



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

AGOSTO 2020 | Vol. 88 SUPL. 6

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de Síndromes Coronarios Agudos Sin elevación del Segmento ST-2020

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires, CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

SUSANA LAPRESA
Hospital Marie Curie, CABA

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Diagnóstico Maipú, Buenos Aires
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

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

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Presidente Electo

ALEJANDRO R. HERSHSON

Vicepresidente 1°

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 2°

ALEJANDRO R. PEIRONE

Secretario

MIRTA DIEZ

Tesorero

JUAN J. FUSELLI

Prosecretario

RICARDO A. VILLARREAL

Protesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Vocales Titulares

SILVIA S. MAKHOUL
JORGE L. BOCIÁN
JULIO O. IBAÑEZ
CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

CRISTIAN C. CANIGGIA
SUSANA B. LAPRESA
MARIO O. CORTE
RODRIGO A. DE LA FABA

Presidente Anterior

ANA M. SALVATI

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 88 SUPLEMENTO 6 AGOSTO 2020

Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 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

Consenso Síndromes Coronarios Agudos Sin Elevación del Segmento ST-2020

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS 2020

Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Secretario: Dr. Mario Cesar Spennato^{MTSAC}

Vocales

Dra. Laura Antonietti^{MTSAC}

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Comité Asesor

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

Este consenso fue desarrollado durante el año 2019, y su contenido fue actualizado y revisado en el año 2020

CONSENSO SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST-2020 VERSIÓN RESUMIDA

Sociedad Argentina de Cardiología

Comité redactor

Director: Marcelo Trivi
Secretario: Juan P Costabel
Coordinador ACN: Mario Spennato

Miembros

Ernesto Duronto
Javier Guetta
Horacio Fernández
Hernán Cohen Arazi
Luciano Lucas
Aníbal Arias

Alfredo Hirschson Prado
Javier Mariani
Federico Blanco
Justo Carbajales
Simón Salzberg

Víctor Mauro
Gerardo Nau
Marcelo Casey
Claudio Higa
Nicolás Lalor
Daniel Navia

Aníbal Damonte
Alberto Caccavo
Matías Calandrelli
César Berenstein
Leandro Rodríguez
Martín Fiorucci

Comité de Revisión

José Navarro Estrada
Miguel González

Ana Salvati
Ricardo Iglesias

Carlos Barrero
Eduardo Mele

Jorge Belardi
Álvaro Sosa Liprandi

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Trivi M, Costabel JP, Spennatto M, Duronto E, Caccavo A, Mauro V, et al. Consenso Síndrome Coronario Agudos sin Elevación del Segmento ST-2019. Versión resumida. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88.1-13



Índice

INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN DE RECOMENDACIONES	2
Recomendaciones para la evaluación del cuadro clínico	2
Recomendaciones acerca del electrocardiograma.....	2
Recomendaciones sobre biomarcadores	2
Recomendaciones sobre la unidad de dolor torácico	2
Recomendaciones sobre estratificación	3
Recomendaciones sobre el uso de inhibidores P2Y12	3
RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	3
Anticoagulación en estrategia invasiva temprana	3
Recomendaciones en estrategia conservadora	4
Pacientes bajo anticoagulación oral que presentan un síndrome coronario agudo y	4
requieren cateterismo.....	4
Manejo de los DOACs en la angioplastia coronaria	4
Manejo de los antagonistas de la vitamina K en la angioplastia.....	5
Manejo de la anticoagulación y la cirugía cardíaca.....	5
Recomendaciones para la cirugía coronaria en SCASEST	5
Recomendaciones para ancianos	5
Recomendaciones en mujeres.....	6
Recomendaciones en pacientes con diabetes.....	6
Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica.....	6
Recomendaciones en pacientes con sangrado previo.....	6
Recomendaciones sobre trombocitopenia.....	7
Recomendaciones en prevención secundaria	7
Recomendaciones sobre el manejo de la hiperglucemia	7
CLASIFICACIONES Y NOMENCLATURAS	8
Nueva definición de infarto en el contexto de SCASEST	8
FISIOPATOLOGÍA	9
EPIDEMIOLOGÍA	9
DIAGNÓSTICO	10
Presentación clínica	10
Proceso de evaluación del dolor precordial	10
Herramientas diagnósticas.....	11
Unidad de dolor torácico	17
Diagnósticos diferenciales.....	18
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ISQUÉMICO	19
Puntajes y clasificaciones de riesgo isquémico	19
Etapa evolutiva (evaluación de la respuesta al tratamiento médico).....	20
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO.....	21
MEDIDAS GENERALES EN EL TRATAMIENTO	23
Objetivos.....	23
Medidas iniciales	24
Tratamiento hipolipemiante.....	24
Analgesia	25

Balón de contrapulsación intraaórtico	25
Manejo de la hiperglucemia	25
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.....	25
Aspirina.....	25
Inhibidores del receptor P2Y12: clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.....	26
Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (no figura en texto)	
Momento de la administración	30
Inhibidores del receptor P2Y12 orales	
Recomendaciones para la doble antiagregación extendida.....	31
Manejo del cambio en el esquema antiagregante oral	34
Inhibidores plaquetarios de uso intravenoso : Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa	34
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA FASE AGUDA DEL SCASEST	
Tratamiento antitrombótico en pacientes con requerimiento de anticoagulación crónica.....	37
Cirugía coronaria.....	38
RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE INHIBIDORES P2Y12	
Recomendaciones sobre el tratamiento anticoagulante.....	38
Pacientes bajo anticoagulación oral que presentan un síndrome coronario agudo y requieren cateterismo	39
Manejo de los DOACs en la angioplastia coronaria	39
Manejo de los antiagonistas de la vitamina K en la angioplastia	39
Manejo de la anticoagulación y la cirugía cardíaca	40
TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA	40
Estrategia inicial invasiva versus conservadora	40
Revascularización de pacientes con SCASEST	42
Estrategias de revascularización y resultados	42
POBLACIONES ESPECIALES	44
Ancianos	44
Mujeres.....	46
Pacientes con diabetes	48
Pacientes con enfermedad renal crónica	49
Pacientes con sangrado previo.....	50
Trombocitopenia	51
MANEJO A LARGO PLAZO	52
Cesación tabáquica	52
Modificaciones en hábitos alimentarios y actividad física.....	52
Betabloqueantes	52
Hipolipemiantes	52
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	53
Tratamiento antihipertensivo	53
Reinicio de la actividad laboral, física y sexual	53
Inmunizaciones	54
CALIDAD DE ATENCIÓN	
TEMAS NO RESUELTOS	54
ANEXO	55
BIBLIOGRAFÍA	57

CONSENSO SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST-2020

INTRODUCCIÓN

Las guías de práctica clínica fueron creadas con el propósito de analizar los datos disponibles en la bibliografía y volcarlos de una manera práctica, para que el médico asistencial siga recomendaciones sobre los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles, que le permitan un manejo más eficaz de determinadas enfermedades y síndromes. En esta línea, el objetivo principal de este documento es el de favorecer las mejores decisiones entre médicos asistenciales y pacientes. Cabe destacar que las recomendaciones surgidas de este documento no deben ser incorporadas de manera dogmática, sino que deben ser interpretadas como sugerencias diagnósticas y/o terapéuticas ajustables a las necesidades, a la realidad, posibilidades y recursos de cada paciente y médico asistencial y de cada subsistema de salud y región de nuestro país.

Desde la aparición de los primeros consensos y guías en distintos países 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.

Las guías requieren actualizaciones periódicas, en general cada 4-5 años. La actualización de este Consenso de Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del segmento ST (SCASEST) fue decidida por las autoridades vigentes de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y el Área de Consensos y Normas (ACN). Siguiendo los lineamientos del “Reglamento para elaboración de guías de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología” se definió un director del documento y un equipo de elaboración y redacción.

El documento fue corregido por el Comité Revisor designado para tal fin.

Como en todas las guías, nuestros expertos han realizado una revisión de la bibliografía mundial, pero también han evaluado la información epidemiológica y las encuestas de procedimientos locales, en general procedentes de publicaciones de la SAC mediante su herramienta de difusión, la *Revista Argentina de Cardiología*. Se ha incorporado al documento información proveniente de estudios aleatorizados y metaanálisis, estudios de cohorte, de corte transversal, encuestas, estudios epidemiológicos, etcétera.

Los integrantes del Comité de Redacción fueron seleccionados incluyendo expertos de centros asistenciales públicos, privados, universitarios y de los Distritos Regionales, logrando mayor representatividad.

Se tomó como base el Consenso para el manejo de pacientes con SCASEST publicado en octubre del año 2014 en la *Revista Argentina de Cardiología* (1). Se analizó la nueva información y a partir de ello se generaron recomendaciones actualizadas y se eliminaron otras menos vigentes, tratando de resumir el texto y destacar lo más relevante. El tiempo total de elaboración del documento fue de 8 meses.

Con el objetivo de mantener la homogeneidad con publicaciones previas, las recomendaciones se clasifican según clase y nivel de evidencia, como se explica a continuación:

Clase de recomendación

Es una estimación del tamaño del efecto del tratamiento, en la que se considera el riesgo, así como la evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento dado es o no efectivo y/o peligroso. Se clasifica en:

- **Clase I:** Existe evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- **Clase II:** Existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o eficacia del procedimiento/tratamiento.
- **Clase IIa:** El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- **Clase IIb:** La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- **Clase III:** Existe evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. Se desaconseja su uso.

Nivel de evidencia

Es una estimación de la certidumbre y precisión del efecto del tratamiento.

El peso del nivel de evidencia se clasifica en:

- **Nivel A:** Datos procedentes de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metaanálisis.
- **Nivel B:** Datos procedentes de un ensayo clínico único aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
- **Nivel C:** Consenso de opinión de expertos o de pequeños estudios.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Recomendaciones para la evaluación del cuadro clínico

– El interrogatorio debe ser realizado por personal entrenado con una sistemática para la detección precoz y categorización de los pacientes.	I	A
– Dicho personal incluye a todos los actores del sistema de salud que toman contacto con el paciente: operadores telefónicos de emergencia, administrativos de admisión, médicos de ambulancia y de emergencia y cardiólogos o terapeutas.	I	C
– Deben interrogarse sistemáticamente: la localización, características, duración, desencadenantes, repetición y síntomas acompañantes.	I	C
– Ningún puntaje (<i>score</i>) de interrogatorio supera al criterio clínico, por lo que ante la sospecha de dolor de origen coronario debe procederse a la realización de ECG y marcadores bioquímicos.	I	C

Recomendaciones acerca del electrocardiograma

– El ECG debe realizarse dentro de los 10 minutos de que el paciente ha tomado contacto con el personal de salud (médico de la ambulancia, administrativo de admisión, enfermero de triaje o médico de emergencia, lo que ocurra primero).	I	B
– Las ambulancias que asisten a un llamado por dolor precordial deben estar equipadas con un electrocardiógrafo de 12 derivaciones, con personal entrenado para su interpretación ya sea en el lugar o a través de telemedicina.	I	C
– El médico debe estar entrenado en la lectura del ECG para interpretar las patentes de supradesnivel del ST, infradesnivel del ST, T negativas de origen isquémico, patente preoclusiva y otras patentes sugestivas o confundidoras.	I	C
– Deben realizarse derivaciones derechas y posteriores para la detección de infarto verdadero posterior y compromiso del ventrículo derecho.	Ila	B

Recomendaciones sobre biomarcadores

– Preferir las troponinas (especialmente la TnAS) dentro de las primeras horas del inicio del dolor.	I	A
– Se recomienda la medición seriada para diferenciar elevaciones agudas de crónicas.	I	B
– En caso de no estar disponibles las troponinas, se recomienda usar CK-MB.	I	C

Recomendaciones sobre la unidad de dolor torácico

– Se recomienda la implementación de un protocolo de manejo del dolor torácico adaptado a las necesidades y recursos de cada institución.	I	C
– Los algoritmos con TnAS se recomiendan para el uso en los servicios de emergencias.	I	B
– Se recomienda la realización de pruebas complementarias a aquellos pacientes con dolor dudoso, ECG y biomarcadores normales.	I	C

Recomendaciones sobre estratificación

– Uso de puntajes validados para estratificación del riesgo isquémico (preferentemente GRACE).	I	A
– La precocidad de la coronariografía debe estar en relación con el riesgo isquémico del paciente.	I	C
– Prueba funcional en pacientes de bajo riesgo y estrategia conservadora.	I	C
– Prueba funcional en pacientes de alto riesgo y estrategia conservadora.	III	c
– En pacientes con SCASEST se debe establecer una valoración clínica del riesgo de sangrado, la cual debe ser revaluada en cada nuevo contacto médico.	Ila	B

Recomendaciones sobre el uso de inhibidores P2Y12

– El clopidogrel y el ticagrelor son la indicación primaria en pacientes con SCASEST, si no se conoce la anatomía coronaria.	I	B
– Prasugrel exclusivamente con anatomía conocida y asociado a angioplastia coronaria, sin contraindicaciones ni alto riesgo de sangrado.	I	B
– Clopidogrel en el resto de los casos.	I	B
– Duración habitual del tratamiento: 12 meses.	I	B
– Ticagrelor en menor dosis (60 mg cada 12 h) o clopidogrel luego de los 12 meses, cuando el balance de riesgo isquémico y de sangrado es favorable.	Ila	B
– En caso de decidir cambio de inhibidores P2Y12 en el 1.er mes, realizar nueva carga.	I	C
– Suspensión de ticagrelor para CRM: 3 a 5 días, clopidogrel 5 días antes y prasugrel, 7.	Ila	B
– El inhibidor P2Y12 debe instituirse tan pronto como sea posible.	I	C
– Si el paciente se va a hacer el cateterismo dentro de las 24 h, podría no administrarse pretratamiento.	Ila	C
– En caso de realizar pretratamiento, hacerlo solo con clopidogrel o ticagrelor.	I	C

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Anticoagulación en estrategia invasiva temprana

– Valorar el riesgo isquémico y hemorrágico para decidir el tratamiento anticoagulante, una vez confirmado el diagnóstico de SCASEST.	I	C
– Heparina no fraccionada (HNF) asociada a la angioplastia: (antes de la CCG: 60-70 UI/kg IV (máx 5000 UI), para tiempo de tromboplastina parcial activado con caolín KPTT 1,5-2,5 veces. Durante la ATC, 70-100 UI/kg IV).	I	C
– Enoxaparina asociada a la ATC.	Ila	B
– No se recomienda el entrecruzamiento de una heparina por otra (HNF o enoxaparina) en la ATC.	Ila	B
– Luego de efectuar la ATC no continuar con la anticoagulación, salvo que se presente otra indicación para ella.	I	B
– En los casos de indicación de CRM luego de la CCG, continuar con HNF hasta el procedimiento.	I	C
– Si el paciente recibe enoxaparina, suspenderla 12 horas antes de la CRM.	I	C

Recomendaciones en estrategia conservadora

– Valorar el riesgo isquémico y hemorrágico para definir el tratamiento anticoagulante, una vez confirmado el diagnóstico de SCASEST.	I	C
– HNF IV durante las primeras 48-72 horas de internación manteniendo un KPTT de 50 a 75 segundos.	I	A
– Heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante la internación o hasta 8 días.	I	A
– Si durante la evolución se requiere efectuar ATC, no es necesario administrar una dosis adicional de enoxaparina en caso de que la ATC se efectuara dentro de las 8 horas de su administración. Si la ATC se realiza con >8 horas, debe indicarse bolo IV de 0,3 mg/kg.	I	B
	I	C
– HNF o HBPM en pacientes con elevado riesgo embólico (fibrilación auricular, trombo intraventricular o válvula protésica).	II	A
– HBPM luego del alta hospitalaria.	III	A

Pacientes bajo anticoagulación oral que presentan un síndrome coronario agudo y requieren cateterismo

– Pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios estables o inestables de bajo riesgo clínico manejados con una estrategia conservadora o invasiva mediante angioplastia es preferible un tratamiento antitrombótico dual hasta el año.	Ila	A
– Pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios inestables de * alto riesgo isquémico o anatómico y bajo riesgo hemorrágico podría ser preferible un triple tratamiento antitrombótico durante 1 a 6 meses y luego dual hasta el año.	Ila	C
– En pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHA2DS2-VASc 2 o más), el tratamiento antitrombótico dual más razonable es la utilización de un DOAC (preferentemente apixabán o dabigatrán por sobre el rivaroxabán) más clopidogrel. En caso de contraindicaciones a los DOACs o imposibilidad de adherencia por costos, los antagonistas de la vitamina K son los recomendados.	Ila	B
– Luego del año, en pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios estables o inestables de bajo riesgo, es razonable continuar con la anticoagulación oral sola.	Ila	C
– Luego del año, en pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios de alto riesgo, es razonable continuar con anticoagulación más aspirina en forma indefinida.	Ila	C
– Se recomienda la realización de un control de coagulación al ingreso en pacientes que estén tratados con anticoagulación oral.	I	C
– Se recomienda que, con el empleo de los <i>stents</i> farmacológicos actuales, el tratamiento anticoagulante y antiplaquetario coadyuvante no tenga diferencias con los metálicos.	I	B

Manejo de los DOACs en la angioplastia coronaria

– Si bien la angioplastia coronaria se define como un procedimiento "menor" (por escaso traumatismo tisular y bajo riesgo de sangrado), se considera de "alto riesgo clínico" si aparece sangrado.	I	B
– Si el procedimiento no es urgente, se recomienda suspender los DOACs al menos 48 horas antes del procedimiento, pero puede ser reiniciado luego de las 24 horas.	I	C
– Si el procedimiento es urgente (muy alto riesgo clínico) y sin tener en cuenta el tiempo de la última dosis del DOAC recibido, realizar la intervención coronaria asociando HNF.	I	C
– Uso sistemático de terapia puente con heparinas durante la suspensión de DOACs.	III	B

Manejo de los antagonistas de la vitamina K en la angioplastia

– Si se utiliza la vía radial y el procedimiento se realiza con niveles terapéuticos de RIN, se puede obviar la terapia puente con heparinas.	Ila	C
– Si se utiliza la vía femoral, el procedimiento es de urgencia y el RIN es terapéutico, indicar previamente concentrado de protrombina ajustado al peso (25-50 UI/kg). Si el procedimiento se puede diferir 8-12 horas, administrar 10 mg de vitamina K IV.	Ila	C
– Utilizar terapia puente con heparinas en pacientes valvulares con alto riesgo trombótico (prótesis mecánica mitral o aórtica) con ACO suspendida y RIN menor de 2.	I	C
– Utilizar terapia puente con heparinas en pacientes con fibrilación auricular y score CHADS ≥ 4 o ACV previo y en pacientes con embolia pulmonar reciente (< 3 meses) o trombofilia, con ACO suspendida y RIN menor de 2.	I	C

Manejo de la anticoagulación y la cirugía cardíaca

– Si es de emergencia (< 12 h) y el paciente viene tratado con dabigatrán, indicar idarucizumab 5 mg (dos bolos IV de 2,5 mg separados por 15 min.). En caso de no haber disponibilidad y también para el resto de los DOACs, administrar concentrado de protrombina estándar (25-50 UI/kg) o factor VIIa recombinante activado.	I	C
– Si es de emergencia (< 12 h) y el paciente viene tratado con warfarina y el RIN es terapéutico, indicar previamente concentrado de protrombina ajustado al peso (25-50 UI/kg) o plasma fresco, si no está disponible. Si el procedimiento se puede diferir 8-12 horas, administrar 10 mg de vitamina K IV.	I	C
– Para el resto de las situaciones y luego de la suspensión de los DOACs, es recomendable esperar al menos 48-72 horas. En todos los casos, efectuar dosajes de KPTT, tiempo de protrombina o antifactor Xa, a fin de evaluar el estado de coagulabilidad del paciente, teniendo en cuenta que sus valores normales no descartan el efecto de los fármacos aunque sí determinan su grado de intensidad.	I	C
– En pacientes no valvulares se pueden reanudar los DOACs o la warfarina a las 48 a 72 horas luego de la intervención. No se recomienda terapia puente con heparinas, a excepción del caso de pacientes con válvulas protésicas, CHADS ≥ 4 o ACV previo.	I	C

