final común de la activación y agregación plaquetaria a través del fibrinógeno (ligando). Las drogas bloqueantes de los receptores IIb/IIIa por vía intravenosa inducen una inhibición mucho más completa de la agregación plaquetaria que la aspirina. La utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa durante la ATC en pacientes con riesgo elevado ha demostrado un efecto beneficioso notable: tomados en conjunto los estudios EPIC, CAPTURE, RESTORE y EPILOG, se observó una reducción a la mitad de las complicaciones agudas y de la incidencia asociada de muerte o infarto. En cambio, el impacto de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en el tratamiento médico de la AI no ha sido tan impactante en los seis ensayos en los que fueron evaluados (85): PRISM, (86) PRISM PLUS (87) (ambos con tirofibán), PARAGON (88) (lamifibán), PURSUIT (87) (eptifibatide), PARAGON B (89) (lamifibán) y GUSTO IV (90) (abciximab). El metaanálisis considera un total de seis estudios que sumaron 31.402 pacientes. A los 30 días de inclusión se observó una reducción moderada del riesgo de infarto o muerte en los pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa (11,8% *vs.* 10,8%, OR 0,91 IC 95% 0,84-0,98; p = 0,015). En forma general es evidente que el efecto beneficioso existe pero es reducido, y no impacta en la mortalidad. Una buena parte del beneficio de los inhibidores de la GP IIb/IIIa en los ensayos clínicos surge de la reducción de infarto, y el tipo de infarto que previene es de muy pequeña magnitud, como el observado periprocedimiento en las ATC. Dado que el beneficio en forma global para una intervención costosa es de baja magnitud y conlleva riesgo hemorrágico, se ha analizado su papel en diferentes subgrupos de riesgo o de conductas médicas iniciales, que se describen a continuación.

Derivados a angioplastia precoz

El beneficio de los inhibidores de la GP IIb/IIIa es más acentuado cuando los pacientes son derivados a intervenciones precoces con angioplastia: RRR del 34% (IC 95% 14-49) *versus* sin angioplastia: RRR del 10,7% (IC 95% 0,5-20). En forma comparativa, se reducen en forma absoluta 1,25 eventos (infarto o muerte) cada 100 pacientes tratados que no son derivados a ATC y 4,1 eventos en los que se efectúa ATC en fase aguda por criterios de indicación clínica.

Troponina elevada

En los primeros ensayos, en análisis retrospectivos se observó que los pacientes más beneficiados eran aquellos con niveles elevados de Tn al ingreso. Sin embargo, el estudio de mayores dimensiones GUSTO IV no mostró ventajas en los pacientes con Tn T elevada, y fue el único que determinó la Tn T o I en forma prospectiva al ingreso y la utilizó como criterio de inclusión en cada institución. El estudio GUSTO IV empleó una estrategia conservadora inicial con

una tasa muy baja de intervenciones en las primeras 72 horas (2%), lo que podría explicar en parte la falta de beneficio. El beneficio solo se observa en los estudios con intervenciones precoces, y tomado en forma global es escaso. Sobre la base de los resultados del GUSTO IV, la indicación solo por la presencia de Tn elevada es difícil de sostener, salvo que el paciente sea derivado a una intervención en forma precoz. Incluso en este último estudio, el de mayores dimensiones, se sugiere una inducción de mayor riesgo precoz con el abciximab.

Primeras horas de evolución y previo a la angioplastia

En un análisis *post hoc* restringido a las primeras horas de evolución en los estudios PURSUIT, PRISM PLUS y CAPTURE se observó una reducción del riesgo relativo de infarto o muerte del 62%, 33% y 26%, respectivamente. Sin embargo, en conjunto, el número de eventos que evaluaron en esas horas fue escaso y la publicación del ensayo GUSTO IV revirtió esta tendencia. Tomados en conjunto con el estudio GUSTO IV, en el período previo a la derivación o hasta las 72 horas, la incidencia de infarto o muerte fue similar con o sin inhibidores: 1,49 *versus* 1,57 (RR 0,95 IC 95% 0,76-1,18). Quizá la explicación provenga del criterio de inclusión utilizado en el ensayo GUSTO IV, en el que se excluyeron los pacientes que el médico presumiera que debían ser derivados a intervención en forma precoz. Excluyeron de tal manera a los pacientes más graves en términos de presentación clínica (SCA de riesgo alto), que es probable que sean los más beneficiados en esta etapa precoz por la inminencia de un evento. Aun con esta salvedad, el GUSTO IV ha debilitado mucho la indicación de rutina de inhibidores de la GP IIb/IIIa en la fase aguda, salvo que el paciente se planifique para una derivación de emergencia o se encuentre con una presentación de riesgo muy alto.

En el contexto de la angioplastia con *stent*, parecería que los inhibidores de la GP IIb/IIIa tendrían un efecto adicional a la mejora de los resultados que el *stent* provee *per se*, como demuestran los estudios EPISTENT (91) y ESPRIT. (92) El mayor riesgo con este grupo de drogas es el desarrollo de hemorragias y trombocitopenia. En el estudio PURSUIT se incrementó un 30% la necesidad de transfusiones (del 9,2% al 11,6%), pero el 80% de ellas se efectuaron durante la cirugía de revascularización. En el estudio PARAGON, la dosis alta de lamifibán indujo un incremento del sangrado del 5,5% al 12,1% ($p < 0,001$), lo que no se observó con las dosis bajas, que a su vez tuvieron el mejor perfil de efectividad. La incidencia de sangrado con tirofibán fue baja en los estudios PRISM (0,4% en ambos grupos) y PRISM PLUS (3% en el grupo heparina y 4% con tirofibán y heparina; p = ns). La trombocitopenia aumentó significativamente del 0,4% en el grupo heparina al 1,1% en el grupo tirofibán. Resulta claro que existe un incremento del riesgo de hemorragias con los inhibidores de la GP IIb/IIIa, y la diferente incidencia en los estudios es atribuible al uso de criterios de diagnóstico disímiles. La incidencia de trombocitopenia grave (< 50.000 plaquetas/mm^3) es del 2% en los pacientes con abciximab y del 1% con eptifibatide, tirofibán y lamifibán.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE ANTIAGREGANTES ORALES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Aspirina en dosis de carga de 300-325 mg tan pronto como sea posible y luego continuar con dosis de 100 mg en forma indefinida.	I	A
Clopidogrel en pacientes de riesgo moderado/alto en dosis de carga de 300-600 mg y continuar con 75 mg/día en dosis de mantenimiento durante al menos 12 meses.	I	B
Ticagrelor en pacientes de riesgo moderado/alto en dosis de carga de 180 mg y 90 mg cada 12 horas en dosis de mantenimiento durante al menos 12 meses.	I	B
Prasugrel en pacientes de riesgo moderado/alto, luego de conocer la anatomía coronaria, en dosis de carga de 60 mg. Continuar con dosis de mantenimiento de 10 mg día hasta 12 meses.	I	B
Clopidogrel en dosis de carga de 600 mg, en caso de angioplastia inmediata. Continuar con dosis de mantenimiento de 75 mg/día por al menos 12 meses.	I	B
Clopidogrel en dosis de mantenimiento de 75 mg/día por tiempo indeterminado en pacientes que no pueden recibir aspirina.	I	B
En caso de cirugía de revascularización suspender el clopidogrel 5 días antes.	I	B
En caso de cirugía de revascularización suspender el ticagrelor 5 días antes.	I	B
En caso de cirugía de revascularización suspender el clopidogrel 7 días antes.	I	B
Ticagrelor en pacientes con disfunción renal grave, artritis gotosa o hiperuricemia.	I	C
Prasugrel en dosis de mantenimiento de 5 mg en pacientes de < 60 kg de peso.	IIb	C
Prasugrel asociado con tratamiento conservador.	III	B
Prasugrel en pacientes que hayan recibido tratamiento fibrinolítico en las últimas 24 horas, < 60 kg de peso o antecedentes de ACV/AIT.	III	B
Prasugrel en pacientes con indicación de cirugía de revascularización.	III	B
Prasugrel en pacientes con utilización crónica de AINE.	III	C
Ticagrelor en pacientes que hayan recibido tratamiento fibrinolítico reciente.	III	C

Ticagrelor en pacientes con disfunción hepática moderada a grave o con uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4.		
Ticagrelor en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.	III	C
Ticagrelor en pacientes con bradicardia sinusal y/o bloqueo auriculoventricular de cualquier grado o antecedente de asma bronquial.	III	C

ACV/AIT: Accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio. AINE: Antiinflamatorios no esteroides.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE ANTIAGREGANTES INTRAVENOSOS

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes seleccionados para terapéutica invasiva precoz (en la evolución aguda de la angina inestable, con dolor reciente, angina recurrente, troponina elevada, trombo visible durante el cateterismo).	I	A
Inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con angina refractaria derivados a intervención.	I	B
Inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes con riesgo alto a la espera de una derivación a un centro de mayor complejidad.	I	B
Inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes en los que no se planea una estrategia invasiva y/o sin criterios de riesgo alto.	III	C

GP: Glicoproteína.

RIESGO HEMORRÁGICO

Desde hace unos años se viene observando en registros y ensayos clínicos que la hemorragia en pacientes SCA en evolución se asocia con un incremento de la mortalidad. Este incremento es independiente del diagnóstico final del SCA (93) y obedece a múltiples causas, como inflamación, suspensión de antitrombóticos por el sangrado, descompensación hemodinámica y transfusión sanguínea. (94) Esta última, en algunos de estos registros, fue el evento hospitalario más prevalente, con ocurrencia en el 9,9% de los pacientes. (95)

Desde la observación de la asociación entre sangrado y mortalidad, la evaluación del riesgo hemorrágico se ha incorporado como una variable más en la toma de decisiones en los SCA, juntamente con el riesgo isquémico.

Para esto se han desarrollado clasificaciones de riesgo de hemorragia, a partir de registros o cohortes de estudios clínicos en el contexto de los SCA.

La más utilizada en nuestro medio es la del registro CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation) (Tablas 8 y 9), que se desarrolló a partir de una cohorte de 71.277 pacientes del registro CRUSADE (cohorte de derivación) y después se validó en una cohorte de 17.857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro. (96) Esta clasificación incorpora variables de ingreso y del tratamiento recibido, lo que le otorga una elevada precisión para la predicción del riesgo hemorrágico. Si bien la edad no está incluida en las variables de cálculo, lo está, en

Tabla 8. Algoritmo usado para determinar la clasificación de riesgo CRUSADE

Predictor	Puntos
Hto basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
> 40	0
Depuración de creatinina	
< 15	39
15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
FC (latidos/min)	
< 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
> 121	11
PA sistólica	
< 90	10
91-100	8
101-120	6
121-180	1
181-200	3
> 201	5
Sexo	
Varón	0
Mujer	8
IC al contacto	
No	0
Sí	7
Diabetes	
No	0
Sí	6
EVP	
No	0
Sí	6

Hto: Hematocrito. PA: Presión arterial. IC: Insuficiencia cardíaca. EVP: Enfermedad vascular periférica.

Tabla 9. Riesgo hemorrágico según puntaje CRUSADE

Puntaje	Riesgo hemorrágico	Sangrado (%)
0-20	Muy Bajo	3,1
21-30	Bajo	5,5
31-40	Intermedio	8,6
41-50	Alto	11,9
> 50	Muy alto	19,5

forma indirecta, a través de la determinación de la depuración de creatinina, ya que es una variable utilizada en la fórmula para dicho cálculo (véanse Tablas 1 y 2).

Existen otras clasificaciones que, pese a que no se han validado en cohortes independientes, han servido para identificar variables asociadas con aumento del riesgo hemorrágico. Un ejemplo de ellas es la de los estudios ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) y HORIZONS (Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction) derivada de una cohorte de 17.421 pacientes con SCA, en la que se identificaron seis variables basales independientes de predicción (sexo femenino, edad avanzada, creatinina sérica elevada, recuento leucocitario, anemia, IAMSEST o IAMCEST) y una variable relacionada con el tratamiento (uso de heparina y un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa más que la bivalirudina sola). (97) Estas variables pueden ser utilizadas por el clínico en la predicción del riesgo hemorrágico y muchas de ellas son compartidas con las del registro CRUSADE mencionado anteriormente. Ambos sistemas de clasificación de riesgo se desarrollaron a partir de cohortes en las que se utilizó, de manera predominante o exclusiva, un acceso femoral para la intervención. La utilización de acceso radial, con la que se reduce significativamente el sangrado, podría cambiar el valor predictivo de estos puntajes. Ningún puntaje reemplazará a la evaluación clínica del paciente.

Las modalidades de tratamiento también desempeñan un papel importante en la producción de sangrado. El riesgo de sangrado aumenta con el número de fármacos antitrombóticos utilizados, incluidos los anticoagulantes, el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores del receptor P2Y12 y, sobre todo, los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa.

PREVENCIÓN DEL SANGRADO

La prevención de las hemorragias es un objetivo de igual importancia que la de los episodios isquémicos. Por lo tanto, en la evaluación del riesgo en pacientes con SCASEST, además del riesgo isquémico, deberá considerarse el riesgo hemorrágico.

La prevención de las hemorragias debe abarcar desde la selección de los fármacos más seguros hasta la prescripción de las dosis adecuadas (teniendo en cuenta edad, sexo y depuración de creatinina). Además, la duración del tratamiento antitrombótico no deberá prolongarse más allá de lo recomendado por las guías de tratamiento. Cuando se utilice una estrategia invasiva, la vía radial es preferible a la femoral por su menor incidencia de sangrado. (98)

Como las hemorragias gastrointestinales constituyen un 50% de todos los episodios hemorrágicos espontáneos durante la fase inicial de los SCA, la protección gástrica está indicada, especialmente en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia digestiva (historia de sangrado gastrointestinal o úlcera péptica, infección por *Helicobacter pylori*, edad > 65 años, puntaje CRUSADE elevado, uso concomitante de AINE, corticoides o anticoagulación oral). Los inhibidores de la bomba de protones son de utilidad, así como los bloqueantes de los receptores H2 (ranitidina o similares). (99)

Si bien la potencial interacción entre el clopidogrel y el omeprazol y, en menor grado, con otros inhibidores de la bomba de protones es demostrable *in vitro*, no parece ser clínicamente importante. Se ha sugerido el uso de pantoprazol en lugar de omeprazol, ya que no interfiere con el metabolismo del clopidogrel a nivel del citocromo CYP 2Y12. (100)

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

El sangrado menor no requiere la interrupción de los tratamientos activos si no es persistente. El sangrado mayor, como el gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal u otras pérdidas importantes de sangre, requiere la interrupción y en algunos casos la neutralización del tratamiento antiplaquetario y antitrombínico cuando no se pueda controlar la hemorragia mediante intervenciones adecuadas. En los casos en que se pueda controlar completamente la hemorragia con medidas locales, puede no ser necesaria la interrupción del tratamiento antitrombótico. En la práctica clínica se tiene que sopesar el riesgo debido a la interrupción del tratamiento antitrombótico frente al riesgo de un episodio trombótico, especialmente en pacientes con *stents* coronarios.

La HNF se puede inhibir con una concentración equimolar de sulfato de protamina. El sulfato de protamina tiene un impacto menor en la neutralización de enoxaparina y no tiene efecto ante el fondaparinux o la bivalirudina. La bivalirudina tiene una vida media muy corta, por lo que la neutralización puede no ser necesaria. En el caso del fondaparinux, se ha recomendado el factor VIIa recombinante, aunque se puede asociar con un aumento del riesgo de complicaciones trombóticas. (101)

No existe un antídoto conocido para los fármacos antiplaquetarios como el AAS, el clopidogrel, el prasugrel o el ticagrelor; por lo tanto, su acción solo puede neutralizarse mediante transfusión de plaquetas frescas.

Los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa tienen diferentes propiedades farmacológicas importantes de considerar a la hora de evaluar las opciones de reversibilidad. Con el abciximab, la recuperación de la función plaquetaria normal tarda unas 48 horas después de la interrupción del tratamiento.

Los fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes no se deben reintroducir hasta que se haya conseguido un control estricto de la hemorragia durante al menos 24 horas.

IMPACTO DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

La transfusión sanguínea tiene efectos perjudiciales (exceso de muerte e IAM y también infecciones pul-

monares). Los mecanismos de los efectos perjudiciales de las transfusiones sanguíneas son multifactoriales y están relacionados, en la mayoría de los casos, con el almacenamiento de la sangre. El impacto negativo de las transfusiones sanguíneas en el resultado clínico depende en gran medida del hematocrito mínimo o de la concentración de hemoglobina cuando se administra la transfusión. La transfusión sanguínea tiene un impacto favorable si se aplica cuando los valores de hematocrito son < 25%, pero no por encima de este valor. (102) En pacientes hemodinámicamente estables se recomienda cada vez más considerar la transfusión solo en casos de una concentración basal de hemoglobina < 7 g/dl, mientras que no debe haber restricciones en el caso de pacientes en situación hemodinámicamente inestable o con isquemia miocárdica ocasionada por un contenido arterial de oxígeno bajo.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Evaluar individualmente el riesgo hemorrágico de los pacientes utilizando algún puntaje de riesgo de sangrado validado (CRUSADE, OASIS 5).	I	C
Evaluar en cada paciente el tipo de antitrombótico y la duración del tratamiento a utilizar, basados en los riesgos isquémico y hemorrágico.	I	C
Utilizar fármacos o combinaciones de fármacos y procedimientos no farmacológicos (acceso vascular radial) con riesgo reducido de sangrado en pacientes con riesgo alto de hemorragia.	I	B
Uso de inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes H2 (p. ej., ranitidina) en pacientes con riesgo aumentado de hemorragias gastrointestinales.	I	B
Interrupción o neutralización de los tratamientos anticoagulantes y antiplaquetarios en caso de hemorragia mayor, excepto cuando se pueda controlar adecuadamente con medidas hemostáticas específicas.	I	C
Manejar las hemorragias menores preferiblemente sin interrumpir los tratamientos activos.	I	C
Transfusión sanguínea únicamente, luego de una evaluación individualizada, cuando el hematocrito sea inferior a 25% o compromiso hemodinámico o ante isquemia miocárdica secundarios a la caída del hematocrito ocasionada por el sangrado.	I	B

ESTRATEGIA INICIAL INVASIVA *VERSUS* CONSERVADORA

En el SCASEST, a diferencia de cuando hay supradesnivel del ST, el beneficio de la intervención sistemática ha sido más controversial. (7) Un pequeño subgrupo de pacientes requiere la intervención inmediata; sin embargo, la mayoría permite más tiempo para seleccionar la estrategia a seguir. La indicación de una estrategia invasiva y el momento de efectuarla dependen de una correcta y acabada estratificación precoz del riesgo en una población que es heterogénea.

Dentro del conjunto total de pacientes con SCASEST existe un subgrupo de extrema gravedad, con criterios de riesgo muy alto, que incluyen isquemia en evolución (sin elevación ST), inestabilidad hemodinámica o eléctrica que requiere cateterismo y eventual revascularización urgente (lo antes posible, en general menos de 4 horas). (7) Sin embargo, la gran mayoría de los casos admitidos en las unidades coronarias no presentan dichas características. (103)

Se llama estrategia invasiva sistemática o simplemente "estrategia invasiva" a la realización luego de instituida la terapia antitrombótica y antiisquémica de cateterismo cardíaco a todos los pacientes, sin importar la respuesta al tratamiento.

La estrategia invasiva se subdivide entonces en dos: los pacientes que requieren cateterismo con eventual revascularización "urgente" y que se realizará muy pronto después del ingreso y los pacientes en los que electivamente se realizará cateterismo/revascularización "temprana" (4-24 horas) pero no urgente. Cuanto más tiempo pasa entre la admisión y el cateterismo, mayor importancia cobra el tratamiento antiplaquetario previo (*upstream*).

La interpretación de los ensayos clínicos que evaluaron estas estrategias es compleja ya que presentan algunas diferencias metodológicas en su diseño, además de que incluyeron poblaciones con distinto riesgo, se llevaron a cabo en distintos momentos evolutivos del tratamiento de los SCASEST (distinto tratamiento médico, ATC sin *stent*, con *stent* metálico, con *stent* farmacológico) y presentaron diferentes porcentajes de intervención y entrecruzamiento, etc. (104-107)

Inicialmente, del metaanálisis de Mehta y colaboradores (108) surgió el concepto de que la estrategia invasiva sistemática generaba una tasa mayor de eventos intrahospitalarios (muerte, IAM), la cual era compensada con una reducción de muerte e infarto a mediano y a largo plazos.

Varios estudios a finales de la década de los noventa y comienzos del 2000 se enfocaron en la evaluación de ambas estrategias. En el estudio FRISC II, en el que la conducta conservadora fue rígida (9% de intercambio a grupo invasivo), se obtuvo un gran beneficio clínico en pacientes tratados en forma invasiva y precoz. (104) El beneficio es mayor cuanto mayor es el riesgo del paciente.

En los resultados de este estudio se observó que el punto final de muerte o infarto ocurría en el 9,4% en los pacientes asignados a estrategia invasiva y en el 12,1% en el grupo de estrategia no invasiva (p < 0,03). La mortalidad al año fue del 2,2% *versus* el 3,9% para ambas ramas, respectivamente. Los resultados de FRISC II a largo plazo mostraron una reducción del punto final primario de muerte e infarto en la rama

invasiva con respecto a la conservadora (HR 0.81; p = 0,009). (109)

El estudio TACTICS TIMI 18 (110) demostró una reducción de muerte o infarto a los 6 meses en la rama invasiva con respecto a la conservadora en 2.220 pacientes (7,3% *vs.* 9,5%; p < 0,05).