Recomendaciones para la cirugía coronaria en SCASETS

– Revascularización completa.	I	B
– Mamaria interna izquierda con disección esquelizada.	I	B
– Ambas mamarias.	Ila	B
– Sin circulación extracorpórea en aorta calcificada.	I	B
– Sin circulación extracorpórea en pacientes de alto riesgo.	Ila	B
– Medición de flujo Doppler en puentes coronarios.	Ila	B

Recomendaciones para ancianos

– Decidir la estrategia para utilizar según la edad cronológica, el estado general y la expectativa de vida.	II	C
– Debe ajustarse la dosis del tratamiento antitrombótico según edad, peso corporal y función renal.	I	C
– En pacientes con riesgo isquémico moderado a alto debe considerarse la estrategia invasiva en función del riesgo hemorrágico, la fragilidad y la preferencia del paciente.	Ila	A
– Utilizar preferentemente la vía radial para el procedimiento de cinecoronariografía.	I	A
– Considerar el uso sistemático de inhibidores de la bomba de protones.	II	B
– Se recomienda el uso de clopidogrel en mayores de 70 años.	I	B
– Se recomienda el uso de prasugrel en mayores de 70 años.	III	B
– Se recomienda ajustar el tiempo de la DTAP al riesgo isquémico y hemorrágico.	I	C

Recomendaciones en mujeres

– El tratamiento de las mujeres debe regirse por los mismos principios que se aplican a los hombres.	I	C
– Deben evitarse dosis excesivas, en especial de antitrombóticos, ajustando la dosis a la superficie corporal y el filtrado glomerular.	I	C

Recomendaciones en pacientes con diabetes

– Se recomienda el dosaje de glucemia en todos los pacientes y monitorearla durante la internación (aun en los no diabéticos).	I	C
– La meta de glucemia durante la internación debe ser de 140 a 180 mg/dL evitando la hipoglucemia.	Ila	C
– El tratamiento antitrombótico debe ser similar al de los pacientes no diabéticos.	I	C
– La estrategia invasiva se recomienda sobre la no invasiva.	I	A
– Se recomienda el uso de stents farmacoactivos de nueva generación.	I	A
– La cirugía parece preferible en la enfermedad de múltiples vasos.	Ila	C

Recomendaciones en pacientes con enfermedad renal crónica

– Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes con SCASEST mediante el cálculo eGFR.	I	C
– Se recomienda utilizar HNF en pacientes con eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² .	I	C
– Se recomienda el ajuste de dosis de todos los fármacos que poseen eliminación renal.	I	B
– Estrategia invasiva: se recomienda hidratar previamente con solución salina isotónica y utilizar el menor volumen posible de contraste de baja osmolaridad o isoosmolaridad.	Ila	A
– En caso de ATC, se recomienda el uso de stents farmacoactivos.	I	B
– Se recomienda CRM en pacientes con enfermedad de múltiples vasos con riesgo operatorio aceptable y expectativa de vida >1 año.	Ila	B
– Se recomienda ATC en pacientes con enfermedad de múltiples vasos con riesgo operatorio elevado y expectativa de vida <1 año.	Ila	B

Recomendaciones en pacientes con sangrado previo

– Estratificación de riesgo de sangrado al ingreso.	I	A
– Implementar medidas de prevención acordes con el sitio de sangrado previo.	I	A
– Consensuar el tipo y momento de la revascularización en pacientes con sangrado previo en el SNC.	I	B
– Preferir DOAC a AVK en triple esquema.	I	B
– Preferir apixabán como DOAC si hay hemorragia digestiva previa.	Ila	B
– Con sangrado digestivo previo, usar IBP durante la internación y al alta.	I	A

Recomendaciones sobre trombocitopenia

– Al ingreso y durante el período de hospitalización, el paciente debe ser seguido con al menos un hemograma con recuento plaquetario una vez al día.	I	A
– Si el paciente al ingreso tiene un recuento plaquetario $\leq 100\,000$ plaquetas y es candidato a angioplastia, preferir estrategias para reducir el tiempo de exposición a la DTAP.	I	A
– El paciente con antecedente de trombocitopenia por heparina no debe exponerse nuevamente a cualquier heparina.	III	C
– Se desaconseja la transfusión de concentrados plaquetarios.	III	C

Recomendaciones en prevención secundaria

– Intervención para dejar de fumar antes del alta, modificaciones del estilo de vida y hábitos dietéticos.	I	B
– Programas de rehabilitación cardiovascular.	IIa	A
– Betabloqueantes y bloqueantes del SRA en disfunción ventricular izquierda, IC o hipertensión arterial.	I	A
– Betabloqueantes pos-IAM sin disfunción ventricular.	IIa	B
– Eplerenona en IC y disfunción ventricular.	I	B
– Iniciar y sostener estatinas de alta intensidad (atorvastatina o rosuvastatina) en dosis elevadas.	I	A
– Considerar terapia combinada (ezetimibe, aliocumab) si no se alcanza la meta de LDL.	IIa	B
– Vacunación contra influenza y neumococo.	I	C

Recomendaciones sobre el manejo de la hiperglucemia

– Suspender la medicación antidiabética no insulínica en todo paciente con diabetes mellitus (DM) internado.	I	B
– Mantener valores de glucemia entre 140-180 mg/dL en todo paciente con diabetes previa o sin ella internado por patología cardiovascular, en especial pacientes cursando internación por síndrome coronario agudo o en contexto del perioperatorio de cirugía cardiovascular.	I	B
– Objetivos más estrictos entre 110-140 mg/dL pueden ser apropiados para pacientes seleccionados, estables, en áreas no críticas, siempre que se eviten riesgos de hipoglucemia significativa.	I	C
– En pacientes en áreas críticas, inestables o sin ingesta alimentaria se sugiere utilizar insulina intravenosa en goteo con protocolos validados.	I	A
– En pacientes estables con ingesta oral se sugiere utilizar simultáneamente insulina basal e insulina prandial para optimizar el control glucémico.	I	B
– En todas las Instituciones deben ser implementados protocolos para manejo y prevención de hipoglucemia.	I	B
– Realizar medición de HbA1c (hemoglobina glicosilada) en pacientes con diabetes o hiperglucemia >140 mg/dL a la admisión si no fue realizada en los 3 meses previos, debido a que permite guiar el tratamiento antidiabético al alta o sospechar nuevo diagnóstico de diabetes.	I	C

CLASIFICACIONES Y NOMENCLATURAS

Al igual que en el consenso anterior consideramos que el SCASEST tiene 3 presentaciones clínicas 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).

Nueva definición de infarto en el contexto de SCASEST

La actualización en el concepto de infarto luego del advenimiento de la troponina de alta sensibilidad ha resignificado la valoración del infarto como de la angina inestable.

La cuarta definición universal de infarto agrega un concepto debido a la alta sensibilidad de los marcadores que hay disponibles. Se denomina “injuria (lesión) miocárdica”, cuando hay elevación por encima del límite superior de referencia (LSR) del percentil 99 de las troponinas cardíacas (Tn C). El daño puede ser agudo, cuando hay aumento o reducción significativas de las Tn C, o crónico(2).

Como en el consenso anterior, se conserva la definición de infarto con elevación del segmento ST (IAMCEST) considerando en este cuadro a aquel paciente que, además de síntomas sugestivos de isquemia, presenta supradesnivel del ST persistente en dos derivaciones contiguas; su identificación es indispensable para la implementación de alguna terapia de revascularización (1).

Los pacientes que no tienen este hallazgo electrocardiográfico y presentan lesión miocárdica aguda con síntomas isquémicos asociados son catalogados como SCASEST. Muchos pacientes con infarto agudo de miocardio (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.

Este documento adhiere a un enfoque clínico de la definición de IAM ya que –si bien la elevación de biomarcadores es indispensable para este diagnóstico– los médicos que reciben a estos pacientes deben diferenciar entre los que han sufrido daño miocárdico no isquémico y los que tienen un IAM. Si no hay evidencia de isquemia miocárdica se debe realizar diagnóstico de lesión miocárdica aislada.(2).

Debe resaltarse que, clásicamente, los biomarcadores CONFIRMABAN el diagnóstico de IAM. Con biomarcadores más precisos como la Tn C, ahora se parte del biomarcador elevado y se CONFIRMA con el cuadro clínico.

Según la reciente definición de infarto, se pueden clasificar en distintos tipos, basados en diferencias fisiopatológicas, clínicas y pronósticas, así como en la presencia de procedimientos coronarios, generando diferentes estrategias terapéuticas.

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. Se define como la detección de un aumento o descenso de los valores de Tn C con al menos uno de los valores por encima del límite superior de referencia (LSR, percentil 99) y una de las siguientes condiciones: síntomas de isquemia miocárdica aguda, nuevos cambios isquémicos en el ECG, aparición de ondas Q patológicas, evidencia de imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de motilidad parietal, identificación de trombo coronario por angiografía o por autopsia.

Infarto de miocardio 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. Para definirlo usamos los mismos criterios del IAM tipo I con la evidencia de un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno al miocardio no relacionado con trombosis coronaria.

El vasoespasmo también puede ser causa de este tipo de infarto de miocardio, así como la disfunción microvascular, la disección o el hematoma y las embolias coronarios.

Infarto tipo III: muerte cardíaca debida a infarto de miocardio

Corresponde a los pacientes con muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica acompañados de cambios eléctricos sugestivos de isquemia o fibrilación ventricular, que mueren antes de obtenerse muestras sanguíneas para la determinación de marcadores bioquímicos o antes de que se haya producido un aumento detectable.

Infarto tipo IV a, b o c y tipo V: infarto de miocardio asociado con procedimientos de revascularización

Los marcadores bioquímicos que indican IAM pueden elevarse luego de una angioplastia transluminal coronaria (ATC) o después de una cirugía de revascularización miocárdica (CRM). En el caso de la ATC se define en forma

arbitraria como IAM tipo IV a la elevación después de un procedimiento de los valores de Tn C más de 5 veces el percentil 99 del LSR, en pacientes con valores basales normales. En aquellos con valores elevados de Tn C antes de la intervención y estables o descendentes, el valor de posprocedimiento debe aumentar más del 20% hasta alcanzar un valor absoluto 5 veces superior al percentil 99 del LSR. Además debe haber evidencia de isquemia nueva ya sea por cambios en el ECG o evidencia por imagen de complicaciones asociadas a la intervención. El IAM tipo IVb está relacionado con la trombosis del *stent* al documentarse mediante angiografía o autopsia y el IVc con la reestenosis del *stent* o luego de una ATC con balón en el territorio del IAM. En el IAM relacionado con CRM (tipo V) se tiene en cuenta un criterio similar al del IVa pero con valor mayor de 10 veces el LSR de Tn C dentro de las 48 horas del procedimiento.

Como consecuencia de la irrupción de las Tn C de alta sensibilidad es importante destacar el repliegue en cuanto a su incidencia de los cuadros catalogados como angina inestable, muchos de los cuales hoy son identificados como IAMSEST, y las nuevas implicancias pronósticas de estos cambios en la clasificación (3-5).

En un país tan vasto como la Argentina existen lugares alejados de la alta tecnología, sin rápido acceso a los métodos diagnósticos y de tratamiento adecuado. La cuarta definición universal de infarto contempla esta posibilidad, recomendando utilizar estándares más flexibles, valiéndose de la clínica y el ECG (cuando estuviera disponible). En este caso, el diagnóstico de IAM lo dará la aparición de ondas Q patológicas. Este consenso quiere hacer conocer su parecer en este punto para no llegar a tales hallazgos en forma retrospectiva.

Nuestra recomendación es que todos los centros asistenciales en la Argentina deben contar con personal capacitado para sospechar un síndrome coronario agudo y ser parte de una red de urgente derivación a lugares con mayor complejidad para ofrecer a todos los habitantes mayores chances de una evolución favorable.

FISIOPATOLOGÍA

Desde la publicación del último Consenso de SCASEST de la Sociedad Argentina de Cardiología, existen pocas variaciones con respecto al conocimiento del mecanismo fisiopatológico subyacente en este cuadro clínico.

El desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, producto de una obstrucción del flujo coronario no oclusiva o con circulación colateral, sigue siendo el mecanismo más frecuentemente asociado a este síndrome.

La primera diferencia que podría considerarse con respecto a las afirmaciones de años atrás tiene relación con el desarrollo de imágenes intracoronarias que permitieron el hallazgo más frecuente de erosiones de la placa, que la considerada previamente como mecanismo de descompensación. En este sentido, con la tomografía de coherencia óptica (OCT) se describe hasta un 30% de erosión de placa como causa de SCASEST(3).

La inflamación como causante del accidente de placa continúa en el foco de atención, habiéndose demostrado por diferentes estudios la infiltración de células inflamatorias en el área de la lesión y el valor pronóstico de marcadores inflamatorios en la evolución de los síndromes coronarios agudos (SCA). Incluso el papel de la extravasación de glóbulos rojos por microlesiones de la *vasa vasorum*, atrayendo células inflamatorias que se transforman en células esponjosas que favorecen el desarrollo de la placa y la respuesta inflamatoria locales, ocupan el centro de la escena de un grupo de pacientes que parecen responder a mecanismos fisiopatológicos diferentes al típico accidente de placa descrito antiguamente.

Estos nuevos conocimientos podrían abrir el espectro de estudio para identificar de manera más adecuada los potenciales objetivos terapéuticos de fármacos antiagregantes, anticoagulantes y reguladoras de la respuesta inflamatoria.

Asimismo, la detección de pequeños montos de daño miocítico con la troponina ultrasensible se asoció, en los últimos años, a un creciente porcentaje de pacientes que muestran lesiones coronarias no significativas (menores del 50%) cuando son estudiados con cinecoronariografía. Dentro de este grupo de pacientes a los que se denominó MINOCA (*myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries*), se describen diferentes mecanismos de isquemia miocárdica además del accidente de placa: embolia coronaria, espasmo coronario epicárdico, puente muscular, disección coronaria espontánea y disfunción microvascular. Todas ellas tienen una prevalencia diferente y en parte asociada al género y edad de los pacientes. Sin embargo, el conocimiento de la microcirculación coronaria y su complejo mecanismo de regulación es motivo de creciente interés, especialmente por el desarrollo de nuevas técnicas de imágenes y estudios complementarios que permiten evaluar con mayor detalle el comportamiento y la respuesta a fármacos.

La disfunción microvascular puede ocurrir cuando existen alteraciones en cada uno de los niveles de la microcirculación coronaria, de manera aislada o combinados. La alteración puede ser a causa de disfunción endotelial, disfunción de músculo liso vascular, espasmo microvascular y remodelado microvascular. Además, hay factores intramiocárdicos que también pueden afectar la función de la microcirculación, como es el caso de las miocardiopatías infiltrativas o hipertróficas.

EPIDEMIOLOGÍA

No conocemos estadísticas sobre la prevalencia del SCASEST en la Argentina. Existen algunos datos, estimados en forma deductiva, de la cantidad de infartos con supra-ST hospitalizados, calculados a partir de un registro poblacional (4,5).

Basados en la información de los registros últimos de SCA informados en nuestro país suponemos que la cantidad de SCA “sin supra-ST” es notablemente mayor que la de aquellos “con supra-ST”. Gagliardi y col. publicaron el registro EPI en el cual detectaron 2855 pacientes con supra-ST (37,96%) y 4667 sin supra-ST (62,04%) (6).

El recientemente publicado estudio EPICOR muestra el 40,64% con supra-ST y el resto sin supra-ST (7).

Los dos registros referidos fueron realizados en redes con centros de distinto origen como públicos, privados y universitarios. Si a partir de los datos del registro poblacional arriba citado se estimó una cantidad de 31.425 infartos con supra-ST en la Argentina, es muy probable que por año se hospitalicen un número claramente mayor de síndromes coronarios sin supra-ST. En Estados Unidos, el 70% de los síndromes coronarios agudos son “sin supra-ST” (8).

De cualquier manera, todas estas especulaciones debieran ser confirmadas por registros prospectivos y continuos organizados conjuntamente por las sociedades científicas y las autoridades sanitarias.

En general, se ha comunicado una edad mayor de detección en los síndromes coronarios “sin supra-ST” que en los síndromes coronarios “con supra-ST”. Esto es así tanto en los registros nacionales como en los internacionales (9,10).

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

La mayoría de las consultas espontáneas por dolor precordial o dolor torácico no culminan con diagnóstico de síndrome coronario agudo o alguna patología cardiovascular aguda (11), por lo que el desafío principal ante esta consulta será:

- 1) Detectar un posible síndrome coronario agudo y admitirlo en el área apropiada.
- 2) Descartar la posibilidad de síndrome coronario agudo y externarlo.
- 3) Detectar otras patologías graves y admitirlas en el área apropiada.

Para más información remitirse al Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial (12).

Proceso de evaluación del dolor precordial

En la Tabla 1 se muestran las herramientas de evaluación con las que el médico cuenta y sus distintos ámbitos de utilización. En la medida en que las primeras no descarten un dolor torácico de origen coronario o cardiovascular, el paciente debe derivarse a una etapa de mayor complejidad para su evaluación.

Los pacientes que consultan por dolor precordial de origen coronario son evaluados inicialmente por un médico en el consultorio o en la ambulancia. Otros actores no médicos también participan de esta evaluación: los operadores telefónicos del sistema de emergencias, el personal administrativo de recepción en los centros asistenciales y los enfermeros en la estación de triaje de las salas de emergencia. Es recomendable que todos estos actores estén entrenados en un interrogatorio básico que permita que un paciente con sospecha de síndrome coronario agudo avance en el proceso de diagnóstico y no consuma recursos innecesarios en aquellos pacientes en los cuales la sospecha es baja.

Presentación clínica habitual del dolor de origen coronario

Localización: centroesternal, que puede irradiarse (o presentarse exclusivamente) a los hombros, a los brazos (preferentemente región cubital), al cuello, a la mandíbula y/o la espalda en la región interescapular. El dolor epigástrico aislado o irradiado también puede ser de origen coronario y actuar como confundidor.

Característica: usualmente opresiva, y no se modifica con la respiración, los movimientos del tórax o los brazos, ni con alguna posición antálgica. Tampoco se reproduce con la palpación. Las características punzantes o quemantes alejan, aunque no descartan, la posibilidad de un dolor de origen coronario.

Duración y repetición: usualmente duran más de un minuto. Los pacientes pueden consultar ante el primer dolor, o por su repetición y progresión (en intensidad, número o menor clase funcional). Habrá que poner especial atención si los dolores se desencadenan por el esfuerzo y ceden con el reposo o con la administración de nitritos.

Síntomas acompañantes: pueden asociarse a mareos, sudoración, falta de aire, palidez, náuseas y síncope.

Población con alta prevalencia: por tener mayor posibilidad de enfermedad coronaria debe prestarse especial atención a los mayores de 65 años, a la presencia de factores de riesgo coronario (especialmente si son múltiples), a quienes han tenido eventos coronarios previos, revascularización, o enfermedad vascular periférica o carotídea. También a los pacientes diabéticos y los que tienen insuficiencia renal crónica, quienes además pueden presentar síntomas confusos.

Tabla 1. Resumen de las herramientas diagnósticas en dolor precordial/torácico presuntamente coronario

	Domicilio o consultorio	Ambulancia	Centro de baja complejidad	Centro de alta complejidad
Interrogatorio	Médico	Operador telefónico Médico	Administrativo de recepción Enfermero de triaje Médico	Administrativo de recepción Enfermero de triaje Médico Cardiólogo
ECG	Posible	Mandatorio si ese fue el motivo del llamado	ECG dentro de los 10 minutos	ECG dentro de los 10 minutos
CPK y troponina				
Troponina As				
Ecocardiograma				
Angio-TC				
Prueba funcional				
Coronariografía				

Advertencia: la precisión diagnóstica del interrogatorio es aún materia de estudio, e incluso ha sido definida como “no muy útil” en algunas revisiones (11). Por lo tanto, si existe una duda razonable de que el paciente pudiera tener un síndrome coronario agudo, se debe continuar con el proceso de evaluación utilizando herramientas más complejas y su combinación.

Recomendaciones para la evaluación del cuadro clínico	Clase	Nivel de evidencia
– El interrogatorio debe ser realizado por personal entrenado con una sistemática para la detección precoz y categorización de los pacientes.	I	A
– Dicho personal incluye a todos los actores del sistema de salud que toman contacto con el paciente: operadores telefónicos de emergencia, administrativos de admisión, médicos de ambulancia y de emergencia y cardiólogos o terapistas.	I	C
– Deben interrogarse sistemáticamente: la localización, características, duración, desencadenantes, repetición y síntomas acompañantes.	I	C
– Ningún puntaje (score) de interrogatorio supera al criterio clínico, por lo que ante la sospecha de dolor de origen coronario debe procederse a la realización de ECG y marcadores bioquímicos.	I	C

Herramientas diagnósticas

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) debe realizarse en los pacientes que consultan por dolor sugestivo de síndrome coronario agudo dentro de los 10 minutos del primer contacto con el personal de salud –enfermero de triaje o médico–, especialmente si el dolor está presente en el momento de la evaluación. Las ambulancias que asisten a los pacientes que llamaron a la central de emergencias por dolor precordial deben contar con la posibilidad de realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones, y un médico capaz de interpretarlo o de enviarlo para su interpretación por telemedicina (13). Es importante completar el ECG con derivaciones derechas y posteriores para evaluar el ventrículo derecho y la cara posterior del corazón.

Objetivos del ECG dentro de los 10 minutos: detectar tempranamente la presencia de elevación del segmento ST o nuevo bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) compatibles con infarto agudo de miocardio

y detectar la presencia de infradesnivel del segmento ST compatible con ischemia subendocárdica, o de ondas T negativas compatibles con memoria de ischemia reciente.

– Interpretación del ECG

Al momento de la consulta debe establecerse la cronodinamia de la enfermedad:

- 1) Si la evaluación está ocurriendo en el momento de la ischemia en curso, el ECG podrá mostrar supradesnivel del ST (asociado a vaso ocluido) o infradesnivel del ST (asociado a lesión crítica de un vaso u oclusión con circulación colateral). Sin embargo, el ECG puede no mostrar cambios, cosa que ocurre en un tercio de los pacientes. Además, debe tenerse presente que un infradesnivel del ST en derivaciones V1 y V2 puede reflejar cambios recíprocos de un supradesnivel posterior.
- 2) Si la evaluación está ocurriendo cuando ya la ischemia ha cedido (por reperfusión espontánea, por descenso del doble producto o por alivio del vasoespasmio asociado al accidente de placa), el electrocardiograma puede ser normal o presentar ondas T negativas de memoria isquémica.
- 3) Si la evaluación es tardía, más de 6 a 12 horas de evolución de los síntomas, el electrocardiograma puede mostrar la secuela de un infarto manifestada por onda Q, onda T negativa de memoria isquémica, o un trazado normal si la amenaza o el daño no fueron significativos como para manifestarse en el trazado electrocardiográfico (Figura 1).

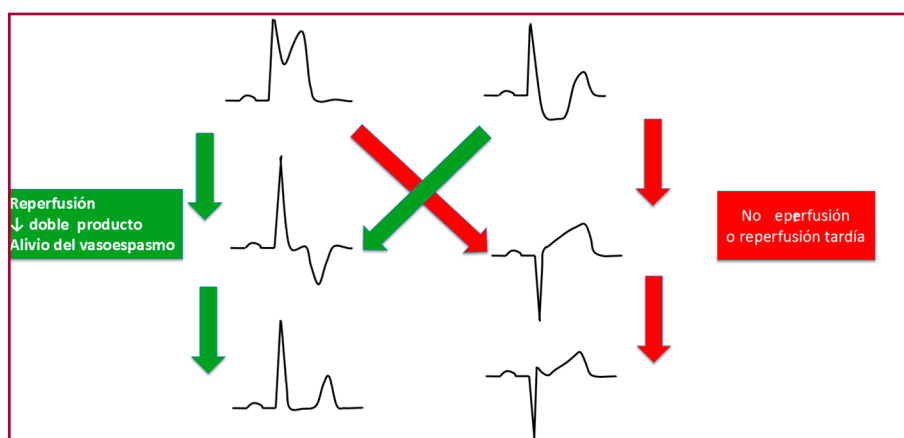


Fig. 1. Alteraciones electrocardiográficas evolutivas en el IAM.

– Otras alteraciones electrocardiográficas sugestivas de SCA

El médico que asiste a pacientes que consultan por síndromes coronarios agudos debe estar entrenado en reconocer alteraciones mínimas que pueden sugerir cambios isquémicos, especialmente cuando son diferentes de aquellas de ECG previos, que se modifican con el tiempo, y los cambios en los síntomas o la administración de nitritos (Figura 2):

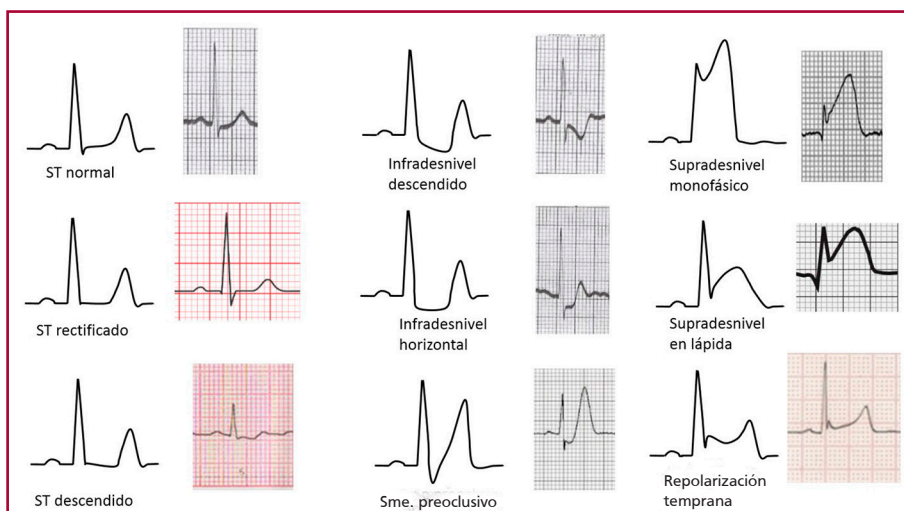


Fig. 2. Alteraciones electrocardiográficas evolutivas en el IAM.

- Alteraciones mínimas del ST: ST descendido o rectificado
- Síndrome preoclusivo o de De Winter (14)

– Alteraciones electrocardiográficas confundidoras

Deben tenerse en cuenta patentes imitadoras y confundidoras con alteraciones isquémicas: repolarización temprana, pericarditis, síndrome de preexcitación, síndrome de Brugada, embolia de pulmón (T negativas V1 a V3), alteraciones neurológicas, alteraciones metabólicas, miocardiopatía hipertrófica, marcapasos. Estas deben tenerse en cuenta como diagnósticos diferenciales.

Recomendación sobre ECG	Clase	Nivel de evidencia
– El ECG debe realizarse dentro de los 10 minutos de que el paciente ha tomado contacto con el personal de salud (médico de la ambulancia, administrativo de admisión, enfermero de triaje o médico de emergencia, lo que ocurra primero).	I	B
– Las ambulancias que asisten a un llamado por dolor precordial deben estar equipadas con un electrocardiógrafo de 12 derivaciones, con personal entrenado para su interpretación ya sea en el lugar o a través de telemedicina.	I	C
– El médico debe estar entrenado en la lectura del ECG para interpretar las patentes de supradesnivel del ST, infradesnivel del ST, T negativas de origen isquémico, patente preoclusiva y otras patentes sugestivas o confundidoras.	I	C
– Deben realizarse derivaciones derechas y posteriores para la detección de infarto verdadero posterior y compromiso del ventrículo derecho.	Ila	B

Biomarcadores

– Troponina

Este marcador (una proteína estructural miocárdica), por su especificidad y sensibilidad, ha desplazado en el uso cotidiano para evaluar dolor precordial a las “enzimas” LDH (lactato deshidrogenasa), TGO (aspartato aminotransferasa) e incluso a la CK (creatinin kinasa). Desde el año 2012 tenemos disponibles troponinas de alta sensibilidad (TnAS) que incrementaron el poder de detección de patología coronaria y de otras cardiovasculares y no cardiovasculares que implican riesgo para el paciente. Estas están desplazando también a las troponinas convencionales y las tiras reactivas cuya sensibilidad es menor (15).

Comparación de biomarcadores

Tabla 2.

Marcador	Datos relevantes
Troponina de alta sensibilidad	– 90% de positividad dentro de las 2 horas de iniciado el dolor – Alta especificidad miocárdica
Troponina de 4.a generación	– 90% de positividad después de las 6 horas de iniciado el dolor – Alta especificidad miocárdica
Mioglobina	– 95% de positividad dentro de la hora del dolor – Posible elevación en lesiones musculares
CK fracción MB	– 90% de elevación después de las 6 horas – Posible elevación en lesiones musculares

Tan importante es el papel de la troponina, que llevó al cambio en la definición de infarto. Están disponibles la troponina T y la troponina I, sin ventajas importantes de una sobre la otra, pero con distintos valores de corte.

Características de la troponina de alta sensibilidad:

- 1) Detección temprana de su incremento patológico: confirmación y exclusión más rápida.
- 2) Bajo coeficiente absoluto de variación: la lectura de su variación en el tiempo es muy precisa, lo que permite detectar modificaciones en el tiempo (delta) y diferenciar elevaciones patológicas agudas de las elevaciones persistentes crónicas.

3) Se eleva por otras causas diferentes del síndrome coronario agudo pero que pueden generar lesión miocárdica, como por ejemplo el tromboembolismo y la insuficiencia renal (ver tabla 3).

Estas características convierten a la TnAS en el marcador de elección para la evaluación de los síndromes coronarios agudos cuando está disponible. El resto de los marcadores aún son válidos cuando no contamos con la TnAS, pero se deben conocer los tiempos a la positivización, los valores de corte y las circunstancias distintas del daño miocárdico que pueden producir su elevación.

Papel de la troponina en la evaluación del dolor precordial/síndrome coronario agudo:

- 1) En la ambulancia o la sala de emergencia: establece la probabilidad de síndrome coronario agudo, ayudando a no sobreinternar o externar inadecuadamente a un paciente.
- 2) En el síndrome coronario agudo definido: establece el riesgo clínico y, por lo tanto, la secuencia de estudios y procedimientos y define la presencia de infarto.
- 3) En las patologías que no son síndrome coronario agudo: indica una mayor descompensación y peor pronóstico de estas (p. ej. , tromboembolismo pulmonar [TEP], insuficiencia cardíaca).

La elevación de la troponina en el síndrome coronario agudo (SCA) tiene 2 mensajes: 1) indica la magnitud de la lesión miocárdica y 2) indica la magnitud del accidente de placa. Es posible que un accidente de placa no genere un gran daño miocárdico, sino pequeños parches de lesión como consecuencia de la liberación aguas abajo de *debris* (detritos) de placa, microembolizaciones y sustancias vasoconstrictoras. Este daño puede no tener repercusión en el electrocardiograma o en la motilidad parietal evaluada por ecocardiografía; sin embargo, elevará los niveles de troponina (Figura 3); esta es la clave para la detección de un síndrome coronario agudo basándose exclusivamente en elevaciones mínimas de la troponina.

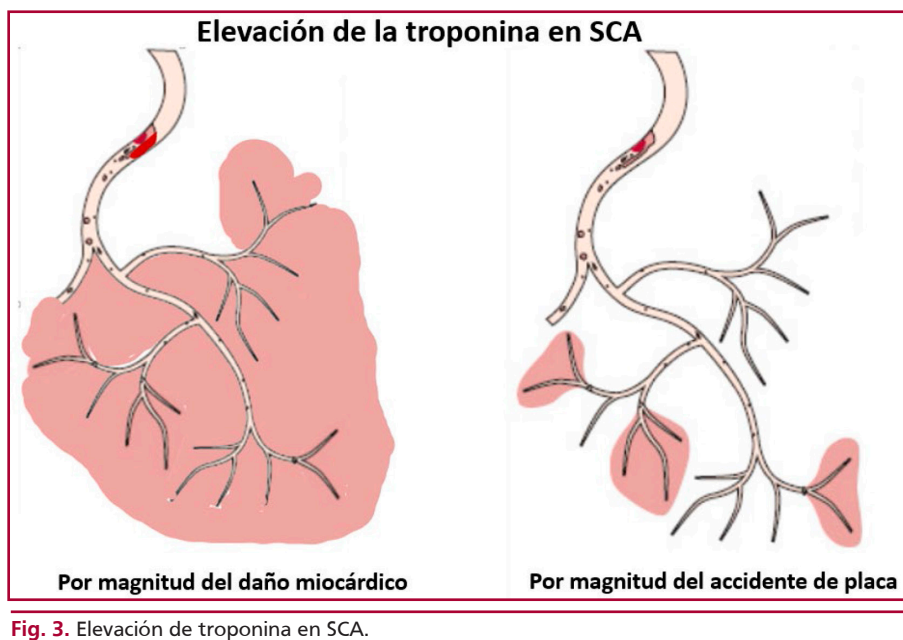


Fig. 3. Elevación de troponina en SCA.

Aspectos para tener en cuenta en la interpretación del valor de troponina:

- 1) La ventana de tiempo entre el evento y la aparición de esta.
- 2) Los valores de referencia.
- 3) El delta porcentual o absoluto.

Cuando se utilizan troponinas de alta sensibilidad, la ventana de tiempo de elevación de estas en el infarto de miocardio es de una hora. Pero puede demorarse hasta 3 horas en pacientes con leve lesión miocárdica.

Cada centro debe establecer sus valores de referencia basados en la prueba de la que dispone definiendo: el valor mínimo de detección, la referencia para la normalidad (percentil 99) e idealmente la referencia para el daño clínicamente significativo.

El delta o modificación temporal entre dos valores del marcador es una herramienta útil para establecer la normalidad, una cinética de modificación aguda o la elevación crónica persistente en patologías como la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca.

Los centros que evalúan pacientes con dolor precordial deben tener un algoritmo de trabajo establecido para la utilización de la troponina como se muestra en el ejemplo de la Figura 4.

Recomendaciones biomarcadores	Clase	Nivel de evidencia
– Preferir las troponinas (especialmente la TnAS) dentro de las primeras horas del inicio del dolor.	I	A
– Se recomienda la medición seriada para diferenciar elevaciones agudas de crónicas.	I	B
– En caso de no estar disponibles las troponinas, se recomienda usar CK-MB.	I	C

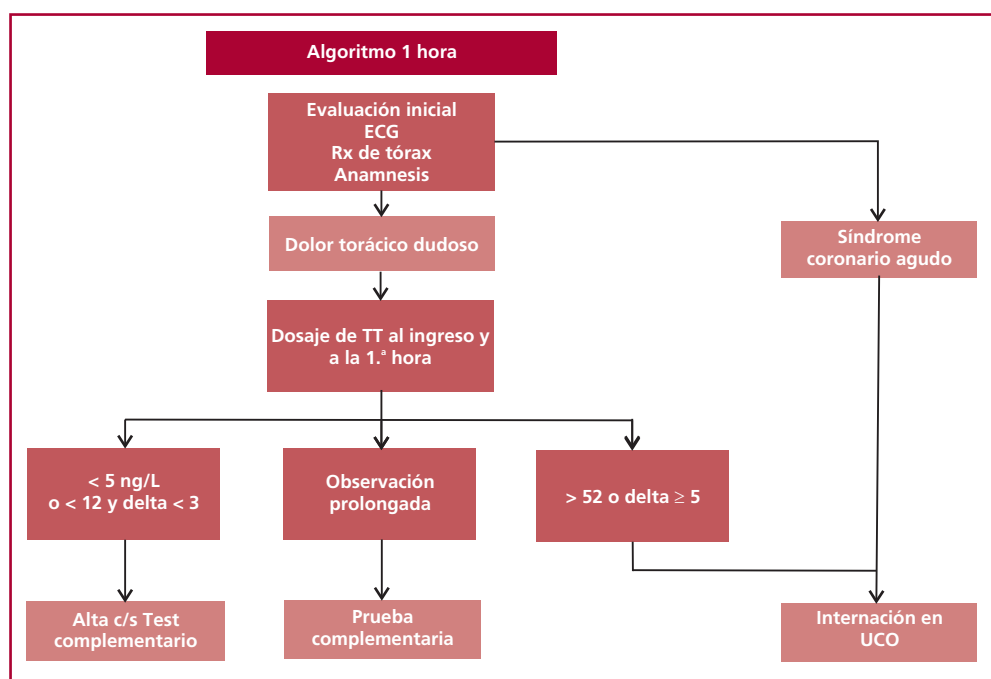


Fig. 4. Ejemplo de algoritmo con muestras de troponina de alta sensibilidad separadas por una hora.

– Radiografía de tórax

La radiografía (Rx) es un método sencillo y altamente disponible que puede dar información del estado del parénquima pulmonar, el espacio pleural, así como del tamaño de los componentes del mediastino. De no existir contraindicaciones para su realización, es conveniente efectuarla para descartar cuadros de neumotórax, derrame pleural o neumonía, entre otros. A su vez permite aumentar o disminuir la sospecha de síndromes aórticos u ocupaciones mediastinales compresivas que requieran la realización de una tomografía.

– Estudios de perfusión miocárdica con cámara gamma en reposo

Es de utilidad en pacientes con dolor en curso o reciente (menos de 2 h) sin modificaciones isquémicas en el ECG y con troponina inicial negativa. Se utiliza Tc-99m sestamibi que se inyecta lo más pronto posible para detectar alteraciones de la perfusión durante el episodio de dolor, aun cuando este haya desaparecido, si no ha pasado mucho tiempo. También es posible evaluar la motilidad parietal y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Tiene un alto valor predictivo negativo. Varios estudios han demostrado una tasa baja de eventos cardíacos (muerte cardiovascular o IAM no mortal) a los 30 días (<1%) en pacientes con dolor torácico y una perfusión normal, lo que permite el alta en forma segura, con una corta estancia hospitalaria y menores costos hospitalarios.

– Ecocardiografía en reposo

La realización temprana de la ecocardiografía en los pacientes con dolor torácico agudo permite:

- 1) Detectar alteraciones de contractilidad vinculadas al evento actual o a previos: isquemia, atontamiento, necrosis, hibernación.