El FRISC II y el TACTICS TIMI 18 mostraron diferencias favorables a la estrategia invasiva precoz, a ellos se agregó el estudio RITA 3, (105) el cual comparó ambas estrategias en 1.810 pacientes y mostró una reducción significativa del punto final combinado de muerte, infarto o angina refractaria, principalmente a expensas de esta última (9,6% *vs.* 14,5% favorable a terapia invasiva precoz).

La estrategia invasiva sistemática también fue evaluada en el estudio ICTUS (106) (todos pacientes de riesgo alto con dolor en las últimas 24 horas y elevación de Tn), en el que el grupo tratado con una estrategia invasiva precoz no solo tuvo una evolución similar que los pacientes tratados de forma conservadora, sino que hasta presentaron una tasa mayor de IAM, aunque la mayoría de ellos asociados con el procedimiento. La explicación más aceptada fue el más intenso tratamiento médico en este estudio más reciente, que incluía dosis altas de estatinas además de doble antiagregación, enoxaparina y IIb/IIIa, aunque la elevada tasa de revascularización (47%) del grupo de estrategia "no invasiva" podría explicar la falta de diferencias. En este estudio, en realidad, se compararon dos ramas invasivas de mayor y menor agresividad.

En el metaanálisis que reúne todos los estudios de estrategia invasiva *versus* conservadora, (111) incluido el ICTUS, se concluye que la terapia invasiva precoz es favorable con respecto a la conservadora inicial para reducir morbilidad, el infarto no mortal (7,6% *vs.* 9,1%, respectivamente, RR 0,83, 95% IC 0,72-0,96; p = 0,012) y hospitalización a 13 meses (RR 0,69, 95% IC 0,65-0,74; p < 0,0001).

En los últimos años y con la mejora en las técnicas de cateterismo, sumada al desarrollo de nuevos *stents* y drogas antiagregantes orales de más potencia y menor riesgo de sangrado que los antagonistas IIb/IIIa (que eran utilizados con más frecuencia en la época en que se realizaron esos estudios), el uso de la estrategia invasiva precoz se ha extendido notablemente. Las razones para esto son varias: en primer lugar, provee una aproximación invasiva a la estratificación del riesgo. Un 10-15% de los pacientes tendrán ausencia de lesiones obstructivas. Un 20-25% presentarán lesiones del tronco o de tres vasos y podrán beneficiarse con la cirugía. El resto podrá recibir la angioplastia de la lesión culpable, con una mejora en el pronóstico inmediato y alejado. En segundo término y no menos importante, la gran mayoría de estos pacientes son tratados con éxito y dados de alta más rápidamente.

Cabe destacar que el bajo nivel de complicaciones, la reducción del tiempo de internación y el uso en forma sistemática de drogas más agresivas (IIb/IIIa) han hecho de la estrategia invasiva prácticamente una elección de rutina en la gran mayoría de los centros cardiológicos argentinos.

Durante mucho tiempo se discutió cuál sería el tiempo ideal para la implementación de la estrategia invasiva. Varios estudios han evaluado este problema. El ISAR-COOL fue el estudio precursor, (112) con una rama muy precoz (2,4 horas) *versus* otra invasiva pero más tardía (86 horas). La estrategia muy temprana mostró una reducción de muerte e infarto (5,9% *vs.* 11,6%), siendo el beneficio principalmente por la reducción de eventos precateterismo en comparación con la rama tardía, lo cual sugiere que es riesgoso esperar.

Otro estudio dedicado a evaluar supuestos beneficios de un cateterismo muy precoz fue el ABOARD, (113) que comparó la intervención inmediata contra la realizada al día laboral siguiente, sin que se encontrara diferencia entre ambas estrategias.

La información más relevante y reciente proviene del estudio TIMACS, (114) en el que se evaluaron dos estrategias: cateterismo y revascularización temprana (dentro de las 24 horas, mediana 14 horas) *vs.* una más tardía con un retardo mínimo de 36 horas (mediana 50 horas). El estudio se detuvo en 3.301 pacientes y se pudo observar un resultado neutro para toda la población, pero cuando se estratificó según el puntaje GRACE, los pacientes de mayor riesgo experimentaron una reducción significativa del punto final isquémico (muerte, infarto o angina refractaria), del 21% al 13,9% (HR 0,65; IC 95% 0,48-0,89; p = 0,006). Los resultados de este estudio sugieren la conveniencia de un cateterismo temprano (dentro de las 24 horas) en pacientes con puntaje GRACE mayor de 140.

De lo antes mencionado podría inferirse que los SCASEST que presenten características de riesgo bajo pueden tratarse inicialmente de forma conservadora con buenos resultados**;** sin embargo, dentro del grupo de pacientes sin evidencia de cambios en el ECG o de marcadores miocárdicos elevados (cada vez menor por el advenimiento de ensayos más sensibles), o sea anginas inestables "puras", muchas unidades coronarias prefieren la estrategia invasiva, cuando los síntomas sugieren un accidente agudo de la placa (más de un dolor en reposo, rápida progresión, etc.).

Los pacientes con características de riesgo moderado-alto deben considerarse para un tratamiento invasivo con coronariografía y eventual revascularización, preferentemente dentro de las primeras 72 horas (mejor en las primeras 24 horas).

RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIA INVASIVA. INDICACIÓN DE CORONARIOGRAFÍA INMEDIATA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Angina y/o cambios del segmento ST persistentes luego del tratamiento médico inicial.	I	C
Infradesnivel del segmento ST extenso asociado con hipotensión arterial.	I	C

Insuficiencia cardíaca secundaria a isquemia extensa (incluye insuficiencia mitral).	I	C
Inestabilidad eléctrica (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular).	I	C

RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIA INVASIVA NO INMEDIATA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Cambios dinámicos del segmento ST-T o con síntomas recurrentes (angina refractaria).	I	A
Antecedentes de revascularización en el último año.	I	A
Riesgo elevado por puntajes (AHA, GRACE, TIMI).	I	A
Elevación significativa de biomarcadores.	I	A
Disfunción ventricular izquierda.	I	C
En caso de asociación con valvulopatías.	IIa	A
Antecedentes de revascularización (> 1 año).	IIa	A
En pacientes con comorbilidades importantes, en quienes el riesgo de revascularización es mayor que el beneficio.	III	C

RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIA CONSERVADORA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes de riesgo bajo sin síntomas recurrentes antes de tomar la decisión de una estrategia invasiva.	I	A
En pacientes sin síntomas recurrentes.	I	A
En pacientes de riesgo isquémico bajo (AHA/ACC, GRACE, TIMI).	I	A
En ausencia de isquemia significativa en prueba funcional.	I	A

SELECCIÓN DE ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN

ANGIOPLASTIA CORONARIA *VERSUS* CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

No hay estudios aleatorizados específicos modernos que comparen angioplastia y CRM en pacientes que están cursando un SCASEST. Esta población de pacientes agudos, desde el punto de vista anatómico, se conforman de la siguiente manera: un tercio presenta enfermedad grave de un vaso, la mitad presenta compromiso grave de múltiples vasos, un 10% tiene enfermedad significativa del tronco de la coronaria izquierda (TCI) y el 10-15% restante no presenta lesiones significativas. (115, 116)

En los pacientes portadores de lesión de un único vaso es habitual continuar con el tratamiento percutáneo luego del diagnóstico. Es reconocido el alto éxito terapéutico, la seguridad de dicha estrategia, su buen pronóstico a largo plazo y el bajo índice de complicaciones. Esta estrategia es aplicable también a los pacientes con inestabilidad hemodinámica o eléctrica secundaria a riesgo isquémico alto, por la que se ha solicitado angiografía de urgencia. Sin embargo, en pacientes portadores de enfermedad de múltiples vasos existen diversas estrategias: a) la revascularización percutánea de la arteria culpable, b) la revascularización percutánea de todos los vasos implicados, c) la CRM o un tratamiento híbrido (ATC vaso culpable y CRM posterior de enfermedad residual).

En pacientes estabilizados luego del episodio agudo, la estrategia de revascularización debe basarse en la condición clínica, así como en la gravedad y distribución de la enfermedad. En relación con el segundo punto, el estudio SYNTAX, que incluyó un 28,5% de SCA, diseñó un puntaje, el *SYNTAX score*, (SS) basado en la complejidad de las lesiones en pacientes portadores de enfermedad de tres vasos y/o enfermedad significativa del TCI. El SS se ha difundido como una herramienta que permite la selección de candidatos para una u otra forma terapéutica según el puntaje obtenido. Asimismo, su utilidad radica en la estratificación objetiva y pronóstica al analizar la enfermedad coronaria compleja. (117, 118) Una de las limitaciones de esta herramienta es la falta de variables clínicas. Por lo tanto, luego de conocer el compromiso grave de múltiples vasos, debemos tener en cuenta la presentación del cuadro (estabilidad hemodinámica y eléctrica del paciente, la refractariedad inicial, infarto no Q), los antecedentes del paciente (infarto de miocardio previo, deterioro de la función ventricular, diabetes mellitus, disfunción renal, edad, revascularización previa y resultado de esta, etc.), así como el contexto sanitario, la experiencia de los profesionales y la decisión del paciente.

La revascularización de la arteria culpable es habitualmente, luego del análisis clínico y angiográfico, la estrategia más frecuente en pacientes que presentan lesión de uno o dos vasos. Los pacientes portadores de enfermedad de múltiples vasos deberán ser discutidos en forma interdisciplinaria, aunque lo habitual es que los pacientes con lesión de tres vasos y en especial los que presentan lesión del TCI sean derivados a tratamiento quirúrgico. Otra opción que se considera en algunos centros es la posibilidad de realizar angioplastia de múltiples vasos, pero no es la opción más extendida.

A algunos pacientes con lesión de múltiples vasos, en determinados centros, se les trata la lesión culpable (especialmente si es descendente anterior proximal) con el plan de evaluar el requerimiento de una prueba funcional, la necesidad posterior de revascularización al resto de las lesiones y los tiempos para realizarlas.

La información relativa a la comparación de estrategia vaso culpable *versus* angioplastia en todos los vasos es escasa. En un registro que incluyó 105.866 pacientes portadores de enfermedad de múltiples vasos, cursando SCASEST, la angioplastia de múltiples vasos en un procedimiento se asoció con un éxito menor; sin

embargo, la morbimortalidad intrahospitalaria comunicada fue similar. (119)

Los resultados de la angioplastia han mejorado en forma marcada gracias a la utilización generalizada de los *stents* y de potentes antiagregantes. Los *stents* liberadores de droga (SLD) se han utilizado ampliamente en esta población en el último tiempo (30-50% de los SCA) en múltiples estudios internacionales. (120) Luego de comparar más de 10.000 pacientes portadores de SLD y *stents* convencionales, no se evidenciaron diferencias en mortalidad, IAM o trombosis. No obstante, se observó la reducción en forma significativa de nueva revascularización a largo plazo en los pacientes tratados con SLD. Concluimos que los SLD pueden utilizarse de manera segura en estos pacientes, indicándose conforme a características clínicas (diabéticos, IRC, etc.), anatómicas (bifurcaciones, lesiones ostiales, oclusiones crónicas, etc.) y evaluando el riesgo de sangrado en contexto del tiempo necesario de doble antiagregación (recomendación I A).