- 2) Establecer la función ventricular y, en virtud de la localización de los trastornos de la contractilidad, sospechar trastornos no vinculados con cardiopatía isquémica como la miocarditis, el takotsubo o las miocardiopatías dilatadas idiopáticas.
- 3) Detectar alteraciones de la aorta sugestivas de síndrome aórtico agudo.
- 4) Detectar alteraciones del ventrículo derecho sugestivas de tromboembolismo pulmonar.
- 5) Detectar valvulopatías vinculadas al evento actual o que acentúen el riesgo de este. O complicaciones mecánicas del infarto como la comunicación interventricular (CIV) o la rotura cardíaca.
- 6) Mediante el Eco Pulmonar también detectar neumonía, neumotórax, derrame pleural y signos de congestión pulmonar de la insuficiencia cardíaca.

Pruebas funcionales: la realización de una prueba con ejercicio o un estrés farmacológico en forma de prueba ergométrica graduada, ecoestrés con ejercicio o SPECT gatillado puede ser de utilidad. Un estudio de este tipo negativo permite la externación de estos pacientes “dudosos” con más tranquilidad, sabiendo que –por más que se trate de un dolor torácico no cardíaco o una angina inestable– con este resultado, el riesgo de complicaciones mayores de 30 días es extremadamente bajo(12).

Con relación a la seguridad de las pruebas funcionales, se recomienda su realización en pacientes con riesgo intermedio de enfermedad coronaria (EC), sin recurrencia isquémica luego de 6 a 8 horas, biomarcadores negativos y sin cambios electrocardiográficos. La prueba ergométrica graduada (PEG) limitada por síntomas, con frecuencias cardíacas submáximas, ha demostrado ser segura.

En la actualidad se recomiendan las ergometrías acompañadas de una imagen cardíaca y no en forma aislada. Sin embargo, el grupo de pacientes que no presentan cambios en el ECG basal que impidan su interpretación (síndrome de preexcitación, marcapaseo ventricular, bloqueo de rama izquierda [BRI], pacientes bajo tratamiento con digoxina o con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda), es el que más se podría beneficiar en el caso de solo contar con ergometría.

La principal ventaja del SPECT es que ofrece una mayor sensibilidad para la detección de EC con respecto a la PEG (sensibilidad 95% y especificidad 83%); además, la calidad de la imagen no se ve afectada en relación con el hábito físico del paciente.

La ecocardiografía de estrés presenta una sensibilidad y una especificidad del 85% y 87%, respectivamente, para EC obstructiva y, al igual que el SPECT, son herramientas útiles para discriminar a los pacientes de riesgo bajo que se pueden dar de alta con seguridad luego de la evaluación en una Unidad de Dolor Torácico (UDT o UDI) de aquellos que presentan algún grado de estenosis coronaria con limitación de flujo, en los que es necesario continuar su evaluación y tratamiento.

Además de la evidencia publicada, la disponibilidad local y la experiencia del centro en cada una de las técnicas influyen en la selección del método de imagen adecuado para la toma de decisiones clínicas, así como la consideración de la exposición a la radiación y la calidad de la ventana acústica.

Los pacientes con estudio funcional que revela la presencia de isquemia inducible o resultado indeterminado requerirán internación y continuar la evaluación con posible angiografía invasiva, mientras que el paciente de riesgo bajo con una prueba funcional negativa puede ser dado de alta con indicaciones apropiadas en cuanto a la actividad que puede realizar, eventual tratamiento y posterior seguimiento.

Tomografía coronaria multicorte: permite una detallada valoración de la anatomía del paciente no solo de su árbol coronario, sino también de la aorta y de las arterias pulmonares, si es necesario (posible “triple rule out”). Presenta la desventaja de requerir que el paciente tenga una frecuencia cardíaca controlada para evitar artefactos por movimiento (entre 60 y 70 latidos por minuto), sumado al hecho de que ciertas circunstancias como la calcificación coronaria o la presencia de stent reducen la sensibilidad. Además, requiere contraste y radiación, circunstancias que puede limitar su indicación. Su valor predictivo negativo es muy alto, y tienen la capacidad de hacer diagnóstico otras anomalías que podrían justificar los síntomas, como los puentes musculares, anomalías coronarias, así como la valoración de los espesores parietales o del pericardio. Los estudios que compararon una evaluación con tomografía coronaria frente al estándar de tratamiento del centro participante mostraron una reducción del tiempo de la estadía hospitalaria en los pacientes que usaron tomografía, a expensas de un mayor costo y mayor radiación, sin diferencias en la tasa de eventos en el seguimiento. Presenta a su vez la ventaja de diagnosticar anomalías en el origen coronario y en el tracto, así como alteraciones del miocardio que puedan justificar el dolor. El valor de los distintos estudios están resumidos en la tabla 3

Resumen de la utilidad de los estudios complementarios en la evaluación del dolor torácico

Tabla 3. Otras causas de elevación de troponina

Elevación aguda distinta de infarto	Elevación crónica distinta de infarto
Isquemia miocárdica	Insuficiencia renal
Emergencia hipertensiva	Edad > 75 años
Insuficiencia cardíaca aguda	Insuficiencia cardíaca crónica
Sepsis	Miocardopatías
Embolia pulmonar	Toxicidad cardíaca crónica
Taquiarritmia	Hipertiroidismo/Hipotiroidismo
Síndrome aórtico	Valvulopatía crónica
Miocarditis	

Estudio	Ventajas	Desventajas
Perfusión miocárdica en reposo	- Alta sensibilidad cuando se toma cercano al inicio del dolor - No requiere esfuerzo	- Baja especificidad - Radiación
Ecocardiograma	- Al lado de la cama del paciente - Disponibilidad	Baja especificidad
Prueba ergométrica graduada	- Bajo costo - Alta disponibilidad	Bajo valor predictivo positivo en pacientes con alteraciones de base
SPECT de esfuerzo o dipiridamol	- Alta sensibilidad - Buena cuantificación de isquemia	- Requiere estar asintomático y prueba submáxima - Dosis de radiación
Tomografía coronaria	Alta fidelidad de imágenes para valoración coronaria, aorta y pulmón	- Necesidad de contraste intravenoso. - Calidad de imagen dependiente de calcio, stents y frecuencia cardíaca.
Ecoestrés ejercicio	- Muy fisiológico - Sin radiación	Requiere estar asintomático y prueba submáxima

Unidad de dolor torácico

La unidad de dolor torácico surge de la necesidad de las instituciones de homogeneizar la evaluación de los pacientes que consultan por dolor torácico. La combinación de las herramientas que describimos anteriormente utilizadas en una forma sistematizada y ordenada constituye esta unidad. Es importante aclarar que tener una UDT implica contar con un protocolo de manejo de los pacientes y no necesariamente un espacio físico especial. Por ello es importante que cada centro defina su forma de acuerdo con la disponibilidad de sus recursos médicos y técnicos.

Con el advenimiento de la TnAS se han generado una serie de algoritmos basados en los valores del marcador al ingreso y, en algunos casos, la variación con relación a un segundo dosaje. Los algoritmos están compuestos de valores que permiten definir un bajo riesgo de infarto a 30 días, otro grupo de alto riesgo y el grupo indefinido. Utilizan la combinación del valor del ingreso junto a la variación de un segundo valor separado por 1, 2 o 3 horas. Los algoritmos han demostrado ser equivalentes en cuanto a sus valores predictivos, independientemente del tiempo entre los dos dosajes de troponina realizados o del tipo de troponina de alta sensibilidad que se utilice (16,17).

Recomendaciones Unidad de Dolor Torácico	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la implementación de un protocolo de manejo del dolor torácico adaptada a las necesidades y recursos de cada institución.	I	C
– Los algoritmos con TnAS se recomiendan para el uso en los servicios de emergencias.	I	B
– Se recomienda la realización de pruebas complementarias a aquellos pacientes con dolor dudoso, ECG y biomarcadores normales.	I	C

Diagnósticos diferenciales

El descartar un dolor torácico de origen isquémico no implica el final del proceso de diagnóstico. Deben buscarse otras causas de este, especialmente aquellas patologías cardiovasculares y no cardiovasculares que impliquen riesgo de vida o requieran un tratamiento inmediato (Figura 5).

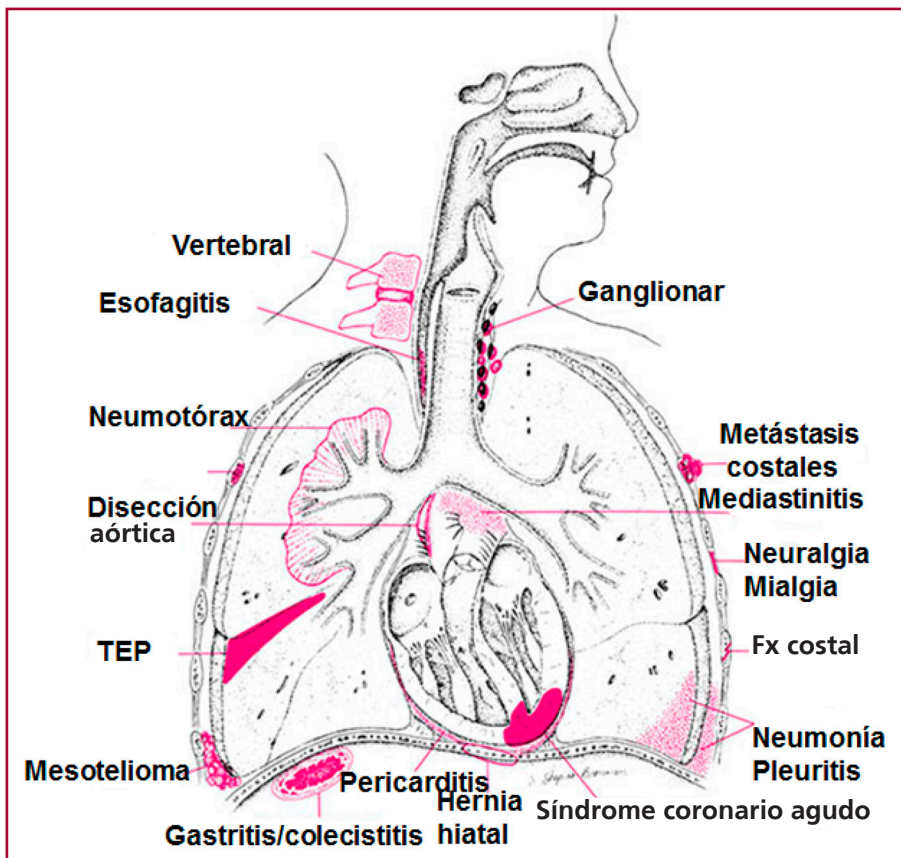


Fig. 5. Diagnósticos alternativos al SCA de dolor torácico.

Los diagnósticos diferenciales abarcan 3 aspectos:

- 1) Dolores torácicos no coronarios.
- 2) ECG con cambios no secundarios a isquemia.
- 3) Elevaciones de la troponina no debidas a síndrome coronario agudo.

Dolores torácicos no coronarios que implican riesgo de vida

- Síndrome aórtico agudo: suele presentarse como un dolor de origen súbito (el paciente suele poder decir la hora a la que se inició) y de máxima intensidad desde su inicio, de característica “desgarrante”. Suele irradiarse a la espalda e incluso al abdomen y hasta las piernas (18). Puede presentar síntomas neurológicos, diferencias en los pulsos periféricos, isquemia en los miembros, e incluso soplo diastólico aórtico si se ha comprometido dicha válvula. La radiografía (Rx) de tórax suele mostrar dilatación del arco aórtico, e incluso una separación entre el calcio de la pared aórtica y la silueta del vaso de más de 2 cm. Tiene indicada la realización de una angiotomografía (de elección), una resonancia magnética, o un ecotransesofágico (con sedación) para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento.
- Tromboembolismo pulmonar: suele presentarse con disnea, asociado a dolor torácico en más de la mitad de los casos, mayormente de características pleuríticas, pero puede presentarse como angina secundaria a isquemia por sobrecarga del ventrículo derecho (25). Pueden estar presentes otros síntomas como tos, hemoptisis, síncope o incluso shock, además de la signosintomatología de la trombosis venosa profunda. El ECG puede mostrar patentes confundidoras con SCA como la negativización de las ondas T de V1 a V3 y elevación de la troponina. Una angiotomografía con protocolo para TEP ayudará a confirmar el diagnóstico.
- Miocarditis: puede presentarse como dolor precordial de origen coronario, pero debe sospecharse cuando los cambios del ECG no corresponden claramente con la distribución vascular. El antecedente de cuadro viral

previo, la presencia de frote pericárdico (en la miopericarditis) y los datos bioquímicos de inflamación ayudan al diagnóstico. El ecocardiograma también puede hacerlo, aunque muchas veces será necesaria la coronariografía (para descartar lesiones coronarias agudas) (19).

- Síndrome de takotsubo o miocardiopatía por estrés: se trata de una disfunción transitoria del ventrículo izquierdo con las mismas características del infarto de miocardio, pero sin evidencia angiográfica de obstrucción coronaria o accidente de placa. El gatillo puede ser, aunque no es excluyente, el estrés físico o emocional. Los mecanismos fisiopatogénicos vinculados son el exceso de catecolaminas, la disfunción microvascular y el espasmo coronario multivaso. El diagnóstico se hace por el abombamiento característico del ventrículo izquierdo, habitualmente apical, que no respeta un territorio coronario definido, que se observa en el ecocardiograma o en el ventriculograma angiográfico. El tratamiento es solo de soporte para la insuficiencia cardíaca y las arritmias. La mortalidad es del 2%, y casi todos los casos que sobreviven recuperan la función ventricular en el siguiente mes. La clínica puede recurrir en un 2% anual.
- Rotura esofágica: al dolor retroesternal suelen asociarse disfagia, disnea, epigastralgia, fiebre, y suele existir el relato de un mecanismo traumático asociado.

Dolores torácicos no coronarios que requieren tratamiento inmediato

- Pericarditis: dolor inspiratorio, o que se modifica claramente con los movimientos respiratorios. Cambia con la posición y se calma especialmente al sentarse y reclinarse hacia adelante. El electrocardiograma suele presentar supradesnivel cóncavo del ST con infradesnivel del PR, cambios extensos (más allá de un territorio vascular) pero de poca magnitud.
- Neumotórax: usualmente el dolor torácico es homolateral, asociado a disnea y disminución de la entrada de aire en el pulmón afectado.
- Síntomas gastrointestinales: el reflujo gastroesofágico, la hernia hiatal, la esofagitis, la gastritis, la úlcera gástrica e incluso las colecistopatías son diagnósticos diferenciales con SCA. No presentan cambios en el ECG ni en los marcadores bioquímicos, y suelen tener una duración mayor que el dolor coronario además de tener relación con la ingesta.
- Otros dolores: la osteocondritis, los tumores costales o mesoteliales, las neuralgias y la neumonía son causas de dolor torácico que deben diferenciarse mediante el interrogatorio y el examen físico.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ISQUÉMICO

Los SCASEST son una población heterogénea de pacientes que comparten un sustrato fisiopatológico similar con diferente gravedad y pronóstico de riesgo evolutivo. Los eventos isquémicos esperables son la persistencia de los síntomas, la evolución al infarto (o el reinfarto), la insuficiencia cardíaca y las arritmias. La mayoría de estos eventos se presentan en los primeros días desde el ingreso, en especial dentro de las primeras 72 horas.

La estratificación del riesgo clínico al ingreso es el fundamento para seleccionar una estrategia (invasiva o conservadora, véase más adelante), mejorar la evolución y el pronóstico; se aplica fundamentalmente a la angina inestable y al infarto tipo I.

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 con una estrategia de tratamiento invasivo o conservador. Se recomienda la utilización de estos puntajes para una valoración más cuantitativa del riesgo del paciente.

La estratificación del riesgo isquémico podría dividirse en tres etapas evolutivas:

Ingreso: se basa en los datos de antecedentes, presentación clínica, exploración física, hallazgos electrocardiográficos (ECG) y marcadores de necrosis miocárdica (puntajes de riesgo isquémico).

Intrahospitalaria a evolutiva: consiste en la evaluación de la respuesta al tratamiento médico o de revascularización recibido.

Prealta: su objetivo es reestratificar el riesgo y detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos en el seguimiento.

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 (infarto y/o muerte).

Ingreso: existen múltiples puntajes de riesgo para evaluar el riesgo isquémico; los más utilizados y validados a nivel nacional e internacional son TIMI, GRACE y la clasificación norteamericana (AHA/ACC) (20-22). Difieren en cuanto a la población evaluada, su capacidad de discriminación y sus limitaciones. La edad avanzada, los cambios en el ECG y los marcadores cardíacos son componentes comunes a los tres puntajes; la clasificación de

la AHA/ACC () y el puntaje GRACE () incluyen variables hemodinámicas al ingreso (p. ej., insuficiencia cardíaca), y solo el GRACE incorporó la función renal. La clasificación AHA/ACC jerarquiza la forma de presentación clínica de la angina al ingreso.

El puntaje GRACE es el de mejor poder discriminativo (área ROC 0,80). 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. Incluso ha sido validada en estudios nacionales. Es el recomendado por este Consenso y su calculadora está disponible en la web (23,24).

En la mayoría de los estudios, el poder discriminativo del TIMI () es menor (área ROC 0,69). Esto estaría relacionado con el hecho de que la mayoría de la población incorporada fue de riesgo moderado, incluye solo tres datos clínicos de gravedad del cuadro de ingreso y se trata de variables dicotómicas. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, el puntaje TIMI (actualizado, usando troponina en lugar de enzimas) es uno de los más utilizados debido a su simplicidad.

Etapas evolutiva (evaluación de la respuesta al tratamiento médico)

Durante las primeras 72 horas, lapso en el que ocurren la mayoría de los eventos, se debe evaluar en los pacientes la respuesta al tratamiento (en especial cuando se adoptó la estrategia conservadora). 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. En esta etapa, el puntaje GRACE evolutivo es útil para estratificar riesgo. En la guía europea de revascularización de reciente publicación se utilizan la clasificación AHA/ACC, el puntaje GRACE, la elevación de troponinas y los resultados de la prueba funcional prealta para recomendar la precocidad en la indicación de coronariografía en la rama invasiva. Para los que no cumplen estos criterios: contraindicación médica, no revascularizables, o considerados de bajo riesgo, se sugiere una estrategia conservadora inicial y evaluar la respuesta al tratamiento médico antes del alta.

Etapas al alta

Se definirá clínicamente qué paciente puede requerir un control más estricto o un procedimiento extra.

Puntaje GRACE

Edad (años)		Frecuencia cardíaca		Tensión arterial sistólica (mm Hg)		Creatinina Killip/Kimball [mg/dL]			
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

Riesgo de eventos de acuerdo con el puntaje GRACE

		Mortalidad intrahospitalaria
Bajo	< 108	< 1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3
		Mortalidad 6 meses
Bajo	< 88	< 3
Intermedio	88-118	3-8
Alto	> 118	> 8

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Uso de puntajes validados para estratificación del riesgo isquémico (preferentemente GRACE).	I	A
– La precocidad de la coronariografía debe estar en relación con el riesgo isquémico del paciente.	I	C
– Prueba funcional en pacientes de bajo riesgo y estrategia conservadora.	I	C
– Prueba funcional en pacientes de alto riesgo y estrategia conservadora.	III	C

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO

En los últimos años se ha dado una creciente importancia al impacto clínico que tienen los fenómenos hemorrágicos en la evolución y pronóstico de los pacientes con SCA. La aparición de nuevos y más potentes fármacos antitrombóticos dirigidos a evitar las complicaciones trombóticas de los pacientes, el uso cada vez más generalizado de una conducta invasiva en el manejo de los SCA y un mayor conocimiento de los fenómenos de inflamación, hemostasia y trombosis han abierto la puerta al reconocimiento del sangrado como un componente ineludible en la ecuación de riesgo-beneficio del tratamiento. Tanto interés ha despertado la cuestión que la SAC ha publicado específicamente un Consenso de manejo del sangrado en enfermedades cardiovasculares en años recientes (25).