Por último, entre el 10% y el 15% de los pacientes cateterizados van a requerir cirugía. La gran mayoría de ellos puede esperar los 5 a 7 días necesarios para que desaparezca el efecto del tratamiento antiplaquetario, pero hay un grupo de pacientes que requiere cirugía en tiempos más breves (lesiones críticas del tronco, isquemia refractaria, etc.). (106) Si bien la doble antiagregación no es una contraindicación absoluta, incrementa el sangrado operatorio y requiere maniobras que lo minimicen, como transfusión de plaquetas, autotransfusión, cirugía sin bomba, etc. (121, 122)

En lo que respecta al momento de la intervención quirúrgica, en los estudios en los que se han evaluado estrategias precoces *versus* estrategias tardías no se observaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria. (123, 124) El momento de la intervención siempre debe ser individualizado (y guiado por síntomas recurrentes, estado hemodinámico, anatomía coronaria, riesgo hemorrágico, etc.), preferentemente discutido por un equipo de especialistas experimentado y realizado durante la misma internación. Los resultados del centro para la revascularización propuesta también deben tenerse en cuenta al decidir la conducta. (125)

RECOMENDACIONES SOBRE ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
La técnica de revascularización debe basarse en: - Gravedad clínica de la enfermedad. - Presencia de diabetes. - Características angiográficas de las lesiones. - Decisión de un equipo interdisciplinario cardiovascular.	I	C
La utilización de *stents* farmacoactivos se debe basar en las características basales individuales, la anatomía coronaria y el riesgo de hemorragia.	I	A

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN SUPRADESNIVEL DEL SEGMENTO ST. SITUACIONES ESPECIALES

MANEJO DE PACIENTES CON INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

Un porcentaje no despreciable de pacientes con SCA, de alrededor del 6% al 8%, tienen indicación de recibir terapia anticoagulante oral luego del alta hospitalaria. Las indicaciones más comunes en la práctica son la fibrilación auricular, las prótesis valvulares y la enfermedad tromboembólica venosa.

Cuando estos pacientes tienen además indicación de terapia antiplaquetaria simple o doble por un SCA o la colocación de un *stent* intracoronario, el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores aumenta 3-4 veces. (126) Por otra parte, en los pacientes que reciben anticoagulantes orales de forma crónica, la realización de la intervención coronaria conlleva más riesgo de sangrado. Es por esto que en estos pacientes la toma de decisiones requiere una evaluación de cada caso en particular. Daremos aquí algunos lineamientos generales en cuanto su manejo.

MANEJO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Se debe realizar un control de los parámetros de coagulación en los pacientes que al momento del SCASEST estén recibiendo anticoagulantes orales.

Si la intervención coronaria es urgente, esta podrá realizarse, independientemente del control, prefiriéndose para tal fin la vía radial a la femoral. Si no es urgente, podría realizarse también sin interrupción del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, de acuerdo con la RIN inicial, si se usa la vía radial. De esta forma se evita el tratamiento puente, que puede producir más complicaciones hemorrágicas o isquémicas. (127) Si solo es posible realizar la intervención por vía femoral, es conveniente aguardar a que la RIN sea < 2 para efectuar la intervención o retirar el introductor femoral, a menos que se disponga de dispositivos de cierre. Los *stents* farmacoactivos deben limitarse estrictamente a las situaciones clínicas o anatómicas en las que se espera un beneficio mayor que con los *stents* metálicos, como tratamiento de la reestenosis de un *stent* previo, o pacientes con lesiones largas, vasos pequeños y/o con diagnóstico de diabetes. En todas las otras situaciones el uso de *stents* farmacoactivos no está recomendado, ya que se prolongaría la necesidad de triple terapia, con posibilidad mayor de sangrado.

En los pacientes con riesgo tromboembólico alto en los que la suspensión, aunque sea transitoria, de la anticoagulación oral podría provocar eventos de trombosis o embolia se recomienda mantener siempre la anticoagulación en niveles terapéuticos. Esto podrá ser realizando el procedimiento sin suspender la anticoagulación oral o utilizando terapias puente

con heparinas si alcanza niveles subterapéuticos (RIN menor de 2). Se recomienda el uso de terapia puente con heparinas durante el procedimiento invasivo en pacientes valvulares con riesgo trombótico alto (prótesis mecánica mitral, aórtica monodisco o doble prótesis), en pacientes con fibrilación auricular y puntaje CHADS ≥ 4 o ACV previo y en pacientes con embolia pulmonar reciente (< 3 meses) o trombofilia. (128)

MANEJO AL ALTA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

No hay evidencia actual para el uso de los nuevos anticoagulantes orales con doble terapia antiplaquetaria, por lo que recomendamos el uso de antagonistas de la vitamina K. Se debe realizar una monitorización cuidadosa de la RIN luego del alta, cuando el tratamiento con antagonistas de la vitamina K tenga que combinarse con clopidogrel y/o dosis baja de AAS, recomendándose valores de 2-2,5. Si se usa tratamiento triple, este debe tener una duración limitada con dependencia del contexto clínico, la implantación de un *stent* metálico o farmacoactivo y los riesgos isquémico o hemorrágico, evaluados por las clasificaciones de riesgo o las características basales. (129)

En un pequeño estudio aleatorizado de solo 573 pacientes, la administración de clopidogrel y warfarina dio por resultado una tasa menor de hemorragias totales(a expensas solo de hemorragias menores) con respecto a la utilización de triple esquema.

Los episodios isquémicos sintomáticos fueron un criterio secundario de evaluación y no se incrementaron con la suspensión del AAS y la mortalidad total se redujo de hecho en un grado significativo con la utilización de clopidogrel y warfarina solamente. Si bien la reducción de la hemorragia mayor no fue importante, el número necesario a tratar (sin AAS) para evitar una hemorragia grave fue de 40 pacientes. (130) Debido a que un 50% de todos los sangrados espontáneos son gastrointestinales, se debe instaurar protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones, excepto contraindicación.

Se encuentran en desarrollo estudios que sustituyen los antagonistas de la vitamina K por nuevos anticoagulantes orales en caso de fibrilación auricular coexistente con colocación de *stents*.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Se recomienda realizar un control de la coagulación basal en todos los pacientes con un SCA que estén tratados con anticoagulantes orales. Clase I, Nivel de evidencia C.
- Se recomienda el uso de la vía radial por sobre la femoral para la intervención en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Clase I, Nivel de evidencia C.
- Si se utiliza la vía radial y el procedimiento se realiza con niveles terapéuticos de RIN se puede obviar la terapia puente con heparinas. Clase I, Nivel de evidencia C.
- Se recomienda el uso de terapia puente con heparinas durante el procedimiento invasivo en pacientes valvulares con riesgo trombótico alto (prótesis mecánica mitral, aórtica monodisco o doble prótesis). Clase I, Nivel de evidencia C.
- Se recomienda el uso de terapia puente con heparinas durante el procedimiento invasivo en pacientes con fibrilación auricular y puntaje CHADS ≥ 4 o ACV previo y en pacientes con embolia pulmonar reciente (< 3 meses) o trombofilia. Clase I, Nivel de evidencia C.
- Se recomienda la utilización de *stents* metálicos por sobre la de *stents* farmacoactivos en pacientes con indicación de anticoagulación oral luego del alta, excepto indicación precisa de *stents* farmacoactivos. Clase I, Nivel de evidencia C.
- Se recomienda tratar a todos los pacientes con indicación de anticoagulación oral según riesgo embólico y hemorrágico utilizando triple esquema por el tiempo mínimo requerido. Clase IIa, Nivel de evidencia B.
- La utilización de clopidogrel y antagonistas de la vitamina K es preferible por sobre el triple esquema antitrombótico en pacientes con riesgo alto de sangrado tratados con *stents* intracoronarios e indicación de anticoagulación oral. Clase IIa, Nivel de evidencia B.
- Se recomienda utilizar protección gástrica en pacientes con indicación de anticoagulación y tratamiento antiplaquetario. Clase I, Nivel de evidencia B.
- Se recomienda mantener una RIN de 2-2,5 luego del alta hospitalaria en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K que deban recibir doble terapia antiplaquetaria. Clase IIb, Nivel de evidencia C.
- Se recomienda posponer todos los procedimientos programados que conlleven riesgo de sangrado por al menos 6 semanas luego de la colocación de un *stent* metálico y por 6 meses luego de un *stent* farmacológico. Clase I, Nivel de evidencia C.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Realizar un control de la coagulación al ingreso en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes orales.	I	C
Utilización de la vía radial por sobre la femoral en pacientes tratados con anticoagulación oral.	I	C
Utilización de *stents* metálicos por sobre los farmacoactivos en pacientes tratados con anticoagulación oral, salvo indicación precisa.	I	C
Suspensión de la anticoagulación oral para la realizar de procedimientos invasivos.	I	C
Si el procedimiento no es urgente diferirlo de acuerdo con la droga: Tratados con antagonista de la vitamina K: RIN < 2. Tratados con dabigatrán: – 24 horas desde la última dosis si la depuración de creatinina es > 50 ml/min. – 48 horas desde la última dosis si la depuración de creatinina es de 30-49 ml/min. – 96 horas desde la última dosis si la depuración de creatinina es < 30 ml/min. Tratados con rivaroxabán:	I I	C C

– 24 horas desde la última dosis si la depuración de creatinina es 30 ml/min. – 48 horas desde la última dosis si la depuración de creatinina es < 30 ml/min. Tratados con apixabán: – 48 horas en procedimientos con riesgo alto de sangrado o depuración de creatinina de 15 a 30 ml/min. – 24 horas en procedimientos de riesgo bajo de sangrado o depuración de creatinina mayor de 30 ml/min.	I	C
Si se realiza CCG con RIN en niveles terapéuticos por vía radial, se puede obviar la terapia puente con heparinas.	I	C
Utilizar terapia puente con heparinas en caso suspensión de la anticoagulación oral, RIN < 2 y riesgo trombótico alto (prótesis mecánica mitral, prótesis mecánica aórtica monodisco, fibrilación auricular y CHADS2 ≥ 4 o ACV previo, tromboembolia de pulmón de menos de 3 meses o trombofilia).	I	C
Utilización de triple esquema (anticoagulación y doble antiagregación) en pacientes con indicación de anticoagulación oral, por el mínimo tiempo requerido.	IIa	B
Mantener una RIN de 2-2,5 en pacientes que reciben triple esquema.	IIb	C
Utilización de clopidogel asociado con antagonistas de la vitamina K por sobre el triple esquema en pacientes con *stent* coronario e indicación de anticoagulación oral, particularmente en pacientes con riesgo elevado de sangrado.	IIa	B
Utilización de protección gástrica (inhibidores de la bomba de protones o de los receptores H2) en pacientes que reciben triple esquema.	I	B
Posponer todos los procedimientos que conlleven riesgo de sangrado al menos 6 semanas luego de la colocación de un *stent* metálico y al menos 6 meses luego de un *stent* farmacoactivo.	I	C

CCG: Cinecoronariografía. RIN: Razón internacional normatizada. ACV: Accidente cerebrovascular.