Ha sido extensamente documentado que la aparición de fenómenos de sangrado clínicamente relevantes se asocia a un significativo incremento en la mortalidad y la morbilidad. Esto puede ser consecuencia directa de un sangrado grave o fatal, o ser producido indirectamente debido a la suspensión del uso de fármacos antiisquémicos con efecto protector, o secundario al tratamiento necesario del sangrado, tales como cirugías, procedimientos invasivos o transfusiones. Las transfusiones en particular incrementan el riesgo de complicaciones trombóticas ya que inducen un estado proinflamatorio y protrombótico.

Estratificación del riesgo hemorrágico en pacientes con SCASEST; uso de puntajes (scores)

En primer lugar, se ha de mencionar que la primera estratificación del riesgo de sangrado en un paciente con SCA es la valoración clínica del médico y el buen juicio clínico; los puntajes de riesgo constituyen una información adicional que complementa pero nunca sustituye esta evaluación primordial. En segundo lugar, la evaluación del riesgo debe ser un proceso continuo y dinámico, que revalúe durante la evolución hospitalaria y luego en cada visita médica los cambios del cuadro clínico que puedan haber modificado la situación inicial.

Existen numerosos puntajes de riesgo hemorrágico que pueden usarse en SCA; los más utilizados son los siguientes:

Riesgo de sangrado intrahospitalario

- *Score CRUSADE* (Tablas 4) (26)

Tabla 4. Algoritmo usado para determinar la clasificación de riesgo CRUSADE de hemorragia mayor intrahospitalaria

Predictor	Puntos
Hto basal (%)	
<31	9
31-33.9	7
34-36.9	3
37-39.9	2
>40	0
ClCr (ml/min)	
<15	39
15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
FC (lpm)	
<70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
>121	11
PA sistólica (mm Hg)	
<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. ClCr: Clearance (depuración) de creatinina. lpm: Latidos por minuto. FC: Frecuencia cardíaca. PA: Presión arterial. IC: Insuficiencia cardíaca. EVP: Enfermedad vascular periférica.

Riesgo de sangrado posalta

- PRECISE-DAPT score (27)
- Score DAPT (28)

Estos y otros puntajes han sido desarrollados y validados para su uso en esta población. Aunque son herramientas útiles, en la mayoría de los casos el poder predictivo de eventos de estos puntajes de riesgo es solo modesto, con un *C-statistic* de entre 0,64 y 0,71 en las cohortes de validación. El score CRUSADE ha sido utilizado durante años y probablemente sea el puntaje de riesgo de sangrado más conocido por los cardiólogos; predice sangrados intrahospitalarios, y no a largo plazo. Sin embargo, se desarrolló a partir de una base de datos con pacientes incluidos entre 2003 y 2006, con otra tecnología de catéteres y *stents*, diferentes fármacos antitrombóticos y uso de acceso femoral, por lo que su aplicabilidad en el mundo moderno ha sido cuestionada (29,30). Varios investigadores del registro sueco SWEDEHEART (31) presentaron recientemente un nuevo score de riesgo de

sangrado intrahospitalario, construido sobre la base de más de 97.000 pacientes con IAM, y lo compararon con el desempeño de los puntajes CRUSADE y ACTION (32). Las 5 variables predictoras incluidas en el nuevo *score* son hemoglobina, edad, sexo, creatinina y proteína C reactiva. La *performance* del nuevo modelo fue superior en la población global y en numerosos subgrupos de pacientes analizados, con una mayor habilidad discriminativa aun después de que los antiguos puntajes fueran recalibrados (*C-statistic* 0,80 vs. 0,72 y 0,73 para CRUSADE y ACTION, respectivamente). La anemia y la inflamación son dos variables clínicas fuertemente asociadas a mayor riesgo de sangrado; la anemia está representada por el hematocrito en CRUSADE, y por la hemoglobina en PRECISE-DAPT y SWEDEHEART. La inflamación, sin embargo, no está evaluada en ninguna de las variables que componen CRUSADE, y sí en PRECISE-DAPT (recuento de blancos) y SWEDEHEART (proteína C reactiva). Una limitación del nuevo modelo predictivo SWEDEHEART es que carece de validación externa en grupos poblacionales diferentes de los pacientes suecos sobre los que se construyó.

Pero, además del riesgo de hemorragias en el hospital (evaluadas por CRUSADE y SWEDEHEART), una gran parte de los episodios de sangrado ocurrirán durante el seguimiento, por lo que es necesario identificar variables que predigan el riesgo a mediano y largo plazo y que ayuden a planificar la mejor estrategia antitrombótica para cada paciente. Con ese fin fueron elaborados PRECISE-DAPT y el *score* DAPT; este último no es verdaderamente un *score* de sangrado, sino un sistema de puntaje que predice beneficio clínico neto. De este modelo se eliminaron aquellas variables clínicas que incrementaban de igual modo el riesgo isquémico y hemorrágico, como la hipertensión arterial, y solo se incluyeron las variables que inclinaban mucho la balanza hacia uno u otro lado. En el *score* DAPT, el resultado puede ir desde -2 a 10 puntos; un puntaje de 2 o más indica alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, sugiriendo la conveniencia de continuar la doble antiagregación hasta por 30 meses; por el contrario, puntajes menores de 2 indican que prevalece el riesgo hemorrágico por sobre el trombótico, señalando la probable conveniencia de no prolongar la terapia más allá del año. En este modelo, la edad tiene una relación inversa con el beneficio esperado de prolongar la antiagregación.

PRECISE-DAPT sí es un típico *score* de sangrado, con un resultado que se expresa en un rango de 0 a 100 puntos, cuyo punto de corte para establecer alto riesgo hemorrágico ha sido establecido en 25 puntos o más. Se ha cuestionado a PRECISE-DAPT por una pobre discriminación del riesgo en pacientes ancianos (>75 años) (33). Dado que la edad es una de las variables principales del *score*, los mayores de 75 años ya comienzan con 12 puntos en su haber y casi la mitad del camino recorrido hacia el alto riesgo de sangrado (véase más adelante Poblaciones Especiales-Ancianos).

Recomendaciones

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En pacientes con SCASEST se debe establecer una valoración clínica del riesgo de sangrado, la cual debe ser revaluada en cada nuevo contacto médico.	I	C
– El uso de <i>scores</i> para complementar la valoración clínica del riesgo hemorrágico podría ser de utilidad.	IIa	B
– Se recomienda el uso del <i>score</i> CRUSADE para la valoración del riesgo hemorrágico intrahospitalario.	IIa	B
– Se recomienda el uso del <i>score</i> PRECISE-DAPT para la valoración del riesgo hemorrágico al alta.	IIb	B
– Se recomienda el <i>score</i> DAPT para valorar el balance de riesgos isquémicos y hemorrágicos luego de completar 1 año sin eventos.	IIb	B

MEDIDAS GENERALES EN EL TRATAMIENTO DEL SCASEST

Los pacientes que cursan un síndrome coronario agudo sin elevación del ST deben ser hospitalizados en áreas con monitoreo electrocardiográfico: unidades de complejidad intermedia, unidades coronarias, área de emergencias o terapia intensiva según la presencia de síntomas recurrentes, inestabilidad hemodinámica o arritmias. La implementación de medidas para el tratamiento de los síntomas depende de la estratificación de riesgo del paciente y fundamentalmente de la presencia de signos o síntomas de isquemia al momento de la atención.

Objetivos

- Disminuir el consumo y aumentar el aporte del oxígeno miocárdico, por medio de la vasodilatación coronaria, disminución de la frecuencia cardíaca y del estrés parietal, alivio del dolor y otros síntomas.
- Prevenir el infarto y la muerte.

Medidas iniciales

Oxígeno

El oxígeno se indica en pacientes con hipoxemia, saturación de O₂ menor de 90% o con disnea y signos de insuficiencia cardíaca. Algunos estudios como el AVOID demostraron que el oxígeno en pacientes con SCACEST puede ser perjudicial sobre todo en términos de tamaño del infarto, y en otro estudio de mayores dimensiones en pacientes con sospecha de infarto (pacientes con SCA con elevación ST y sin ella), sin hipoxemia, la administración de oxígeno no mostró beneficio en morbilidad ni en tamaño final de infarto medido por troponina (DETO2X-AMI) (34).

Betabloqueantes

Los betabloqueantes disminuyen la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica, por lo tanto, disminuyen el consumo y aumentan el aporte de oxígeno.

La indicación de betabloqueantes depende del escenario en que se presente el paciente. Un paciente con síndrome agudo, asintomático al momento de la evaluación, con infarto o sin él, pero con riesgo de recurrencia isquémica se beneficia de recibir betabloqueantes tempranamente, dentro de las primeras 24 horas, procurando lograr una frecuencia cardíaca cercana a 60 lpm. En situaciones de angina o infradesnivel del ST al momento de la evaluación, la administración intravenosa (IV) permite un inicio de acción más rápido y eficaz. Los pacientes mayores de 70 años, con frecuencia cardíaca mayor de 110 lpm, o tensión arterial sistólica menor de 120 mm Hg, tienen más riesgo de evolucionar al shock cardiogénico, por lo que los betabloqueantes deben utilizarse con precaución en esa población, sobre todo si tienen deterioro en la función ventricular.

Escenario: evaluación del paciente con SCACEST	Recomendación	Objetivo
Sin angina ni ST	Betabloqueante oral	Reducir la FC a 50-60 lpm
Ya tratado con betabloqueantes	Continuar tratamiento	Ajustar dosis de ser necesario
Con angina o ST en ausencia de IC o hipotensión	Iniciar tratamiento IV Continuar por boca	Reducir dolor, infradesnivel del ST y FC
Con signos de IC, hipotensión, u otras contraindicaciones	Evitar el uso de betabloqueantes, hasta que el paciente se encuentre estabilizado	Evitar la progresión a shock cardiogénico

Antagonistas cálcicos

Se recomienda la utilización de bloqueantes cálcicos solo en pacientes con angina vasoespástica confirmada o sospechada, o con antecedentes de consumo reciente de cocaína, o en pacientes con hiperreactividad bronquial, casos en los que los betabloqueantes se encuentran contraindicados.

Los fármacos de elección son los que tienen efectos sobre la frecuencia cardíaca, como el diltiazem o el verapamilo. La utilización de nifedipina de acción corta se encuentra contraindicada por el riesgo de taquicardia refleja y aumento de la mortalidad.

Nitroglicerina

La nitroglicerina intravenosa produce una rápida vasodilatación coronaria, aumentando el aporte de O₂, y disminuye el consumo al controlar la tensión arterial. Permite mejorar la insuficiencia cardíaca, al dilatar el sistema venoso, disminuyendo la precarga y el volumen de fin de diástole. Su utilización IV debe ser inmediata en pacientes con angina, signos isquémicos persistentes o signos de insuficiencia cardíaca, con un estricto control de la TA hasta lograr la normalización en casos de hipertensión, o disminución del 10% en pacientes normotensos. No debe emplearse en pacientes con hipotensión sistólica o bradicardia o consumo reciente de inhibidores de la fosfodiesterasa. El dinitrato de isosorbide sublingual puede ser de utilidad en consultorio o en evaluación domiciliaria en pacientes con angina, mientras se activa el sistema de emergencias y se inicia el tratamiento intravenoso, con hasta 3 comprimidos sublinguales cada 5 minutos.

Tratamiento hipolipemiente

Se recomienda obtener un dosaje de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos dentro de las primeras 24 horas del ingreso por SCACEST, e indicar cambios en la dieta y en el estilo de vida antes del alta, además del tratamiento farmacológico indicado como prevención secundaria (véase luego tratamiento al alta).

Estatinas

Se recomienda la indicación de estatinas de alta intensidad en las dosis más altas que tolere el paciente, lo antes posible. En pacientes sin tratamiento o tratados con estatinas de baja densidad, se recomienda rotar a estatinas de alta densidad, salvo antecedente comprobado de intolerancia. En los estudios MIRACL y PROVE-IT TIMI 22, que demostraron reducción de muerte de causa cardiovascular, ACV (*stroke*) o necesidad de revascularización, se utilizó atorvastatina 80 mg, por lo que es el fármaco con mayor evidencia en este escenario (35,36).

Otros hipolipemiantes

El agregado de ezetimibe a una estatina de baja intensidad mostró, en el estudio IMPROVE-IT, un efecto beneficioso, con la limitación de que no fue comparada con el régimen ya establecido de estatinas de alta intensidad en altas dosis; sin embargo podría ser una alternativa en casos de intolerancia.

Los inhibidores PCSK-9 son fármacos eficaces cuando se suman al tratamiento convencional con estatinas, y fueron probados en pacientes por lo menos un mes después de un síndrome coronario agudo, con resultados favorables en el estudio ODISEY. La evidencia para su uso en la internación es escasa. Un solo estudio (recientemente presentado) mostró seguridad y eficacia para el rápido descenso de LDL con evolocumab en etapa intrahospitalaria, sin explorar beneficios clínicos (37,38).

Analgesia

En casos de angina refractaria, mientras se activa la revascularización urgente, debe considerarse la sedación del paciente y el alivio del dolor con opiodes, al igual que ante la persistencia de síntomas en el paciente posintervención. El uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) no se recomienda, por aumento en el riesgo de hemorragia y mayor incidencia de infarto y mortalidad.

Balón de contrapulsación intraaórtico

En pacientes con isquemia refractaria, inestabilidad hemodinámica, complicaciones mecánicas o anatomía coronaria de alto riesgo, el balón de contrapulsación mejora la perfusión coronaria y disminuye el consumo de oxígeno. Puede implementarse en la sala de hemodinamia como apoyo a la angioplastia o como puente a una cirugía de revascularización miocárdica urgente.

Manejo de la hiperglucemia

Véase ANEXO al final o remitirse al Consenso de diabetes.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Se han generalizado los términos **“doble antiagregación plaquetaria”** o **“doble terapia antiplaquetaria” (DTAP)** para designar la combinación de aspirina con un inhibidor P2Y₁₂, y **“triple esquema antitrombótico”** para el agregado de un anticoagulante oral.

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. 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 cardíaca e infarto. En 2009 se publicó un metaanálisis que comparó tratamiento antiagregante plaquetario frente a placebo en 135.640 pacientes de 195 estudios aleatorizados y controlados. El subgrupo analizado con angina inestable comprendió un total de 5031 pacientes (en 12 estudios): el grupo tratado con aspirina (dosis diaria de 75 a 325 mg) tuvo una reducción de eventos del 13,3% (336/2534 pacientes) al 8% (199/2497 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%), lo cual 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 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. 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 fármaco de primera línea. En los pacientes en quienes está contraindicada la aspirina debe utilizarse el clopidogrel (39).

El estudio CURRENT-OASIS 7 evaluó en forma aleatorizada y factorial (2 × 2) dosis altas versus 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%; $p = 0,04$).

Se recomienda el uso de aspirina con una carga inicial de 300 mg masticada, seguida por una dosis de mantenimiento de 100 mg diarios en forma indefinida (*Clase I, Nivel de evidencia A*) (40).

Inhibidores del receptor P2Y12

En la actualidad se dispone de tres fármacos aprobados, para uso vía oral, y una para uso intravenoso, 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 5). El estudio seminal con clopidogrel fue el CURE, el cual demostró en pacientes con criterios de riesgo (la mayoría con 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%; $p < 0,001$) comparada con aspirina más placebo (41). El 70% de la prevención de los eventos fue a expensas de una incidencia menor de IAM (15 menos por cada 1000 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 temprano, 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 suspendió la medicación 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

Tabla 5. Inhibidores del receptor P2Y12 orales

	Clopidogrel		Prasugrel		Ticagrelor	
Farmacología	Prodroga – unión irreversible P2Y12		Prodroga (más rápido y eficaz – unión irreversible P2Y12		Activo – unión reversible P2Y12	
Agregación plaquetaria	Retraso de varias horas antes del efecto máximo		30 min luego de la carga		30 min luego de la carga	
	Conservador	Invasivo	Conservador	Invasivo	Conservador o invasivo	
	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)	90 mg c/12 h (aspirina 81-100 mg)	90 mg c/12 h (aspirina 81 mg)
Duración	12 meses	12 meses		12 meses	12 meses	
Respuesta	Variable genéticamente o interacción con drogas		Sin variaciones genéticas ni interacciones		Sin variaciones genéticas ni interacciones	
Contraindicaciones específicas	Resistencia al clopidogrel cerebrovascular		Enfermedad		Bradicardia o bloqueo AV Asma	
Hemorragias	En dosis estándar menos hemorragias que prasugrel o ticagrelor		Mayor incidencia de hemorragias		Mayor riesgo de hemorragias	
Suspensión previa a cirugía	5 días después de la última dosis		7 días después de la última dosis		3-5 días después de la última dosis	

la medicación por varios meses. En el estudio CURRENT-OASIS, 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. Sumada 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.

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 directamente por el cambio de fármaco.

Prasugrel

El prasugrel es también una tienopiridina que bloquea en forma irreversible los receptores plaquetarios P2Y₁₂ en forma más rápida, eficaz y con menor variabilidad de respuesta individual que el clopidogrel (véase Tabla 5). Sus metabolitos son semejantes a los del clopidogrel; su activación requiere dos pasos: esterases plasmáticas y transformación hepática a través del sistema citocromo pero no se ve influido por agentes tales como los inhibidores de la bomba de protones, alteraciones genéticas, ni por pérdida de función del ABCB1 (absorción intestinal). El estudio pivotal TRITON-TIMI 38 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) (42). La aleatorización se 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 incluyó solo pacientes intervenidos por angioplastia y, por lo tanto, sus resultados no se pueden extrapolar a la población total de SCASEST. 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%; $p < 0,001$). Estos resultados confirman el beneficio del prasugrel sobre el clopidogrel en los SCA sobre eventos trombóticos asociados con la angioplastia. Sin embargo, también 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 enfermedad cerebrovascular (ACV o AIT [accidente isquémico transitorio]), mayores de 75 años o peso menor de 60 kg, dado que el análisis *post hoc* demostró que el prasugrel no aportaba beneficios y hasta era perjudicial en estos subgrupos. Asimismo, en caso de utilizarlo en este grupo de pacientes (edad más de 75 años o peso < 60 kg) se sugiere reducir la dosis de mantenimiento a la mitad (5 mg/día), con alguna experiencia en el contexto del estudio TRILOGY(43). El prasugrel está contraindicado en pacientes con historia de AIT o sangrado patológico activo.

El estudio ACCOAST 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 4033 pacientes con SCASEST. El pretratamiento con prasugrel no redujo los eventos isquémicos y sí produjo un aumento en la incidencia de hemorragias mayores y de las potencialmente mortales. Este estudio reconfirma que el prasugrel debe utilizarse solo cuando se conoce la anatomía coronaria (44).

El estudio TRILOGY ACS, doble ciego, aleatorizó cerca de 10.000 pacientes con tratamiento conservador inicial (2083 pacientes mayores de 75 años tratados con media dosis). En pacientes con un peso < 60 kg también se ajustó la dosis a 5 mg por día. La aleatorización se 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 quienes se opta por tratamiento conservador (43).

En este Consenso se restringe el uso de prasugrel a pacientes con SCASEST que van a ser sometidos a angioplastia coronaria, manteniendo la *Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B* del Consenso previo.