PACIENTES AÑOSOS

El envejecimiento de la población implica considerar no solamente la edad biológica, sino también factores asociados como la fragilidad, el estado cognitivo, el grado de deterioro funcional y el nivel de dependencia de estos pacientes. No existe unanimidad en la bibliografía para definir a las poblaciones añosas, y frecuentemente se incluyen diversos subgrupos etarios en las publicaciones. El consenso de SCA sin ST de la AHA-ACC presentado en 2002 utilizó como punto de corte los 75 años. Aproximadamente un tercio de los SCA sin ST ocurren en paciente mayores de 75 años, y cerca del 10% en mayores de 85 años. (131-133) Pero la información basada en la evidencia es escasa en esta población, dado que muchas veces no es incluida en los estudios controlados. (134)

La forma de presentación clínica es menos clara; se asocia con síntomas leves o confusos y el dolor precordial es de características atípicas. La disnea es un síntoma muy común, así como el síncope y los cuadros confusionales. (135, 136) Sin embargo, estas sintomatologías pueden responder a múltiples etiologías, lo cual dificulta el diagnóstico.

El ECG es menos sensible en las poblaciones añosas, dado que los cambios dinámicos del ST pueden ser menos evidentes que en los jóvenes y con frecuencia existen alteraciones basales que dificultan su interpretación. (137)

El riesgo en los SCA sin ST aumenta con la edad (138) y el beneficio con el tratamiento es igual o mayor en los pacientes añosos que en los más jóvenes. Sin embargo, los registros CRUSADE y GRACE y el estudio TACTIS TIMI 18 muestran una tasa de tratamiento menor en los pacientes añosos. (110, 131, 139) Las complicaciones inherentes a las prácticas invasivas y los efectos adversos de los fármacos son más evidentes en la vejez, asociados con alteraciones en su metabolismo y distribución, así como por la frecuente sobredosificación de las drogas. (131, 140) El riesgo hemorrágico es particularmente elevado, en especial con el uso de esquemas combinados de antiagregación dual y anticoagulación. (141) En los pacientes con más de 75 años, la anticoagulación con enoxaparina debería disminuirse al 75% de la empleada en adultos jóvenes.

El uso de fondaparinux en el estudio OASIS (47) se asoció con un descenso significativo en el riesgo de hemorragias en pacientes mayores de 65 años.

El estudio TACTIS TIMI 18 mostró una reducción del riesgo relativo y absoluto en pacientes > 75 años con el uso de una estrategia invasiva, aunque se observó una incidencia mayor de hemorragias y requerimiento de transfusiones. (142) Estos hallazgos fueron similares a los de un metaanálisis de ATC en SCA. (108)

La tasa de éxito del procedimiento es similar en pacientes de entre 65 y 75 años comparada con los jóvenes, pero conforme la edad aumenta más allá de los 75 años se postula una disminución de éxito del procedimiento y mayor probabilidad de complicaciones asociadas con él. Sin embargo, una revisión del registro de ATC de la Clínica Mayo en pacientes de más de 65 años mostró una tasa de éxito del 93,5%, una mortalidad hospitalaria del 1,4% y de cirugía de urgencia del 0,7%. (143)

La morbimortalidad quirúrgica aumenta con la edad del paciente, pero la revascularización es favorable en comparación con el tratamiento médico en poblaciones de riesgo. (144-148)

Los resultados de la CRM observados en más de 600.000 pacientes enrolados en la STS National Cardiac Database (149) demostraron una mortalidad del 2,8% en pacientes de entre 50 y 79 años, del 7,1% en los de entre 80 y 89 años y del 11,8% en los mayores de 90 años.

La toma de decisión sobre la conducta a elegir debe basarse en el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico del paciente y contextualizada en las condiciones

psicofísicas del paciente, presencia y gravedad de las comorbilidades y expectativa de vida.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Los pacientes añosos deben ser evaluados de manera similar al resto de los pacientes con SCASEST.	I	A
Decidir la estrategia a utilizar en los pacientes añosos según la edad cronológica, el estado general y la expectativa de vida.	I	C
Ajustar la dosis de antitrombóticos en los pacientes añosos de acuerdo con la edad, la depuración de creatinina y el peso.	I	C
Una estrategia invasiva en pacientes añosos con riesgo isquémico moderado a alto debe considerarse sopesando el riesgo hemorrágico y del procedimiento en función del beneficio.	IIa	B

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

MUJERES

Los estudios controlados y los registros han aportado información considerable acerca de los SCASEST en mujeres. (150-154) Como se ha observado reiteradamente en otras formas de la enfermedad coronaria, las mujeres son más añosas, tienen un número mayor de comorbilidades (hipertensión arterial y diabetes) y presentan antecedentes familiares con mayor frecuencia que los hombres. (150, 153, 155, 156) En cambio, el antecedente de infarto de miocardio previo y de procedimientos cardiológicos invasivos previos es menor. (153) La insuficiencia cardíaca es más común, en la mayoría de los casos, con función ventricular izquierda preservada.

Los síntomas tienen un patrón similar al del hombre en cuanto a duración y frecuencia, pero es más común la aparición de equivalentes anginosos, como disnea o dolor precordial atípico. (157-159)

La aparición de alteraciones dinámicas en el segmento ST está presente en los ECG de mujeres con igual frecuencia que en los hombres, pero el cambio más frecuente es la inversión de la onda y no el supradesnivel del segmento ST.

La elevación de biomarcadores presenta diferencias significativas entre hombres y mujeres. Es menor la elevación de Tn (151, 152, 154, 160) y de CK-MB, tanto en estudios controlados como en registros. La elevación de biomarcadores ha demostrado que tiene la misma significación pronóstica para los dos sexos. (159)

La incidencia de enfermedad coronaria obstructiva mostró que es menor en las mujeres, con una tasa de coronariografía en lesiones significativas que alcanza hasta el 37% aun utilizando criterios estrictos de inclusión. (150, 154)

Es probable que las diferencias en el patrón de presentación de los SCA sin ST den por resultado una utilización menor de los esquemas terapéuticos en relación con los hombres. (154)

En las mujeres existen mecanismos de dolor precordial isquémico diferentes de la presencia del trombo por agregación plaquetaria, en la placa erosionada o ulcerada. Algunos estudios postulan que el sexo femenino constituye un factor pronóstico negativo para la evolución de la AI y el IAM no ST sobre la base de una tasa de eventos no ajustada, (154, 157) aunque modelos multivariados no han demostrado asociación independiente. Este dato contrasta con hallazgos en SCACEST, al comparar hombres y mujeres, especialmente cuando se trata de mujeres jóvenes.

La intensidad de tratamiento suele ser menor en las mujeres. (154, 161, 162) Un hallazgo reiterado es la menor indicación de AAS y otros agentes antitrombóticos, (150, 154, 162) a pesar de que las mujeres obtienen un beneficio similar con la administración de AAS, clopidogrel, anticoagulantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora y estatinas. (163, 164)

Un metaanálisis sobre la utilidad de bloqueantes de los receptores IIb/IIIa mostró una aparente pérdida de efectividad en las mujeres, (85) aunque en caso de elevación de Tn se observó un beneficio similar entre hombres y mujeres. El hallazgo de un efecto beneficioso del tratamiento invasivo directo en mujeres tratadas con inhibidores de la GP IIb/IIIa sostiene la similar eficacia de estos agentes en hombres y mujeres (TACTIS TIMI 18).

Más allá del beneficio claro de la antiagregación plaquetaria y de la anticoagulación, las mujeres presentan un riesgo aumentado de sangrado. Debe emplearse una dosis baja de AAS (75 a 160 mg) para reducir el incremento del riesgo de sangrado, especialmente en la combinación con clopidogrel. (163) La monitorización de la depuración de creatinina, y no el valor aislado de creatinina sérica, debe guiar las decisiones de las dosis y el uso de agentes que se excretan por riñón (p. ej., HBPM o inhibidores de las GP IIb/IIIa de molécula pequeña).

El uso de dosis excesivas de antiagregantes o anticoagulantes no es infrecuente en pacientes con SCASEST. Sexo femenino, edad avanzada, bajo peso y diabetes fueron predictores de la administración de dosis excesiva. El error en el cálculo de la dosis predijo un riesgo mayor de sangrado. (140) La fórmula utilizada para el cálculo de depuración de creatinina se basa en la fórmula de Cockroft-Gault. (165)

Tanto la ATC como la CRM se asociaron con peor pronóstico en las mujeres, y probablemente estos datos tengan relación con factores técnicos (arterias de menor diámetro, edad, comorbilidades, etc.). (150, 155, 164, 166-170)

En etapas iniciales, las mujeres recibían menos revascularizaciones completas o puentes mamarios y presentaban mayor mortalidad que los hombres (RR 1,4 a 4,4). (169-171) Los estudios más recientes muestran una evolución más favorable. (164, 172, 173)

En el caso de la angioplastia, los resultados actuales parecen ser similares en hombres y mujeres, a pesar de que algunas series sugieren que las complicaciones tempranas son más frecuentes en las mujeres. (166, 167, 174-177) No obstante, el registro de angioplastia del NHLBI parece mostrar una mejora en esos datos. (173) En una revisión de la Clínica Mayo de 3.014 pacientes (941 mujeres) con AI sometidos a ATC se comunicaron resultados similares para ambos sexos. (155) El estudio BARI, con 1.829 pacientes, comparó ATC y CRM en pacientes con AI y mostró que los resultados de revascularización eran similares en mujeres y hombres, y hasta mejores cuando se corregían por los distintos factores. La mortalidad a los 5,4 años para hombres y mujeres fue del 12% y el 13%, respectivamente, pero ajustado por las diferencias basales (edad, diabetes y otras comorbilidades), la mortalidad fue menor en mujeres (RR 0,60 IC 95% 0,43 a 0,84; p = 0,003). No se observaron diferencias entre ambos sexos en el riesgo de muerte/IAM (RR 0,84 IC 95% 0,66 a 1,07; p = 0,16). (171) El registro del NHLBI mostró que el éxito del procedimiento fue comparable para ambos sexos, así como las tasas de IAM y CRM. (173) El sexo femenino no fue predictor de muerte o IAM.

La elección de una estrategia invasiva inicial comparada con un tratamiento conservador ha demostrado un beneficio para los hombres. (151, 152, 160) Los resultados en cuanto a eficacia y seguridad del tratamiento invasivo en las mujeres son menos contundentes. Dado que el porcentaje de mujeres incorporadas en los estudios es bajo, el poder de la muestra en cada uno de ellos para evaluar a este subgrupo fue insuficiente y hubo diferencias sustanciales entre cada uno de ellos. Un metaanálisis que se realizó en la era de los *stents* y los inhibidores de la GP IIb/IIIa no logró mostrar un beneficio del tratamiento invasivo directo en mujeres a los 6 a 12 meses. (178)

En el estudio TACTICS-TIMI 18 se observó una reducción significativa del punto final de muerte, IAM no mortal o rehospitalización en los SCASEST tratados con estrategia invasiva inicial. Este beneficio se observó tanto en mujeres como en hombres (OR 0,72, IC 95% 0,47 a 1,11 y OR 0,64, IC 95% 0,47 a 0,88, respectivamente). En mujeres con riesgo bajo por puntaje TIMI, a diferencia de los hombres, no se observó beneficio con la estrategia invasiva. En cambio, en los grupos de riesgo intermedio y alto, el beneficio fue similar en ambos sexos.

La elevación de biomarcadores (troponinas, BNP, PCR, CK-MB) fue útil para identificar poblaciones de riesgo alto (en ambos sexos) que se beneficiaron con la estrategia invasiva inicial (OR 0,47 IC 95% 0,26-0,83). En el estudio RITA-3 (incluyó 682 mujeres) se constató una interacción significativa entre sexo y estrategia seleccionada. Contrariamente a la reducción de mortalidad e infarto observada en hombres asignados a la estrategia invasiva, las mujeres se beneficiaron con la estrategia conservadora, con una tasa menor de muerte e infarto al año. (152)

En el estudio FRISC-II, la superioridad del tratamiento invasivo no se constató en las mujeres con una tasa de muerte o IAM a 1 año sin diferencia estadística entre ambos tratamientos, en contraste con una amplia reducción en hombres. (151) Las mujeres presentaron un número mayor de eventos en la rama invasiva. Pero la mayor mortalidad se puede atribuir especialmente a los pobres resultados de la CRM (mortalidad CRM 9,9%). En cambio, la mortalidad para mujeres sometidas a ATC en el grupo invasivo fue similar a la observada en los hombres (1,5% *vs.* 1,0%; RR 1,50 IC 95% 0,27-8,28; p = ns).

De modo que parecería que las mujeres con SCASEST con criterios de riesgo alto se benefician con una estrategia invasiva precoz. No hay beneficio con el tratamiento invasivo sistemático en mujeres con riesgo bajo, y hasta podría producirse perjuicio en este subgrupo.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El tratamiento de las mujeres con SCASEST debe regirse por los mismos principios que se aplican a los hombres.	I	B

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

DIABETES

La diabetes es, además de un factor de riesgo cardiovascular, un marcador de peor pronóstico en pacientes con SCASEST. La enfermedad coronaria provoca casi el 75% de las muertes en pacientes diabéticos (179, 180) y aproximadamente el 20% al 25% de los pacientes con SCASEST tiene diabetes conocida. (153, 181, 182) La Euro Heart Survey mostró que ese número incluso puede ser mayor, al encontrar un 37% de diabéticos (conocidos o diagnosticados recientemente) en pacientes con SCA. (183)

En esta población la enfermedad coronaria es más grave, (6, 7, 8) y la diabetes es un predictor independiente de peor pronóstico (muerte, IAM o reinternación por AI durante el año posterior a la primera admisión (RR 4,9). (137, 184, 185) El pronóstico adverso se extiende también a pacientes no diabéticos con hiperglucemia al ingreso. (186)

En concordancia con la mayor extensión de la enfermedad coronaria observada en los diabéticos, un número significativo ya ha sido sometido a revascularización (187) al momento de la internación por el cuadro agudo. Los pacientes diabéticos tienen además un número mayor de comorbilidades. Un tercio de los pacientes diabéticos presentan disfunción autonómica, que actúa sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial y aumenta el umbral del dolor, contribuyendo a la ausencia de síntomas en el evento índice. (188-190)

Los registros europeos coinciden en la diferencia observada en la implementación de conductas diag-

nósticas y terapéuticas en pacientes diabéticos y no diabéticos. La tasa de utilización de revascularización, indicación de tienopiridinas, inhibidores IIb/IIIa en pacientes diabéticos es menor, con un marcado impacto en los resultados de mortalidad intrahospitalaria y alejada en estos pacientes. (183, 191)

La presencia de placas ulceradas en pacientes diabéticos con SCASEST (94% *vs.* 60%; p = 0,01) y trombos intracoronarios (94% *vs.* 55%; p = 0,004) es un hallazgo mucho más frecuente que en pacientes no diabéticos.

Para la American Diabetes Association, la relación entre el control de los niveles de glucemia y la mortalidad por IAM está demostrada. El American College of Endocrinology ha destacado la importancia del control de la glucemia en ayunas en un rango de entre 110 mg/dl y 180 mg/dl.

El control intensivo de la glucemia se ha evaluado fundamentalmente en pacientes con SCACEST. El estudio DIGAMI, (192, 193) realizado en pacientes con IAM tipo ST en los que se utilizó insulina para el manejo intensivo de la glucemia, mostró una disminución de la mortalidad del 30%, pero esto no pudo ser confirmado en el DIGAMI 2, en el que además se observó un exceso de mortalidad.

El valor del control intensivo de la glucemia fue puesto en discusión en el estudio NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation), que comparó el control intensivo *versus* convencional de la glucemia en 6.104 pacientes admitidos en unidad coronaria tanto por causas clínicas como quirúrgicas. El grupo de control intensivo tuvo como objetivo glucemias entre 81 y 108 mg/dl), mientras que el grupo sometido a tratamiento convencional debía mantener valores de 180 mg/dl con reducción o suspensión de la insulina si los valores de glucemia descendían a menos de 144 mg/dl. (194) El grupo intensivo alcanzó un nivel de glucemia de 115 mg/dl, mientras que en el grupo convencional fue de 144 mg/dl. El riesgo de muerte a los 90 días en el grupo intensivo se incrementó un 2,6% (27,5% *vs.* 24,9%; OR 1,14 CI 95% 1,02-1,08; p = 0,02). Luego del ajuste considerando los posibles confundidores, el resultado se mantuvo. El aumento de mortalidad en el grupo de control intensivo fue a expensas de eventos cardiovasculares.

La hipoglucemia (inducida o no por el tratamiento con insulina) se asoció con resultados adversos, con aumento de la mortalidad. No existe aún un estudio controlado que permita establecer con certeza los objetivos de tratamiento de la glucemia en pacientes con SCASEST. Por el momento, en base a la evidencia disponible, los consensos internaciones han postulado el tratamiento a partir de 180 mg/dl, evitando provocar hipoglucemia. (195-198)

En cuanto a la estrategia a utilizar, en el estudio FRISC se observó reducción en el punto final IAM y/o muerte y mortalidad aislada con una estrategia invasiva en los pacientes diabéticos, similar al observado en los pacientes no diabéticos.

El subgrupo de diabéticos en el estudio TACTICS-TIMI-18 también fue consistente con estos resultados, por lo que el comité redactor decidió incorporar a los pacientes diabéticos en el grupo de riesgo alto que se beneficia con una estrategia invasiva precoz.

Aproximadamente uno de cada cinco pacientes sometidos a CRM (29) o ATC (167, 168, 174, 199-201) son diabéticos. La mortalidad de los pacientes diabéticos sometidos a CRM publicada en el estudio CASS fue mayor que en los no diabéticos. Los pacientes con enfermedad de múltiples vasos, que requieren control de la glucemia con insulina tienen mayor beneficio con la CRM que con la ATC. El registro del NHLBI con un seguimiento a 9 años muestra hallazgos similares para los pacientes diabéticos sometidos a ATC. (7) Los pacientes diabéticos tuvieron una mortalidad hospitalaria superior a la de los no diabéticos (3,2% *vs.* 0,5%), IAM no mortal (7,0% *vs.* 4,1%), muerte e infarto (10,0% *vs.* 4,5%) y el punto final combinado de muerte / IAM / CRM también fue mayor en los diabéticos (11% *vs.* 6,7%; p = 0,01). En el seguimiento alejado, la tasa de mortalidad a los 9 años en diabéticos *versus* no diabéticos fue del 35,9% *vs.* 17,9%, de IAM del 29% *vs.* 18,5%, de nueva ATC del 43,0% *vs.* 36,5% y de CRM del 37,6% *vs.* 27,4%, confirmando la evolución desfavorable. (200)

La utilización de *stents* puede mejorar la evolución de pacientes diabéticos sometidos a ATC. El estudio EAST mostró una reducción significativa de eventos en los pacientes sometidos a ATC con *stent*, comparado con los resultados obtenidos en angioplastias con balón solamente. (202) Un metaanálisis que comparó el uso de *stents* liberadores de droga con *stents* metálicos confirmó la seguridad de ambos en un seguimiento a 6 meses y con una incidencia menor de repetición de procedimientos a los 6 meses para SLD (OR 0,29 con liberación de sirolimus y 0,38 en el caso de paclitaxel). (203)

El uso de inhibidores de las GP IIb/IIIa mostró un efecto beneficioso en pacientes diabéticos sometidos a intervención coronaria percutánea. En el estudio EPILOG, la administración de abciximab produjo mayor descenso en muerte/IAM en pacientes diabéticos sometidos a ATC (HR 0,36, IC 95% 0,21-0,61) que en no diabéticos (HR 0,60, IC 95% 0,44-0,83). (204) El estudio PRISM-PLUS, que utilizó tirofibán, mostró una respuesta similar. (187) Cuando se comparó la evolución de pacientes sometidos a *stent* con placebo *versus stent* con abciximab *versus* balón con abciximab, en el EPISTENT (2.399 pacientes de los cuales el 20,3 % eran AI), (91) la tasa a los 30 días de muerte / IAM / revascularización urgente disminuyó del 12,1% al 5,6% con el uso de abciximab con una disminución a los 6 meses de revascularización del vaso responsable del 16,6% al 8,1% (p = 0,02) en pacientes diabéticos.

El estudio BARI evidenció una ventaja significativa de la cirugía sobre la angioplastia, (182) en una población de 1.829 pacientes, de los cuales el 19% eran diabéticos. Luego de 5 años los pacientes con diabetes

que fueron revascularizados con cirugía tuvieron una sobrevida mucho mejor que los que fueron sometidos a ATC (80,6% *vs.* 65,5%; p = 0,0003).