Ticagrelor

El ticagrelor es un fármaco antiagregante plaquetario no tienopiridínico (ciclopentiltiazolpirimidina [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 la primera media hora), dado que no necesita ser activada por el sistema del citocromo P450 (CYP2C19), y baja variabilidad de respuesta interindividual con niveles plasmáticos estables y una vida media corta con respecto a las tienopiridinas (6-8 horas) (véase Tabla 5). El estudio PLATO 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) (45). 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 aquellos 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. En el análisis específico de IAM no Q ($n = 7955$), el punto final primario se redujo el 17% (11,4% vs. 13,9%), pero no hubo diferencias en angina inestable ($n = 3112$) (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 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 de 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 IC 95% 0,50-0,91; $p = 0,009$). La incidencia de hemorragia mayor entre ambos fármacos 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 fármacos metabolizados 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. Los mismos efectos se observaron en pacientes con terapia invasiva planificada y en pacientes con manejo no invasivo. Del mismo modo fueron reproducidos los resultados del estudio general en pacientes diabéticos, pacientes con SCA y AIT y en los ancianos (46-48).

Dado que la asociación con aspirina aumenta el riesgo de sangrado y dado el efecto más potente del ticagrelor, se ha intentado suprimir la aspirina luego de la fase aguda. El estudio GLOBAL LEADERS exploró esta hipótesis: fue aleatorizado y multicéntrico, incluyó a casi 16.000 pacientes no seleccionados en los que se realizó ATC, con implante de un *stent* farmacoactivo (*biolimus-eluting stent*) ya sea por una enfermedad coronaria estable (ECE) o un síndrome coronario agudo (SCA); comparó dos estrategias de tratamiento antiagregante: 1) estrategia estándar: 12 meses de doble antiagregación con aspirina y clopidogrel (para ECE) o ticagrelor (para SCA), seguidos de 12 meses con aspirina en monoterapia, y 2) estrategia experimental: 1 mes de doble antiagregación con aspirina y ticagrelor, seguidos de 23 meses de ticagrelor en monoterapia. El *endpoint* primario fue el combinado de muerte (por cualquier causa) e infarto de miocardio (onda Q de nueva aparición) a los 24 meses. El principal *endpoint* secundario fue la presencia de sangrado moderado o grave (BARC 3 o 5) durante el período de estudio. A los 12 meses, la estrategia experimental presentó una menor tasa de eventos con respecto al *endpoint* primario (1,95% frente al 2,47%, riesgo relativo [RR] 0,79; $p = 0,028$) sin diferencias en la tasa de sangrados. La diferencia en el *endpoint* primario (muerte e infarto) dejó de ser estadísticamente significativa al finalizar el estudio (24 meses) (3,81% frente al 4,37%; RR 0,87; $p = 0,073$), sin diferencias en la incidencia de sangrado. Si bien el estudio no mostró diferencias en el punto final primario, fue un primer intento de suprimir la aspirina y por ende la doble antiagregación usando ticagrelor (49).

Recientemente se publicó el estudio TWILIGHT donde se evaluó el efecto de ticagrelor solo en comparación con ticagrelor más aspirina con respecto al sangrado clínicamente relevante, en pacientes que tenían un alto riesgo de sangrado o un evento isquémico y se habían sometido a una ATC. Después de 3 meses de tratamiento con ticagrelor más aspirina, los pacientes que no habían tenido un evento hemorrágico mayor o evento isquémico continuaron tomando ticagrelor y fueron aleatorizados a recibir aspirina o placebo durante 1 año. El punto final primario fue el sangrado por la clasificación BARC tipo 2, 3 o 5 sangrado. También evaluaron el punto final compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal, utilizando una hipótesis de no inferioridad con un margen absoluto de 1,6 puntos porcentuales. Después de 3 meses se aleatorizaron 7119 pacientes. Entre la aleatorización y el primer año, la incidencia del punto final primario fue del 4,0% entre los pacientes de la rama ticagrelor más placebo y del 7,1% entre los pacientes de ticagrelor más aspirina (HR 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,45 a 0,68; $P < 0,001$). La diferencia en el riesgo entre los grupos fue similar para el sangrado BARC tipo 3 o 5 (1,0% versus 2,0% HR 0,49; IC 95%, 0,33 a 0,74). La incidencia de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal fue del 3,9% en ambos grupos (diferencia, -0,06 puntos porcentuales; IC del 95%, -0,97 a 0,84; razón de riesgo, 0,99; IC del 95%, 0,78 a 1,25; $P < 0,001$ para no inferioridad). El estudio sienta el precedente para la utilización corta de doble antiagregación seguida de monoterapia con el fin de reducir el riesgo hemorrágico. Creemos conveniente tener más información al respecto antes de generalizar esta indicación en una guía de la práctica clínica como ésta.

Cuál inhibidor P2Y12 se debe elegir

El inhibidor P2Y12 debe instituirse tan pronto como sea posible. Si el paciente se va a hacer el cateterismo, dentro de las 24 horas, podría no administrarse pretratamiento. Tanto el prasugrel como el ticagrelor son más potentes y rápidos antiagregantes plaquetarios que el clopidogrel: previenen sobre todo la trombosis del *stent*. Esto se ha reflejado en las recomendaciones de muchas guías. Sin embargo, 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 un fármaco que mostró efectos adversos en determinados subgrupos, especialmente en ancianos, con 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 tratamiento invasivo y sin él. 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. Recientemente, el ticagrelor se ha comparado en forma directa con prasugrel en el estudio ISAR REACT-5 (65), multicéntrico aleatorizado, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de dos estrategias de tratamiento en pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación de ST y sin ella. Incluyó a 4018 pacientes con edad media de 64 años, la mayoría hombres, 41,1% con infarto agudo con elevación del ST, 46,2% con infarto agudo sin elevación del ST y 12,7% con angina inestable. El 84,1% de los pacientes fueron revascularizados con angioplastia y el 2,1% con cirugía de *by-pass*. El punto final primario fue el compuesto de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a 1 año, y ocurrió en 9,3% de los pacientes en el grupo de ticagrelor y 6,9% en el grupo de prasugrel (HR: 1,36; IC 95%: 1,09 a 1,70; $p = 0,006$).

La tasa de muerte por cualquier causa a 1 año fue similar: 4,5% en el grupo de ticagrelor y de 3,7% en el grupo de prasugrel (HR: 1,12; IC 95%: 0,91 a 1,68). La tasa de infarto de miocardio fue mayor en el grupo ticagrelor con respecto a prasugrel (4,8% vs. 3,0% HR: 1,63; IC 95%: 1,18 a 2,25), sin diferencias en accidente cerebrovascular. Tampoco hubo diferencias en trombosis de *stent* posible o probable, que fue de 1,3% para el grupo de ticagrelor y de 1,0% para el grupo de prasugrel (HR: 1,30; IC 95%: 0,72 a 2,33) (50).

No se observaron diferencias en sangrado mayor, definido por escala de BARC, entre los tratamientos (5,4% vs. 4,8% $P = NS$). En contraposición a la hipótesis de los investigadores, prasugrel derivó en menor tasa de eventos cardiovasculares mayores sin aumento de sangrado.

El estudio POPular AGE, incluyó pacientes de 70 años o mayores, con diagnóstico de SCASEST, y comparó clopidogrel *versus* ticagrelor o prasugrel. Se excluyeron pacientes con uso previo de inhibidores P2Y12, o contraindicación para su uso, indicación de cirugía mayor o expectativa de vida menor de un año. Dentro de las 72, los pacientes fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 75 mg ($n = 501$) *versus* ticagrelor 90 mg cada 12 horas o prasugrel 5 o 10 mg ($n = 502$) durante 12 meses. El punto final primario fue el sangrado total (mayor y menor por criterios del estudio PLATO) y el secundario, el combinado de infarto de miocardio, ACV, mortalidad por todas las causas y el sangrado mayor y menor. El 99% de los pacientes completaron el seguimiento a 12 meses. La adherencia fue 76% en el grupo clopidogrel y 51% en el grupo ticagrelor/prasugrel. La edad media de la población fue 77 años; 63% de los pacientes eran de sexo masculino y 30% eran diabéticos. El sangrado mayor y menor ocurrió en un 23,1% para el grupo ticagrelor/prasugrel *versus* 17,6% para el grupo clopidogrel (HR 0,74 IC 95% 0,56-0,97; $p = 0-03$). El punto final combinado de beneficio clínico neto fue de 30,7% para ticagrelor/prasugrel.

sugrel *versus* 27,3% para clopidogrel (no significativa). No hubo diferencias significativas en muerte por infarto y ACV (12,8% para clopidogrel y 12,5% para ticagrelor/prasugrel (HR 1,02 IC 95% 0,72-1,45 $p = 0.91$). El estudio sugiere que en mayores de 70 años podría ser más beneficioso usar clopidogrel, ya que se reduce el sangrado sin una mayor tasa de eventos trombóticos.

Tanto el ISAR REACT-5 como el POPular AGE son estudios de presentación y publicación muy reciente y, que en cierta medida, contradicen conceptos previos; por lo tanto, sus resultados deben tomarse con cautela.

Por lo tanto, en este Consenso se considera que el ticagrelor y el clopidogrel son la indicación primaria en pacientes con SCASEST, que todavía no se han realizado coronariografía, prefiriéndose ticagrelor para pacientes sin alto riesgo de sangrado y menores de 70 años. En pacientes con anatomía conocida, que van a realizarse ATC, sin alto riesgo de sangrado, podría utilizarse el prasugrel en ausencia de contraindicaciones.

Interrupción y adherencia

Empíricamente se ha establecido que el clopidogrel y el ticagrelor deben suspenderse por lo menos 5 días antes de una cirugía de revascularización, y el prasugrel, 7 días antes. Algunos registros sugieren que el ticagrelor podría requerir una suspensión más corta (3 días) (66). Cuando la situación apremia y el paciente no puede esperar, pueden 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 norteamericanas sugieren un año de tratamiento en todos los pacientes con SCA, independientemente de la estrategia de revascularización utilizada. La magnitud de la evidencia no es demasiada y hay muchas preguntas no respondidas. No debe decidirse la duración de la terapia según el tipo de *stent*, farmacológico o no.

El registro PARIS, en 5031 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 elevadas en los no adherentes (OR 1,41 y 1,50 para interrupción y disrupción) comparadas con los adherentes (OR 0,63 para discontinuación) (51). El registro SWEDEHEART en 56.440 pacientes sugiere un 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 (DTAP) (52). El estudio DAPT 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, 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.

Aun con los *stents* farmacológicos de última generación debe asegurarse la continuidad de la doble terapia antiplaquetaria en los primeros 90 días (53). En un metaanálisis se analizaron los resultados de 11.219 pacientes de 3 estudios aleatorizados y 4 registros con 2 años de seguimiento que recibieron un *stent* farmacológico de 2.a generación liberador de everolimus (Xience). Se analizó la tasa de trombosis del *stent* definitiva/probable de acuerdo con el tiempo de discontinuación de la doble antiagregación en los intervalos de tiempo de 0-30, 30-90, 90-180, 180-365 y 365-730 días. Luego de realizar un ajuste con PROPENSITY score se observó que la discontinuación permanente de la doble antiagregación antes de los 30 días de colocado el *stent* se asoció de forma significativa a la trombosis del *stent* (HR 26,8 IC 95% 8,4 a 85,4; $p < 0,0001$), pero discontinuar la doble antiagregación luego de los 90 días no se asoció con eventos (54).

Momento de la administración

El término “pretratamiento” generalmente se refiere a una variedad de modalidades de administración de agentes antiplaquetarios antes del conocimiento de la anatomía coronaria (es decir, en la ambulancia, en la guardia, en un hospital sala de hemodinamia, o en un hospital con angiografía, pero antes de la realización) (55).

El estudio CURE mostró que el tratamiento con clopidogrel antes de la cinecoronariografía reducía el riesgo de complicaciones isquémicas no fatales, incluida la disminución de la tasa de infarto de miocardio antes y después de la coronariografía en relación con el placebo (56). El beneficio del clopidogrel fue consistente a lo largo de los subgrupos, sin señal de interacción de aquellos que finalmente recibieron tratamiento médico, angioplastia o cirugía coronaria (57). Sin embargo, hay varios puntos de CURE que merecen exploración al respecto: 1) CURE no fue un estudio para testear los beneficios del pretratamiento, 2) los beneficios del

tratamiento con clopidogrel durante las primeras 24 horas del estudio fueron fundamentalmente a expensas de la reducción del infarto periprocedimiento, 3) las curvas parecen separarse después de las 12 horas de pretratamiento y 4) CURE es un estudio de fines de los años 90 donde el tiempo medio a la CCG fue de 10 días. En el estudio CREDO, en pacientes estables, el pretratamiento mostró beneficio cuando era administrado al menos 15 horas antes de la CCG (58).

Por otro lado, el estudio ACCOAST mostró aumento de hemorragias graves sin diferencias en el evento isquémico asociado con el pretratamiento con prasugrel, por lo que no hay lugar para el pretratamiento de rutina con este agente en pacientes con SCA (clase III) (44). Finalmente, con respecto al ticagrelor, el pretratamiento nunca ha sido probado formalmente en pacientes con SCASEST. En PLATO no hubo interacción del pretratamiento con ticagrelor y los resultados primarios del estudio (59). La estrategia de pretratamiento en el infarto sin elevación del ST se ha asociado con un retraso significativo en la cirugía coronaria, una mayor incidencia de hemorragia relacionada con la cirugía y mayor necesidad de transfusión de sangre (47,6% frente a 35,7%, $p < 0,0001$) (60). Usando los datos del registro SWEDEHEART, Koul y col. examinaron los efectos clínicos del pretratamiento con ticagrelor en 7433 pacientes con IAM. La mayoría de ellos (5438) recibieron ticagrelor antes de la llegada a la sala de hemodinamia. No se encontraron diferencias significativas en el compuesto de muerte, infarto de miocardio y trombosis del *stent* durante el primer mes (6,2% de pacientes pretratados vs. 6,5% de no pretratados) (61). En el reciente estudio ISAR REACT 5, la estrategia de pretratamiento con ticagrelor fue inferior a la de tratamiento con prasugrel luego de conocer la anatomía coronaria (50).

Entendiendo la necesidad de escribir una guía que se adapte a todos los escenarios de nuestro país, conociendo las diferencias territoriales en el acceso a una sala de hemodinamia para nuestros pacientes y teniendo que en cuenta que los estudios que mostraron beneficio con clopidogrel y ticagrelor los usaron en pretratamiento, creemos que la indicación debe ser indicarlos tan pronto como sea posible. Sin embargo, entendemos que la administración en sala puede ser una opción, cuando el del tratamiento invasivo está rápidamente disponible (antes de las 24 horas) y los pacientes pueden recibir un inhibidor P2Y12 de rápida acción.

Recomendaciones para la doble antiagregación extendida (más allá de los 12 meses)

Más allá de las observaciones retrospectivas en estudios de subgrupos y un metaanálisis sobre el uso de la doble antiagregación extendida, la ponderación de la evidencia es mayor con los estudios aleatorizados y prospectivos (62,63).

En el estudio DAPT, 9961 pacientes coronarios tratados con *stents* y aspirina se aleatorizaron a recibir un tratamiento con una tienopiridina (clopidogrel o prasugrel) *versus* placebo, 12 meses después del evento con un seguimiento de 30 meses. Un tercio eran SCASEST, dos tercios recibieron clopidogrel y un tercio prasugrel (64).

El tratamiento activo con doble antiagregación redujo eventos como la trombosis del *stent* en un 71% OR 0,29 (IC 95% 0,17-0,48, $p < 0,001$) y el infarto de miocardio en un 53% (OR 0,47, IC 0,37-0,61, $p < 0,001$). No hubo diferencias en la mortalidad: 2% vs. 1,5% $p = ns$. Considerando el punto final combinado de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores, la reducción fue del 29% (OR 0,71, IC 95% 0,59-0,85, $p < 0,001$).

Es de remarcar que, durante el período de seguimiento, la tasa de eventos, como la trombosis del *stent* y el infarto, se presentaron en el grupo placebo en valores nada despreciables: 1,4% y 4,1%, respectivamente. Por otro lado, el sangrado moderado a severo fue mayor con tienopiridinas en un 36% (2,5% *versus* 1,6%, OR 1,36 IC 95% 1,00-1,6, $p = 0,001$). Según los criterios utilizados para medir sangrados (GUSTO y BARC), la diferencia radicó en los sangrados moderados en forma significativa.

Se debe considerar que la adherencia de estos estudios no es extrapolable al mundo real; por otro lado, no fue posible diferenciar la eficacia y seguridad de las tienopiridinas entre sí (clopidogrel vs. prasugrel), y fue heterogéneo el tipo de *stent* utilizado en el estudio.

En PEGASUS-TIMI 58 se aleatorizaron en forma ciega 21.162 pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio (1-3 años previos) tratados con aspirina, a tres grupos: ticagrelor 90 mg dos veces por día, ticagrelor 60 mg dos veces por día y placebo 9. Se siguió una mediana de 33 meses luego de la aleatorización. El punto final primario de eficacia fue el combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV. Su incidencia fue del 7,85% en el grupo 90 mg, 7,77% en el grupo 60 mg y 9,04% en el grupo placebo. Ambas ramas activas tratadas con ticagrelor redujeron el punto final primario de eficacia. La reducción relativa expresada como HR, fue de 0,85 (IC 95% 0,75-0,96, $p = 0,008$) en el primer grupo y un HR de 0,84 (IC 95% 0,74-0,95, $p = 0,004$) en el segundo grupo. Fue significativa la reducción de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV en los dos grupos activos: HR 0,82 (IC 95% 0,72-0,93, $p = 0,008$) con ticagrelor 90 mg y HR de 0,83 (IC 95% 0,73-0,94, $p = 0,003$) con ticagrelor 60 mg. Cuando se analiza cada punto final en forma individual, se observa que la reducción del punto combinado se produce a expensas de la disminución del infarto de miocardio y el ACV. Fue mayor el sangrado en los grupos activos que en el placebo: 2,6% en el primer grupo y 2,3% en el segundo, $p = 0,001$. La suspensión

prematura del tratamiento asignado (generalmente por efectos adversos) fue del 32% en el primer grupo, del 28,7% en el segundo y de 21% en el tercero (65).

Como conclusión, y asumiendo limitaciones en la evidencia actual disponible, la ecuación eficacia-perfil de seguridad de esta estrategia justifica la recomendación individual caso por caso, según el riesgo isquémico trombótico y el hemorrágico de cada paciente y en cada momento determinado de su evolución.