El estudio EAST a 8 años mostró una tendencia similar, aunque con resultados menos contundentes. (202) El registro de Emory University confirma la mayor mortalidad de los pacientes diabéticos sometidos a ATC en comparación con CRM. (199)

El registro BARI tuvo resultados distintos que los mostrados en el estudio controlado y no hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes diabéticos sometidos a ATC (92,5%) y CRM (94%; p = ns). (205, 206) En el registro de la Duke University, los pacientes sometidos a ATC o CRM fueron comparados con la población del BARI. (207) Los pacientes diabéticos tuvieron peores indicadores para ambos tratamientos, pero no hubo diferencias para cada una de las estrategias. (207)

Los datos obtenidos del registro Northern New England de comparación de la sobrevida pos-ATC (64% con al menos 1 *stent*) *versus* CRM fueron favorables para la cirugía en cuanto a sobrevida a los 3 años en pacientes con enfermedad de tres vasos (HR 0,60; p = 0,01). (208)

El estudio FREEDOM comparó la evolución de pacientes diabéticos con enfermedad de múltiples vasos revascularizados mediante cirugía *versus* ATC con SLD. El punto final primario (muerte/IAM no mortal o ACV no mortal) fue más frecuente en los pacientes sometidos a ATC con curvas divergentes a partir del segundo año de seguimiento. A los 5 años, la tasa de eventos fue del 26,6% en ATC y del 18,7% en CRM (7,9 puntos de diferencia absoluta IC 95% 3,3-12,5). Estos resultados fueron a expensas de mayor mortalidad y mayor incidencia de IAM en los pacientes sometidos a ATC. Por el contrario, la CRM se asoció con una incidencia mayor de ACV no mortal.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El tratamiento antitrombótico debe ser similar al de los pacientes no diabéticos.	I	C
Administrar insulina en pacientes con SCASEST y diabetes o hiperglucemia para lograr glucemias < 180-200 mg/dl, evitando descensos a menos de 90 mg/dl.	I	C
Utilizar una estrategia invasiva de elección en pacientes diabéticos.	IIa	B
En pacientes diabéticos con enfermedad de un solo vaso la angioplastia coronaria es razonable.	IIa	B
En pacientes diabéticos con enfermedad de múltiples vasos se prefiere la cirugía de revascularización (utilizando la arteria mamaria interna) por sobre la angioplastia coronaria.	IIa	B

RECOMENDACIONES AL ALTA

En la Tabla 10 se resumen las intervenciones que han demostrado beneficio luego del alta en paciente con SCASEST.

CALIDAD DE ATENCIÓN EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

¿Es adecuada la calidad de atención en los pacientes con SCASEST?

Esta pregunta es el punto de partida de un trabajo continuo. Tenemos que reconocer que podría existir una diferencia entre los cuidados que pensamos que estamos entregando y el que verdaderamente reciben nuestros pacientes. Debemos realizar esfuerzos en reducir al máximo esa diferencia.

La observación de los cuidados y los resultados se realiza habitualmente a través de variables de calidad de atención adoptadas en escenarios internacionales, con las cuales se evalúan las estructuras de atención, sus procesos, la eficiencia y la evolución.

La intención es generar un pensamiento de mejora continua y, asimismo, establecer parámetros para la comparación con uno mismo a través del tiempo y con otros centros. Todas las mediciones tienen limitaciones, pero su adopción en su conjunto puede ser útil para aplicar la traslación de la evidencia científica a la práctica clínica.

Las medidas de calidad de atención en SCA están relacionadas con el diagnóstico, el tratamiento, la evolución y la educación del paciente, que tienen lugar, la mayoría de ellos, en la fase intrahospitalaria o en recomendaciones posalta.

Los servicios de cardiología deberían instrumentar bases de datos prospectivas, con responsables designados a tal fin, con informes preestablecidos en frecuencia y formato, y asimismo que los resultados puedan ser observados por nuestros pares y sean de conocimiento público.

Las guías de diagnóstico y tratamiento son sugerencias sobre cómo estudiar o tratar a nuestros pacientes. Las guías de variables de calidad de atención deberían ser una obligación autoimpuesta para mejorar nuestra relación con nuestros pacientes (Tabla 11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-42.

2. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004;291:2727-33.

3. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003;163:2345-53.

4. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE Risk Scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. Eur Heart J 2005;26:865-72.

Tabla 10. Recomendaciones al alta

Intervención	Indicación	Clase	Nivel de evidencia
Aspirina 100 mg/día por tiempo indefinido	Pacientes con SCASEST tratados médicamente	I	A
Clopidogrel 75 mg al día o ticagrelor 90 c/12 horas por hasta 12 meses	sin colocación de *stent*	I	B
Aspirina 100 mg /día por tiempo indefinido	Pacientes con SCASEST tratados con ATC con *stent* (convencional o	I	A
Clopidogrel 75 mg al día, prasugrel 10 mg/día o ticagrelor 90 mg c/12 horas por al menos 12 meses	farmacológico)	I	B
IECA	En presencia de disfunción sistólica del VI (FEVI < 40%), IC, diabéticos o enfermedad renal crónica	I	A
IECA	Para la prevención de recurrencia de episodios isquémicos	I	B
ARA II	En pacientes que son intolerantes a los IECA	I	B
Bloqueantes de la aldosterona	En pacientes tratados con IECA y betabloqueantes y con FEVI < 35%, diabetes o insuficiencia cardíaca, en ausencia de disfunción renal significativa o hiperpotasemia	I	A
Estatinas	En pacientes con niveles de colesterol LDL de más de 70 mg/dl (inicio durante la internación)	I	B
Cambios en el estilo de vida	Programa de rehabilitación cardiovascular y modificación de los factores de riesgo	I	C
Cese del hábito de fumar	Estrategias de suspensión	I	C

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. LDL: Lipoproteína de baja densidad. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

5. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2011;57:1920-59.
6. Bazzino OHP, Navarro Estrada JL. Grupo PACS. Validación de la clasificación AHA-ACC 2000 en los SCASEST. Rev Argent Cardiol 2002;70:570-1.
7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999-3054.
8. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, Piombo A, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA collaborative group. Am Heart J 1999;137:322-31.
9. Bueno H, Fernández-Avilés F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. Heart 2012;98:162-8.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine.Circulation 2007;116:e148-304.
11. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normatizaciones. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. Rev Argent Cardiol 2005;73(Supl 3):1-62.
12. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature. Circulation 1979;59:607-9.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012;60:1581-98.
14. Wu AH, Fukushima N, Puskas R, Todd J, Goix P. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. Clin Chem 2006;52:2157-9.
15. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009;361:858-67.

Tabla 11. Variables de calidad de atención

1. Aspirina al ingreso	En las primeras 24 horas
2. Aspirina al egreso	Prealta
3. Betabloqueantes al egreso	Prealta
4. Estatinas al egreso	Prealta
5. Evaluación de la FEVI	Durante la hospitalización o posalta
6. IECA o ARA II	Prealta en caso de disfunción VI
7. Cese del hábito de fumar	Consejos prealta
8. Rehabilitación cardiovascular	Derivación a centros especializados
9. Dosaje de colesterol LDL	Al ingreso o planeado posalta
10. Tienopiridinas al egreso	Clopidogrel, prasugrel o ticagrelor
11. Mortalidad intrahospitalaria	Evolución desde el ingreso
12. Mortalidad a los 30 días	Seguimiento
13. Reinternación por SCA	Primeros 60 días

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II. VI: Ventrículo izquierdo. LDL: Lipoproteína de baja densidad. SCA: Síndrome coronario agudo.

16. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;162:81-8.
17. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. Clin Chem 2007;53:2086-96.
18. De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, Pellegrino PL, Izzo P, Roma F, et al. Increased troponin levels in nonischemic cardiac conditions and noncardiac diseases. J Intervent Cardiol 2008;21:129-9.
19. Fromm RE Jr. Cardiac troponins in the intensive care unit: Common causes of increased levels and interpretation. Crit Care Med 2007;35:584-8.
20. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. Ann Intern Med 2005;142:786-91.
21. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2009;361:2538-47.
22. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA 2010;304:2503-12.
23. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 2012;33:2252-7.
24. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA 2011;305:1210-6.
25. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. Circulation 2011;123:1367-76.
26. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. Clin Chem 2011;57:1146-53.
27. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med 2012;172:1211-8.
28. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 2011;124:136-45.
29. 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;260:2259-63.
30. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: Optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. Am J Emerg Med 1998;16:219-24.
31. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-st-segment elevation myocardial infarction. Am J Med 2007;120:685-92.
32. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988;260:2088-93.
33. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: An overview of randomized trials. Clin Cardiol 1998;21:633-41.
34. 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.
35. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. Am Heart J 1982;103:44-9.
36. Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, DeMaria AN, Kinney EL, et al. Multiclinic controlled trial of diltiazem for prinzmetal's angina. Am J Med 1982;72:227-32.
37. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: A randomized double-blind trial. Am Heart J 1981;101:719-25.
38. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD007160.
39. Shuvy M, Atar D, Gabriel Steg P, Halvorsen S, Jolly S, Yusuf S, et al. Oxygen therapy in acute coronary syndrome: Are the benefits worth the risk? Eur Heart J 2013;34:1630-5.
40. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation 2006;113:2906-13.
41. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012;367:1287-96.
42. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without st elevation: A meta-analysis. Lancet 2000;355:1936-42.
43. Doval H, Tajer C. Evidencias en cardiología. Buenos Aires: GEDIC, 2013.
44. Demers C. Essence trial results: Breaking new ground. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q wave coronary events. Can J Cardiol Cardiol 1998;14(Suppl E):15E-9E.

45. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11b-essence meta-analysis. Circulation 1999;100:1602-8.
46. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the synergy randomized trial. JAMA 2004;292:45-54.
47. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354:1464-76.
48. Steg PG, Mehta S, Jolly S, Xavier D, Rupprecht HJ, López-Sendón JL, et al. Fondaparinux with unfractionated heparin during revascularization in acute coronary syndromes (futura/oasis 8): A randomized trial of intravenous unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes initially treated with fondaparinux. Am Heart J 2010;160:1029-34, e1021.
49. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;355:2203-16.
50. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr, Bode C, Cohen M, French WJ, et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The TAO randomized clinical trial. JAMA 2013;310:1145-55.
51. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011;365:699-708.
52. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.
53. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. Placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: A randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011;32:2781-9.
54. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Circulation 1994;89:81-8.
55. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, 3rd, et al. 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.
56. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973-9.
57. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The Risc Group. Lancet 1990;336:827-30.
58. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter trial. N Engl J Med 1985;313:1369-75.
59. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106.
60. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-60.
61. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-39.
62. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Díaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010;363:930-42.
63. 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.
64. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2411-20.
65. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for st-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): Double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:723-31.
66. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med 2012;367:1297-309.
67. Serebruany VL. Delays of event adjudication in the triton trial. Cardiology 2010;115:217-20.
68. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:999-1010.
69. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
70. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: Results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol 2011;57:672-84.
71. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. Lancet 2010;375:283-93.
72. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: Substudy from prospective randomised platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. BMJ 2011;342:d3527.
73. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: A substudy from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006-16.
74. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. Circulation 2012;125:2914-21.
75. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLAtelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. Circulation Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:680-88.
76. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:2507-16.
77. 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.
78. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:e44-122.
79. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after

percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet 2013;382:1714-22.
80. Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T, Sundstrom A, Hasvold P, Held C, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J 2014;35:969-78.
81. Feres F, Costa RA, Bhatt DL, León MB, Botelho RV, King SB 3rd, et al. Optimized duration of clopidogrel therapy following treatment with the endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice (OPTIMIZE) Trial: Rationale and design of a large-scale, randomized, multicenter study. Am Heart J 2012;164:810-6.
82. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. Am Heart J 2010;160:1035-41.
83. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, Vranckx P, Parrinello G, Ferrari R. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study (PRODIGY). Eur Heart J 2013;34:909-19.
84. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during pci on ischemic events. N Engl J Med 2013;368:1303-13.
85. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002;359:189-98.
86. The 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.
87. 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. N Engl J Med 1998;338:1488-97.
88. 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.
89. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Circulation 2002;105:316-21.
90. 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.
91. 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.
92. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): A randomised, placebo-controlled Trial. Lancet 2000;356:2037-44.
93. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005;96:1200-6.
94. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: Position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011;32:1854-64.
95. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the crusade quality improvement initiative. JAMA 2004;292:2096-104.
96. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation 2009;119:1873-82.
97. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2010;55:2556-66.
98. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. Circulation 2010;121:1960-70.
99. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation 2010;122:2619-33.
100. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian cardiovascular society guidelines executive summary. Canadian J Cardiol 2011;27:208-21.
101. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: Benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. Ann Intern Med 2011;154:529-40.
102. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;155:1047-53.
103. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the grace risk score. Am J Cardiol 2005;96:913-6.
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.
105. 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.
106. 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.
107. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (mate) trial. JACC 1998;32:596-605.
108. 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.
109. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: A follow-up study. Lancet 2006;368:998-1004.
110. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated

with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
111. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2006;48:1319-25.
112. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: A randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1593-9.
113. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: A randomized clinical trial. JAMA 2009;302:947-54.
114. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;360:2165-75.
115. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Lancet 1999;354:701-7.
116. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Lancet 1996;347:561-8.
117. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (syntax) score into practice: Use, pitfalls, and new directions. Am Heart J. 2011;161:462-70.
118. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention 2005;1:219-27.
119. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: An American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. Am Heart J 2008;155:140-6.
120. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD004587.
121. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? Ann Thorac Surg 2004;78:1536-41.
122. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndrome experience. Cardiology 2005;103:44-7.
123. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. Circulation 2006;114:I467-472.
124. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-st-segment elevation myocardial infarction patients results from the national cardiovascular data registry action registry-gwtg (acute coronary treatment and intervention outcomes network registry-get with the guidelines). JACC Cardiovasc Interv 2010;3:419-27.
125. Lowenstein Haber DM, Guardiani FM, Pieroni P, Pfister L, Carrizo L, Villegas ED y cols. Realidad de la cirugía cardíaca en la República Argentina. Registro CONAREC XVI. Rev Argent Cardiol 2010;78:228-37.
126. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin k antagonists in Denmark: A retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009;374:1967-74.
127. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010;31:1311-8.
128. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 2013;368:2113-24.
129. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e531S-575S.
130. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107-15.
131. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Foody JM, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the crusade national quality improvement initiative. J Am Coll Cardiol 2005;46:1479-87.
132. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2873-8.
133. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart Acute Coronary Syndrome Survey. Eur Heart J 2006;27:789-95.
134. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation 2007;115:2549-9.
135. Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, Tepper D, Greenberg S, Guzik H, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: The Bronx Aging Study. Am J Cardiol 1990;66:533-7.
136. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: Insights from the Global Registry of Acute coronary Events. Chest 2004;126:461-9.
137. Karlson BW, Herlitz J, Pettersson P, Hallgren P, Strombom U, Hjalmarson A. One-year prognosis in patients hospitalized with a history of unstable angina pectoris. Clin Cardiol 1993;16:397-402.
138. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006;333:1091.
139. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J 2005;149:67-73.
140. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005;294:3108-16.
141. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: Results from the SYNERGY trial. Eur Heart J 2008;29:1827-33.
142. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive ma-

nagement on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2004;141:186-95.
143. Thompson RC, Holmes DR Jr, Grill DE, Mock MB, Bailey KR. Changing outcome of angioplasty in the elderly. J Am Coll Cardiol 1996;27:8-14.
144. Peterson ED, Jollis JG, Bebchuk JD, DeLong ER, Muhlbaier LH, Mark DB, et al. Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly. The National Medicare Experience. Ann Intern Med 1994;121:919-27.
145. Freeman WK, Schaff HV, O'Brien PC, Orszulak TA, Naessens JM, Tajik AJ. Cardiac surgery in the octogenarian: Perioperative outcome and clinical follow-up. J Am Coll Cardiol 1991;18:29-35.
146. Kaul TK, Fields BL, Wyatt DA, Jones CR, Kahn DR. Angioplasty versus coronary artery bypass in octogenarians. Ann Thorac Surg 1994;58:1419-26.
147. Ko W, Gold JP, Lazzaro R, Zelano JA, Lang S, Isom OW, et al. Survival analysis of octogenarian patients with coronary artery disease managed by elective coronary artery bypass surgery versus conventional medical treatment. Circulation 1992;86:II191-7.
148. Glower DD, Christopher TD, Milano CA, White WD, Smith LR, Jones RH, et al. Performance status and outcome after coronary artery bypass grafting in persons aged 80 to 93 years. Am J Cardiol 1992;70:567-71.
149. Bridges CR, Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, Ferguson TB. Cardiac surgery in nonagenarians and centenarians. J Am Coll Surg 2003;197:347-356; discussion 356.
150. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIb. TIMI Investigators. Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1997;30:141-8.
151. 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.
152. 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.
153. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III Registry. JAMA 1996;275:1104-12.
154. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Large-scale observations from the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines) national quality improvement initiative. J Am Coll Cardiol 2005;45:832-7.
155. Keelan ET, Nunez BD, Grill DE, Berger PB, Holmes DR Jr, Bell MR. Comparison of immediate and long-term outcome of coronary angioplasty performed for unstable angina and rest pain in men and women. Mayo Clin Proc 1997;72:5-12.
156. Robertson T, Kennard ED, Mehta S, Popma JJ, Carrozza JP Jr, King SB, et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the new approaches to coronary intervention (NACI) registry. Am J Cardiol 1997;80:26K-39K.
157. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 2000;283:3223-9.
158. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make a difference? Am Heart J 2004;148:27-33.
159. DeVon HA, Zerwic JJ. Symptoms of acute coronary syndromes: Are there gender differences? A review of the literature. Heart Lung 2002;31:235-45.
160. 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.
161. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA 2006;296:64-71.
162. Califf RM, DeLong ER, Ostbye T, Muhlbaier LH, Chen A, LaPointe NA, et al. Underuse of aspirin in a referral population with documented coronary artery disease. Am J Cardiol 2002;89:653-61.
163. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-7.
164. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2005;111:940-53.
165. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: A science advisory from the american heart association kidney and cardiovascular disease council; the councils on high blood pressure research, cardiovascular disease in the young, and epidemiology and prevention; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: Developed in collaboration with the national kidney foundation. Circulation 2006;114:1083-7.
166. Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, Kent KM, Gruentzig AR, Detre KM, et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. Circulation 1985;71:90-7.
167. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1993;87:720-7.
168. Bell MR, Holmes DR Jr, 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.
169. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, Maynard C, Fritz JK, Kaiser G, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the coronary artery surgery study (CASS). J Thorac Cardiovasc Surg 1982;84:334-41.
170. Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC. Coronary artery surgery in women compared with men: Analyses of risks and long-term results. J Am Coll Cardiol 1983;1:383-90.
171. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. Heart 2006;92(Suppl 3):III19-23.
172. Humphries KH, Gao M, Pu A, Lichtenstein S, Thompson CR. Significant improvement in short-term mortality in women undergoing coronary artery bypass surgery (1991 to 2004). J Am Coll Cardiol 2007;49:1552-8.
173. 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.
174. Arnold AM, Mick MJ, Piedmonte MR, Simpfendorfer C. Gender differences for coronary angioplasty. Am J Cardiol 1994;74:18-21.
175. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, Douglas JS, Jr., Liberman HA, Morris DC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. J Am Coll Cardiol 1994;24:81-90.
176. Welty FK, Mittleman MA, Healy RW, Muller JE, Shubrooks SJ Jr. Similar results of percutaneous transluminal coronary angioplasty for women and men with postmyocardial infarction ischemia. J Am Coll Cardiol 1994;23:35-9.

177. Eysmann SB DP. Coronary heart disease: Therapeutic principles. En: Cardiovascular health and disease in women. Philadelphia; 1993.
178. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis and review of the literature. Am J Cardiol 2004;93:830-5.
179. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease: Executive summary: Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 2002;105:2231-9.
180. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. Circulation 2006;113:2943-6.
181. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) investigators. N Engl J Med 1996;335:217-25.
182. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1997;96:1761-9.
183. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: Clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. Diab Med 2005;22:1542-50.
184. Wilcox I, Freedman SB, Allman KC, Collins FL, Leitch JW, Kelly DT, et al. Prognostic significance of a predischarge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1991;18:677-83.
185. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus. Diab Med 1997;14:209-13.
186. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: Prognostic value and therapeutic options. Eur Heart J 2010;31:1557-64.
187. Theroux P, Alexander J Jr, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghannam AF, et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: Results from the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (prism-plus) study. Circulation 2000;102:2466-72.
188. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993;22:1433-7.
189. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: A quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. J Am Coll Cardiol 1990;15:72-7.
190. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:208-14.
191. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2009;103:772-8.
192. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (diabetes mellitus, insulin glucose infusion in acute myocardial infarction) Study Group. Br Med J. 1997;314:1512-5.
193. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. 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.
194. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
195. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
196. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, Ferraraccio F, Rizzo MR, Siniscalchi M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. J Am Coll Cardiol 2009;53:1425-36.
197. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2008;117:1610-9.
198. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al, Williams DO. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2009;54:2205-41.
199. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS Jr, Ghazzal ZM, Jones EL, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31:10-9.
200. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1996;94:1818-25.
201. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995;91:979-89.
202. King SB 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). J Am Coll Cardiol 2000;35:1116-21.
203. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: Collaborative network meta-analysis. Br Med J 2008;337:a1331.
204. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM, et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: Evidence for a complex interaction in a multicenter trial. Epilog investigators. Circulation 1998;97:1912-20.
205. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: A comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). Circulation 1999;99:633-40.
206. Kuntz RE. Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: The diabetes-percutaneous transluminal coronary angioplasty dilemma. Circulation 1999;99:847-51.
207. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. Circulation 1997;96:2551-6.
208. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: Analysis of BARI-like patients in Northern New England. Circulation 2005;112:I371-6.