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE INHIBIDORES P2Y12

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– El clopidogrel y el ticagrelor son la indicación primaria en pacientes con SCASEST, si no se conoce la anatomía coronaria.	I	B
– Prasugrel exclusivamente con anatomía conocida y asociado a angioplastia coronaria, sin contraindicaciones ni alto riesgo de sangrado.	I	B
– Clopidogrel en el resto de los casos.	I	B
– Duración habitual del tratamiento 12 meses.	I	B
– Ticagrelor en menor dosis (60 mg cada 12 h) o clopidogrel luego de los 12 meses, cuando el balance de riesgo isquémico y de sangrado es favorable.	IIb	B
– En caso de decidir cambio de inhibidores P2Y12 en el 1.º mes, realizar nueva carga.	I	C
– Suspensión de ticagrelor para CRM: 3 a 5 días, clopidogrel 5 días antes y prasugrel 7.	IIa	B
– El inhibidor P2Y12 debe instituirse tan pronto como sea posible.	I	C
– Si el paciente se va a hacer el cateterismo dentro de las 24 h, podría no administrarse pretratamiento.	IIa	C
– En caso de realizar pretratamiento, hacerlo solo con clopidogrel o ticagrelor.	I	C

Interrupción antes de una cirugía

Debemos considerar que una cirugía por sí misma, independientemente de la interrupción del DAT, se asocia con efectos proinflamatorios y protrombóticos, por lo que, si no es de urgencia, se recomienda posponerla hasta finalizar la DTAT para reducir riesgo de sangrado y trombosis. Si la intervención debe realizarse, se recomienda continuar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) (suspendiendo el inhibidor P2Y12), ya que sus beneficios contrarrestan el riesgo hemorrágico, con la excepción de procedimientos intracraneales, intraoculares, la prostatectomía transuretral y las intervenciones con riesgo hemorrágico extremo. La estrategia de posponer o no la intervención debe discutirse en un equipo multidisciplinario; retrasar la cirugía es recomendable, como medida de seguridad para disminuir el riesgo de infarto perioperatorio y el sangrado. Para los pacientes que tienen que someterse a cirugía en un plazo corto (días), se recomendaba interrumpir el clopidogrel y el ticagrelor 3-5 días antes de la cirugía y el prasugrel 7 días, excepto cuando el riesgo de trombosis fuera alto. En este sentido, recientemente se ha propuesto un esquema de suspensión de tratamiento antiplaquetario basado en el riesgo hemorrágico de la cirugía que el paciente debe afrontar y en su riesgo trombótico (66).

Manejo perioperatorio de los antiagregantes plaquetarios

Determinación del riesgo trombótico

Bajo riesgo (> 1%)	Riesgo intermedio (1-5%)	Riesgo alto (> 5%)
>4 semanas pos-ATC con balón	>2 semanas y < 4 semanas pos-ATC con balón	≤2 semanas pos-ATC con balón
>6 meses pos-ATC con BMS	>1 mes y ≤6 meses post ATC con BMS	≤1 mes pos-ATC con BMS
>12 meses pos-ATC con DES	>6 meses y ≤12 meses pos-ATC con DES	≤6 meses pos-ATC con DES
	>12 meses pos-ATC compleja con DES (stents largos, múltiples stents, vasos pequeños, bifurcaciones, tronco CI)	≤12 meses pos-ATC compleja con DES
		≤6 meses pos-ATC en IAM
		Trombosis de stent previa

Determinación del riesgo hemorrágico

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Cx general, ortopédica y urológica	Hernioplastias, colecistectomías, apendicectomías, colectomías, resección gástrica, resecciones intestinales, mama, mano, artroscopias, cistoscopias y ureteroscopias	Hemorroides, esplenectomía, gastrectomía, cx bariátrica, resección rectal, tiroidectomía, prótesis de hombro, rodilla, pie, cx espinal, bx próstata, orquiectomía	Resección hepática, duodenocefalopancreatectomía, cadera, pélvicas mayores, fractura de fémur proximal, nefrectomía, cistectomía, resección de próstata transuretral, resección de tumor vesical transuretral
	Endarterectomía carotídea, cx vascular periférica, EVAR; TEVAR, amputaciones	Cx de aorta abdominal convencional. Minitoracotomía, TAVR	Cx torácica y toracoabdominal
		CRM, reemplazo valvular	Reintervenciones, endocarditis, CRM en fallo de ATC. Disección aórtica

Relación riesgo hemorrágico/trombótico

		Riesgo trombótico Bajo	Intermedio	Alto
Riesgo Hemorrágico	Bajo	Continuar AAS, discontinuar P2Y12;	Posponer cirugía electiva.	Posponer cirugía electiva.
		retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	De no ser posible: continuar AAS y P2Y12 en el perioperatorio.
	Intermedio	Continuar AAS, discontinuar P2Y12;	Posponer cirugía electiva.	Posponer cirugía electiva.
		retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga	De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.
	Alto	Continuar AAS, discontinuar P2Y12;	Posponer cirugía electiva.	Considerar terapia puente con antiplaquetarios IV de acción ultracorta
		retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga. Considerar terapia puente con antiplaquetarios IV de acción ultracorta (16).

*No disponible actualmente en la Argentina.

Cambio de la terapia antiplaquetaria oral

En la práctica hay situaciones que requerirán el cambio de terapia antiplaquetaria dentro de los períodos recomendados de tratamiento. Las causas pueden ser múltiples, pero entre las más frecuentes se encuentran el inicio de la terapia en situación de emergencia, infarto de miocardio, por presencia de contraindicaciones no advertidas, fallo renal, necesidad de reducir la potencia de antiagregación por indicación de anticoagulación oral y otras razones (66).

La forma de cambiar la terapia antiplaquetaria depende del período en que se encuentre el paciente luego del SCA, considerándose agudo, en los primeros 30 días luego de la intervención. En dicho período, el cambio de terapia con inhibidores P2Y12 siempre incluirá una carga oral de la nueva medicación que se comenzará a utilizar. El esquema propuesto es el que se indica en la Figura 6.

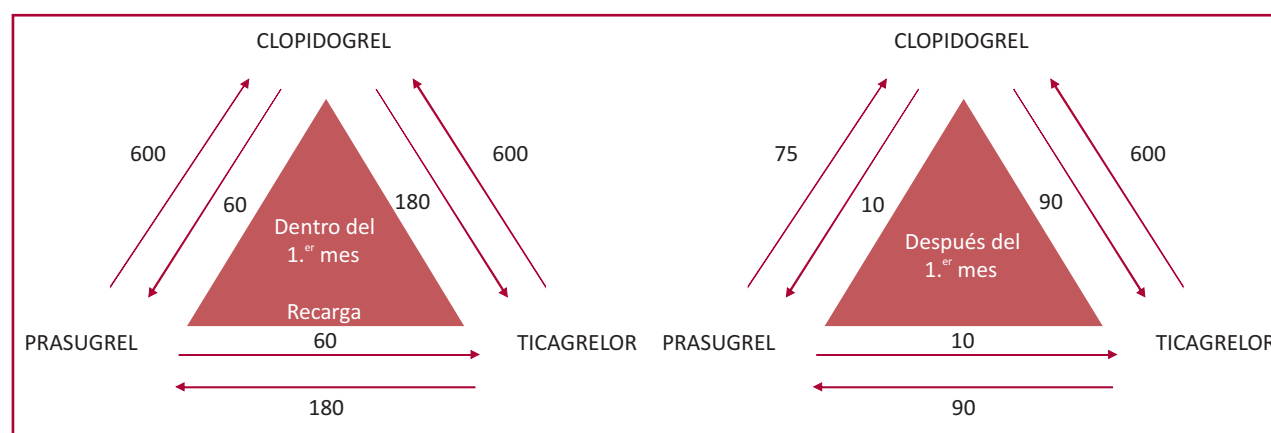


Fig. 6. Recomendaciones para el cambio de un inhibidor P2Y12 a otro. Los números representan números en miligramos

Manejo de cambios en el esquema antiagregante oral (2-8)

En caso de ser necesario puede rotarse el antiagregante plaquetario. Usar el siguiente esquema.

Cambio en el tratamiento con P2Y12 en SCA. Los números representan la 1.ª dosis en mg a las 24 horas de la previa, de acuerdo con el momento del cambio: 1.er mes siempre con recarga; luego del 1.er mes solo requiere recarga el cambio de ticagrelor a clopidogrel.

Inhibidores plaquetarios de uso intravenoso

Cangrelor

Se trata de un inhibidor P2Y12 intravenoso de comienzo y cese de acción muy rápidos. Se evaluó en el estudio CHAMPION PHOENIX, 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, este fármaco no se ha aprobado por considerarse los beneficios demasiado marginales (66).

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). Los fármacos 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 no ha sido tan impactante en los seis ensayos en los que fueron evaluados: PRISM, PRISM PLUS (ambos con tirofiban), PURSUIT (eptifibatide), PARAGON B (lamifiban) y GUSTO IV (abciximab) (68). 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, además de la aparición del prasugrel y ticagrelor, más potentes que el clopidogrel, su uso se restringe a casos seleccionados durante un procedimiento endovascular.

El tirofibrán específicamente se usa en ocasiones como puente a la cirugía coronaria en pacientes a quienes se les suspende la doble antiagregación plaquetaria dentro de los primeros meses de implantado un *stent* por SCASEST, mientras se espera el lavado del inhibidor P2Y12. Este tratamiento no se basa en estudios prospectivos, requiere internación de varios días en cuidados intensivos y su costo es elevado. A pesar de comunicaciones favorables no puede ser recomendable sin evidencia que lo avale.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA FASE AGUDA DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

El objetivo del tratamiento anticoagulante es evitar la formación de trombina o disminuir su actividad, y de esta manera, junto con el tratamiento antiplaquetario, reducir el riesgo de trombosis intracoronaria. En esta sección se desarrollarán las recomendaciones de la terapéutica anticoagulante, así como para la prevención secundaria. Asimismo, los pacientes con indicación de anticoagulación oral crónica, especialmente aquellos con fibrilación auricular o valvulopatías y que padecen un SCA, son un subgrupo cada vez más frecuente y con recomendaciones especiales, especialmente con el advenimiento de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs).

Se recomienda administrar a todo paciente con SCASEST independientemente de la estrategia terapéutica, y de la administración o no, de doble antiagregación desde el inicio del tratamiento. El beneficio en términos de reducción de la mortalidad y el infarto se observa en los pacientes con mayor riesgo clínico. La elección del tratamiento anticoagulante ideal dependerá de la estrategia y el abordaje del paciente, ya sea tratamiento médico o invasivo, y de ser invasivo la celeridad entre el diagnóstico y la intervención coronaria y de la vía de acceso arterial que se utilice.

Heparina sódica

La heparina sódica o 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.

Su empleo durante una intervención percutánea es de elección, dado que puede medirse su actividad: tiempo de coagulación activado (TCA) sugerido: 250 a 350 segundos o 200 a 250 segundos (si se utilizan IGP IIb-IIIa) y es de fácil reversión ante complicaciones hemorrágicas.

Más allá de las intervenciones percutáneas, varios estudios pequeños 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 (91) de ellos ($n = 1353$) 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; $p = 0,28$). Se recomienda la administración intravenosa ajustada al peso con un bolo inicial de 60-70 UI/kg hasta un máximo de 5000 UI seguido de una infusión entre 12-15 UI/kg/h hasta 1000 UI/h con el objetivo de mantener un rango de KPTT de 1,5-2,5 el límite superior normal (50-75 segundos).

En los pacientes con deterioro de la función renal es la heparina más recomendada, sobre todo con Cl/Cr menor de 15 mL/min. Su uso requiere monitoreo con KPTT, adecuando la dosis a los programas de infusión que deben ser protocolizados en cada centro de atención. En muchas ocasiones se requieren ajustes frecuentes de dosis que pueden determinar estados de anticoagulación subterapéutica o excesiva, con mayor riesgo hemorrágico.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) actúan también formando un complejo con la antitrombina III. La enoxaparina es la que registra mayor peso de evidencia: tiene una relación de actividad anti-Xa-IIa 3:1 y es la preferida fuera de la sala de cateterismo por su eficacia y comodidad. La administración es subcutánea a razón de 1 mg/kg cada 12 horas; su vida media es más prolongada, tiene mejor biodisponibilidad y menor riesgo de trombocitopenia que la heparina sódica. No debe utilizarse si la tasa de filtrado glomerular es menor de 15, y debe ajustarse la dosis a 1 mg/kg cada 24 horas en los pacientes con filtrado glomerular entre 15 y 30 (mL/min/1,73 m²). Se recomienda el monitoreo de la actividad del factor Xa en los casos de insuficiencia renal (clearance de creatinina entre 15-30), en los pacientes de más de 100 kg y en los que presentaron eventos isquémicos a pesar del tratamiento en dosis habituales.

La evidencia a favor de enoxaparina, comparada con la HNF, surge de estudios con una baja tasa de angioplastia (metaanálisis TIMI-11b, ESSENCE), en los que se redujo la tasa combinada de infarto y muerte sin diferencias significativas en la incidencia de hemorragias mayores. Cuando se comparan ambos tratamientos en pacientes tratados con angioplastia (estudio SYNERGY), no se observaron diferencias en la eficacia y seguridad de ambas heparinas, pero hubo un aumento significativo de las hemorragias cuando los pacientes aleatorizados a enoxaparina recibieron HNF durante la angioplastia (no se utilizó el acceso radial) (69).

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) (69).

Bivalirudina

La bivalirudina se une directamente a la trombina, evitando la conversión de fibrinógeno en fibrina. El mayor aporte de evidencia surge del estudio ACUTY en el cual se evaluaron tres estrategias: bivalirudina más inhibidores IIb/IIIa, HNF/HBPM más inhibidores IIb/IIIa y por último bivalirudina sola. La rama de bivalirudina sola (el uso de inhibidores IIb/IIIa en esa rama fue del 9%, indicado por criterio del médico tratante) no fue inferior a HNF o HBPM más inhibidores IIb/IIIa en cuanto a reducción de eventos isquémicos, pero con una menor tasa de hemorragias. Si bien la mayor parte de los pacientes recibieron clopidogrel como pretratamiento, los pacientes que no lo recibían antes de la angioplastia presentaron un 30% más de eventos isquémicos (70). La bivalirudina es en la actualidad una droga poco disponible en la Argentina, con elevado costo, cuya indicación más precisa es la trombocitopenia inducida por heparinas, y podría considerarse en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

Ver Tabla 6.

Tabla 6. Anticoagulantes en SCA acordes con la función renal

Fármaco	Recomendaciones		
	Cl/Cr superior a 30 mL/min	Cl/Cr entre 15 y 29 mL/min	Cl/Cr menor de 15 mL/min
HNF	Antes de la CCG: 60-70 UI/kg IV (máx 5000 UI). KPTT 1,5-2,5 veces Durante la ATC 70-100 UI/kg IV o 50-70 si se combina con IIb/IIIa	No se ajusta por función renal	No se ajusta por función renal
Enoxaparina	1 mg/kg cada 12 h (máx 100 mg cada 12 h)	1 mg/kg SC cada 24 h	Contraindicada
Bivalirudina	0,75 mg/kg en bolo IV, seguido de 1,75 mg/kg/h en infusión continua	0,75 mg/kg en bolo IV, seguido de 1 mg/kg/h en infusión continua	0,75 mg/kg en bolo IV, seguido de 0,25 mg/kg/h en infusión continua

Fondaparinux

Es 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, y es administrado con una dosis única subcutánea de 2,5 mg/día. El estudio OASIS-5 (96) comparó en forma aleatorizada y ciega enoxaparina *versus* fondaparinux. 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). Presentó una incidencia mayor de trombosis intracatéter y de muerte e infarto en el grupo fondaparinux (7,1% vs. 7,9%), lo que obligó a agregar el protocolo, agregando una dosis de 85 UI de heparina no fraccionada IV por kg de peso al momento del procedimiento. Estuvo disponible en la Argentina, con baja tasa de uso, por lo que fue discontinuado (71).

Con el objetivo de disminuir los eventos isquémicos luego del alta y dentro del primer año se ha propuesto la administración de anticoagulantes orales. Se han efectuado varios estudios con DOACs: APPRAISE-II con apixabán, ATLAS ACS2- TIMI 51, con rivaroxabán y RE-DEEM con dabigatrán. Los tres estudios mostraron exceso de sangrados con beneficios diversos por lo que no han sido incorporados a la práctica clínica.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES CON REQUERIMIENTO DE ANTICOAGULACIÓN CRÓNICA

La incidencia de pacientes con fibrilación auricular crónica y que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) oscila entre el 10 y 30% de acuerdo con los registros. El desafío que implica individualizar al paciente con el más beneficioso balance entre el riesgo isquémico y el hemorrágico suele ser muy controvertido en esta población en la práctica clínica diaria, ya que no existe evidencia con adecuada consistencia que permitan consensuar conductas estandarizadas.

En el estudio PIONNER, los pacientes tratados con rivaroxabán (15 mg una vez/día o 10 mg/día si tenían un clearance (aclaramiento) de creatinina entre 30 y 50 mL/min) + un inhibidor P2Y12 por un año (93% con clopidogrel) y sin aspirina tuvieron el mejor perfil de seguridad (menor incidencia de hemorragia clínicamente significativa), sin diferencias en la hemorragia mayor. No hubo tampoco diferencias en los puntos finales secundarios isquémicos al comparar los tres grupos de tratamiento aleatorizados, aunque el estudio no fue diseñado para ello. Varias limitaciones se observan en el estudio tales como: fue un estudio abierto, se empleó una dosis menor del rivaroxabán que la demostrada para prevenir embolismo sistémico, la mitad de los pacientes presentaban síndromes coronarios estables; además, el tiempo de administración del tratamiento antitrombótico fue a discreción del médico tratante (1, 6 o 12 meses) (72).

En el estudio RE-DUAL, los pacientes con tratamiento dual con dabigatrán 110 mg con un P2Y12 (88% clopidogrel, 13% ticagrelor) tuvieron una significativa menor incidencia de hemorragia mayor (clasificación ITSH) o no mayor clínicamente relevante *versus* el triple esquema con warfarina (HR 0,52 IC 95% 0,42-0,63, $p < 0,001$) así como también con 150 mg (HR 0,72 IC 95% 0,58-0,88; $p < 0,002$) a 14 meses de seguimiento promedio. El tratamiento dual con dabigatrán fue no inferior en relación con la incidencia de eventos tromboembólicos, muerte o revascularización no planificada tanto con la dosis de 110 mg: 15,2% vs. 13,4% (HR 1,13 IC 95% 0,90-1,43; $p: 0,30$) o con 150 mg: 11,8% vs. 12,8% (HR 0,89 IC 95% 0,67-1,19; $p: 0,44$). Varias limitaciones son propuestas tales como que fue un estudio abierto, la mitad eran SCA estables, la tasa de eventos trombóticos o muerte con dabigatrán fue no inferior al grupo warfarina, pero con un preocupante mayor riesgo con dabigatrán: 11% vs. 8,5% (HR: 1,30; 95% IC 0,98-1,73; $P < 0,07$); a pesar de la mayor incidencia de hemorragia con warfarina, la tasa de discontinuidad fue similar a la de aquellos tratados con dabigatrán (73).

El estudio AUGUSTUS incluyó 4614 pacientes, tuvo un diseño 2×2 , aleatorizado (mediana 6 días, 40% con síndromes coronarios estables), comparó la seguridad del apixabán *versus* la warfarina (en forma abierta) y la administración de aspirina *versus* placebo (doble ciego), todos tratados con un inhibidor P2Y12 (clopidogrel 93%) y un seguimiento de 6 meses. El apixabán demostró ser superior a la warfarina en relación con la reducción al punto final 1.º (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante, con un HR 0,69 IC 95% 0,58-0,81; $p < 0,001$), mientras que el agregado de aspirina tuvo una mayor incidencia de este punto final 1.º comparado con el placebo (HR 1,89 IC 95% 1,59-2,24; $p < 0,001$). Hubo menor incidencia de muerte y hospitalización en el grupo apixabán comparado con warfarina (HR 0,83 IC 95% 0,74-0,93; $p < 0,002$) a expensas de menor rehospitalización (HR 0,83 IC 95% 0,74-0,93), sin diferencias en este punto final combinado entre la aspirina y el placebo (HR 1,08 IC 95% 0,96-1,21; $p: ns$) (74). Es de destacar que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias significativas en los puntos finales secundarios muerte o eventos isquémicos. Entre las limitaciones del estudio se hallan que fue abierto en la comparación del efecto de los anticoagulantes y que –si bien hubo mayor frecuencia de hemorragia con warfarina– la incidencia de suspensión de los fármacos fue similar. Cabe destacar que, a pesar de la mayor incidencia de hemorragia en el grupo con aspirina, con ella hubo una menor prevalencia de eventos isquémicos si consideramos un punto final combinado exploratorio de muerte CV, ACV, IAM, trombosis del *stent* y revascularización de urgencia: 8,3% vs. 10% (OR 0,81 IC 95% 0,66-0,99).

Luego del año, la evidencia acerca de cuál es la mejor estrategia antitrombótica para aplicar en prevención secundaria resulta escasa y los estudios no fueron diseñados en el contexto de necesidad de anticoagulación. Varios estudios históricos tales como el WARIS 2 (3630 pacientes) y el ASPECT 2 (999 pacientes) demostraron que los pacientes aleatorizados a warfarina sola o su combinación con aspirina comparados con aspirina sola tuvieron una menor incidencia de muerte total, infarto o ACV pero a expensas de duplicar el riesgo de hemorragia mayor, con un seguimiento promedio de 4 años. En el estudio CHAMP (5059 pacientes), en cambio, no se observó una diferencia de eventos isquémicos entre la aspirina y la warfarina, pero nuevamente la tasa de hemorragia mayor con warfarina fue del doble, a pesar de que en este estudio la intensidad de la anticoagulación por razón internacional normatizada (RIN) fue menor. Algunos aspectos de la evidencia deben ser destacados: 1) los pacientes anticoagulados o aquellos a quienes se decide anticoagular en la internación (50% en el AUGUSTUS) son ya una población seleccionada de menor riesgo hemorrágico, 2) la complicación hemorrágica aparece de magnitud ya a partir del primer mes del tratamiento antitrombótico. No existe ningún puntaje (score) que permita predecir el riesgo hemorrágico aditivo del DAT en pacientes anticoagulados y de hecho el puntaje PRECISE-DAPT empleado en los pacientes no anticoagulados es de relativo valor en ellos, ya que no fue probada su utilidad en estudios prospectivos y aleatorizados (las guías europeas le otorgan una baja recomendación IIb-A).

La decisión de utilizar un esquema triple debería estar solo limitado a pacientes con un muy elevado riesgo isquémico como forma de presentación clínica o por su complejidad anatómica, los cuales estuvieron subrepresentados en los estudios mencionados. Esta población está constituida por aquellos con un puntaje de riesgo GRACE >140 como forma de presentación clínica, disfunción ventricular izquierda, historia de trombosis del *stent*, angioplastia de tronco o múltiples vasos o necesidad de colocar múltiples *stents*. En ellos y tomando como evidencia aquella aplicada a los pacientes no anticoagulados, un período de 1 a 6 meses de triple esquema parece razonable continuando luego con anticoagulación y clopidogrel hasta el año. Con igual criterio, parece razonable continuar luego del año solo con anticoagulación y asociar aspirina en aquel subgrupo de pacientes de alto riesgo isquémico. En pacientes estables o de bajo riesgo isquémico, es razonable el tratamiento dual con clopidogrel (sin aspirina) hasta el año, continuando luego con anticoagulación sola.

Cirugía coronaria

Las recomendaciones para el manejo de la anticoagulación se resumen en los cuadros que siguen. Es de destacar que, en los casos de cirugía de emergencia (<12 h), es recomendable el uso de antagonistas específicos como el idarucizumab para el caso de dabigatrán o concentrados protrombóticos y/o factor VII recombinante activado para el resto de los DOACs e incluso para el manejo de aquellos que vienen tratados con warfarina (o acenocumarol). Para los pacientes tratados con warfarina o acenocumarol puede también utilizarse como segunda opción la infusión de plasma fresco de no tener disponibles los complejos hemostáticos mencionados. Nuevos antagonistas (anti-Xa) como el andexanet que se unen con alta afinidad al apixabán o al rivaroxabán han tenido resultados prometedores pero están todavía bajo investigación. En el resto de los casos es recomendable esperar 48-72 horas, tiempo adecuado para la eliminación plasmática de los fármacos. No se recomienda el uso de terapias puentes con heparina, habida cuenta que no demostró beneficio y sí en cambio aumento de las complicaciones hemorrágicas. Probablemente un pequeño subgrupo pueda beneficiarse tal como el de aquellos portadores de válvulas protésicas, ACV previo o CHADS elevados (≥ 4) (75-77).

Recomendaciones sobre el tratamiento anticoagulante

Recomendaciones en estrategia conservadora	Clase	Nivel de evidencia
– Valorar el riesgo isquémico y hemorrágico para decidir el tratamiento anticoagulante, una vez confirmado el diagnóstico de SCASEST.	I	C
– HNF asociada a la angioplastia: (antes de la CCG:60-70 UI/kg IV (máx 5000 UI), para KPTT 1,5-2,5 veces. Durante la ATC 70-100 UI/kg IV).	I	C
– Enoxaparina asociada a la ATC.	IIa	B
– No se recomienda el entrecruzamiento de una heparina por otra (HNF o enoxaparina) en la ATC.	IIb	B
– Luego de efectuar la ATC no continuar con la anticoagulación, salvo que se presente otra indicación para ella.	I	B
– En los casos de indicación de CRM luego de la CCG, continuar con HNF hasta el procedimiento.	I	C
– Si recibe enoxaparina, suspenderla 12 horas antes de la CRM.	I	C

Recomendaciones en estrategia conservadora	Clase	Nivel de evidencia
– Valorar el riesgo isquémico y hemorrágico para definir el tratamiento anticoagulante, una vez confirmado el diagnóstico de SCASEST.	I	C
– HNF IV durante las primeras 48-72 horas de internación manteniendo un KPTT de 50 a 75 segundos.	I	A
– HBPM durante la internación o hasta 8 días.	I	A
– Si durante la evolución se requiere efectuar ATC, no es necesario administrar una dosis adicional de enoxaparina en caso de que la ATC se efectuara dentro de las 8 horas de su administración. Si la ATC se realiza con >8 horas, debe indicarse bolo IV de 0,3 mg/kg.	I	B
– HNF o HBPM en pacientes con elevado riesgo embólico (fibrilación auricular, trombo intraventricular o válvula protésica).	I	C
– HBPM luego del alta hospitalaria.	III	A

Pacientes bajo anticoagulación oral que presentan un síndrome coronario agudo y requieren cateterismo

– En pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios estables o inestables de bajo riesgo clínico manejados con una estrategia conservadora o invasiva mediante angioplastia es preferible un tratamiento antitrombótico dual hasta el año.	Ila	A
– Para pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios inestables de alto riesgo isquémico o anatómico y bajo riesgo hemorrágico podría ser preferible un triple tratamiento antitrombótico durante 1 a 6 meses y luego dual hasta el año.	Ila	C
– En pacientes con fibrilación auricular no valvular (CHA2DS2-VASc 2 o más), el tratamiento antitrombótico dual más razonable es la utilización de un DOAC (preferentemente apixabán o dabigatrán por sobre el rivaroxabán) más clopidogrel. En caso de contraindicaciones a los DOACs o imposibilidad de adherencia por costos, los antagonistas de la vitamina K son los recomendados.	Ila	B
– Luego del año, en pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios estables o inestables de bajo riesgo, es razonable continuar con la anticoagulación oral sola.	Ila	C
– Luego del año, en pacientes con fibrilación auricular (CHA2DS2-VASc 2 o más) y síndromes coronarios de alto riesgo, es razonable continuar con anticoagulación más aspirina en forma indefinida.	Ila	C
– Se recomienda la realización de un control de coagulación al ingreso en pacientes que estén tratados con anticoagulación oral.	I	C
– Se recomienda que con el empleo de los <i>stents</i> farmacológicos actuales, el tratamiento anticoagulante y antiplaquetario coadyuvante no tenga diferencias con los metálicos.	I	B

Manejo de los DOACs en la angioplastia coronaria

– Si bien la angioplastia coronaria se define como un procedimiento “menor” (por escaso traumatismo tisular y bajo riesgo de sangrado), se considera de “alto riesgo clínico” si aparece sangrado.	I	B
– Si el procedimiento no es urgente, se recomienda suspender los DOACs al menos 48 horas antes del procedimiento, pero puede ser reiniciado luego de las 24 horas.	I	C
– Si el procedimiento es urgente (muy alto riesgo clínico) y sin tener en cuenta el tiempo de la última dosis del DOAC recibido, realizar la intervención coronaria asociando HNF.	I	C
– Uso sistemático de terapia puente con heparinas durante la suspensión de DOACs.	III	B

Manejo de los antagonistas de la vitamina K en la angioplastia

– Si se utiliza la vía radial y el procedimiento se realiza con niveles terapéuticos de RIN, se puede obviar la terapia puente con heparinas.	Ila	C
– Si se utiliza la vía femoral, el procedimiento es de urgencia y el RIN es terapéutico, indicar previamente concentrado de protrombina ajustado al peso (25-50 UI/kg). Si el procedimiento se puede diferir 8 -12 horas, administrar 10 mg de vitamina K IV.	Ila	C
– Utilizar terapia puente con heparinas en pacientes valvulares con alto riesgo trombotico (prótesis mecánica mitral o aórtica) con ACO suspendida y RIN menor de 2.	I	C
– Utilizar terapia puente con heparinas en pacientes con fibrilación auricular y puntaje (<i>score</i>) CHADS ≥ 4 o ACV previo y en pacientes con embolia pulmonar reciente (< 3 meses) o trombofilia, con ACO suspendida y RIN menor de 2.	I	C

Manejo de la antiacoagulación y la cirugía cardíaca

– Si es de emergencia (< 12 h) y el paciente viene tratado con dabigatrán, indicar idarucizumab 5 mg (dos bolos IV de 2,5 mg separados por 15 min). En caso de no disponibilidad y también para el resto de los DOACs, administrar concentrado de protrombina estándar (25-50 UI/kg) o factor VIIa recombinante activado.	I	C
– Si es de emergencia (< 12 h) y el paciente viene tratado con warfarina y el RIN es terapéutico, indicar previamente concentrado de protrombina ajustado al peso (25-50 UI/kg) o plasma fresco si no está disponible. Si el procedimiento se puede diferir 8-12 horas, administrar 10 mg de vitamina K IV.	I	C
– Para el resto de las situaciones y luego de la suspensión de los DOACs, es recomendable esperar al menos 48-72 horas. En todos los casos efectuar dosajes de KPTT, tiempo de protrombina o antifactor Xa, a fin de evaluar el estado de coagulabilidad del paciente, teniendo en cuenta que sus valores normales no descartan efecto de los fármacos aunque sí determinan su grado de intensidad.	I	C
– En pacientes no valvulares se pueden reanudar los DOACs o la warfarina a las 48 a 72 horas luego de la intervención. No se recomienda terapia puente con heparinas, a excepción de pacientes con válvulas protésicas, CHADS $\geq$ 4 o ACV previo.	I	C

TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

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 controvertido, dado que la morbilidad intrahospitalaria comunicada fue similar (78,79).

Un pequeño subgrupo de pacientes requiere la intervención inmediata; sin embargo, la mayoría permite más tiempo para seleccionar la estrategia que se va a seguir. La indicación de una estrategia invasiva y el momento de efectuarla dependen de una correcta y acabada estratificación temprana 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). Sin embargo, la gran mayoría de los casos admitidos en las unidades coronarias no presentan dichas características (78).

Se llama “estrategia invasiva sistemática” o simplemente “estrategia invasiva” la realización (luego de instituida la terapia antitrombótica y antiisquémica) de cateterismo cardíaco a todos los pacientes, sin importar la respuesta al tratamiento, y revascularizar de acuerdo con los hallazgos anatómicos. La estrategia “conservadora” o “conservadora inicial” instaura también el tratamiento médico inicial, pero selecciona los candidatos a cateterismo, de acuerdo con la evolución clínica y la presencia de isquemia miocárdica, espontánea o inducible.

La estrategia invasiva se subdivide 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 tan urgente. Cuanto más tiempo pasa entre la admisión y el cateterismo, mayor importancia cobra el tratamiento antiplaquetario previo.

Varios estudios a finales de la década de los noventa y comienzos del año 2000 se centraron en la evaluación de ambas estrategias. 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. (80,81).

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 temprana. 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 (78).

El estudio TACTICS TIMI 18 demostró también una reducción de muerte o infarto a los 6 meses en la rama invasiva con respecto a la conservadora en 2220 pacientes (7,3% vs. 9,5%; $p < 0,05$) (80).

El FRISC II y el TACTICS TIMI 18 mostraron diferencias favorables a la estrategia invasiva temprana; a ellos se agregó el estudio RITA 3, el cual comparó ambas estrategias en 1810 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 temprana).

La estrategia invasiva sistemática también fue evaluada en el estudio ICTUS (todos pacientes de riesgo alto con dolor en las últimas 24 horas y elevación de troponina), en el que el grupo tratado con una estrategia invasiva temprana no solo tuvo una evolución similar a la de 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 también la elevada tasa de revascularización (47%) del grupo de estrategia conservadora podría explicar la falta de diferencias. En este estudio, en realidad, se compararon dos ramas de mayor y menor invasividad. En el seguimiento a largo plazo, de publicación reciente, tampoco se observaron diferencias entre los 2 grupos (79).

En el metaanálisis que reúne todos los estudios de estrategia invasiva *versus* conservadora, (121) incluido el ICTUS, se concluye que la terapia invasiva temprana es favorable con respecto a la conservadora inicial para reducir morbilidad (pero no mortalidad), 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 fármacos 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 empleo de la estrategia invasiva temprana 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, resolver el cuadro agudo y ser externados rápidamente. El bajo nivel de complicaciones, la reducción del tiempo de internación y los resultados favorables han hecho de la estrategia invasiva la favorita de los centros cardiológicos argentinos con capacidad de cateterismo. En los centros sin capacidad de cateterismo (numerosos en nuestro extenso país), obviamente hay menos capacidad de instrumentar una estrategia invasiva sistemática. Por eso, en este Consenso se distingue la estrategia recomendada según el riesgo del paciente y la disponibilidad de sala de cateterismo en el centro (Figura 7).

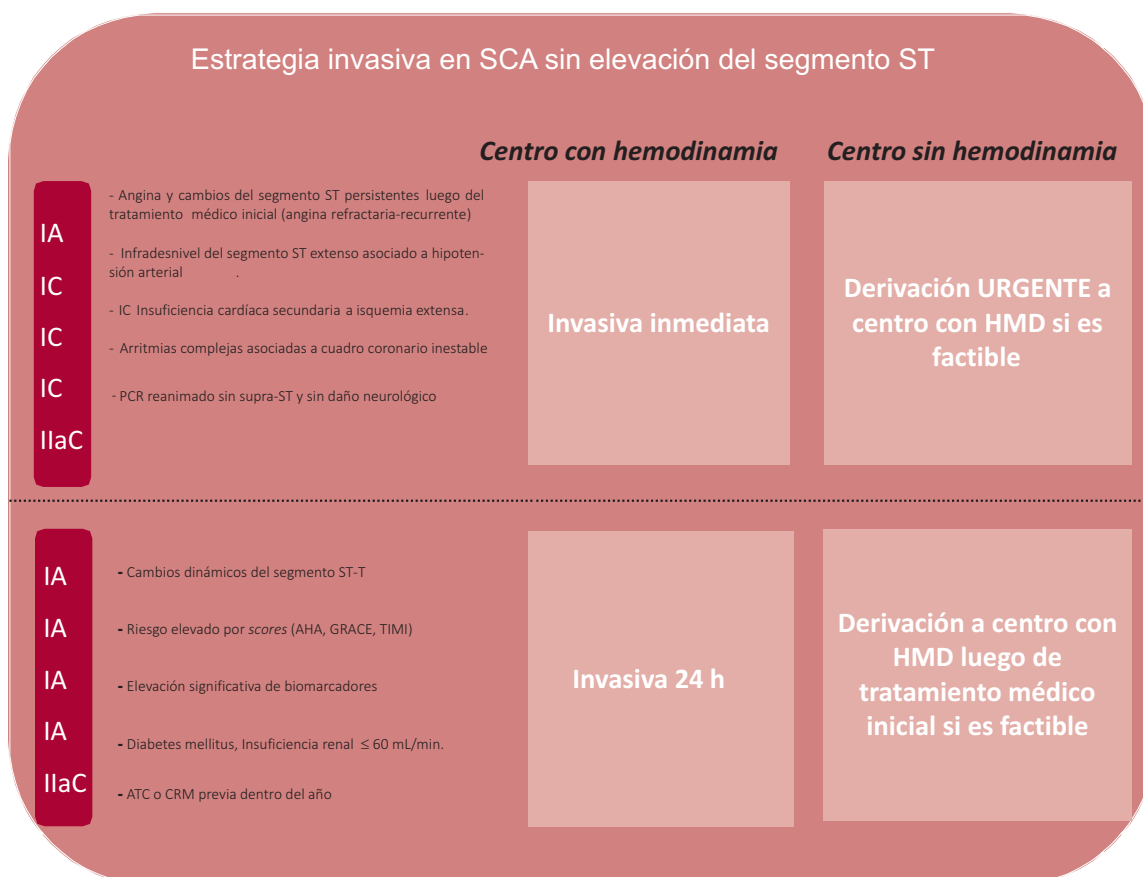


Fig. 7. Estrategias recomendadas en SCASEST de acuerdo con el riesgo y disponibilidad de sala de cateterismo (CAT).

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 (122), con una rama muy temprana (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%); el beneficio se debió principalmente a 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 temprano fue el ABOARD, que comparó la intervención inmediata con la realizada al día laboral siguiente, sin que se encontrara diferencia entre ambas estrategias.

La información más relevante y reciente proviene del estudio TIMACS, en el que se evaluaron dos estrategias: cateterismo y revascularización temprana (dentro de las 24 horas, mediana 14 horas) frente a una más tardía con un retardo mínimo de 36 horas (mediana 50 horas). El estudio se detuvo en 3301 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 (80).

Un párrafo aparte merece el paciente reanimado de paro cardíaco: a diferencia de lo que ocurre cuando se observa supradesnivel del ST, en ausencia de este parece preferible esperar. En el estudio COACT, de reciente publicación, no se observaron ventajas en la coronarografía inmediata contra la diferida en pacientes reanimados sin supradesnivel del ST. Más aún, se detectaron pocas lesiones coronarias de aspecto agudo (82).

En resumen, los pacientes con SCASEST que presenten características de riesgo bajo pueden tratarse inicialmente de forma conservadora con buenos resultados. Los pacientes con características de riesgo moderado-alto deben considerarse para un tratamiento invasivo con coronariografía y eventual revascularización.

En los centros que disponen de sala de cateterismo, o cuando esta es fácilmente accesible (hospitales sin sala de cateterismo pero que trabajan en red con centros que sí la disponen), la intervención debe realizarse temprano (preferentemente dentro de las primeras 72 horas (mejor en las primeras 24 horas) sabiendo que, de esta forma, se reducen el reinfarto y la reinternación, aunque no tanto la mortalidad).

Cuando no se dispone de sala de cateterismo (propia o en red), es razonable realizar una terapéutica farmacológica intensiva guiada por isquemia en los pacientes que no sean de muy alto riesgo. Esta terapéutica debe incluir doble antiagregación plaquetaria, enoxaparina en la fase aguda, altas dosis de estatinas, betabloqueantes y nitratos.

En definitiva, lo que más va a marcar el momento del cateterismo es la disponibilidad de sala inmediata. Los centros que disponen de ella le harán cateterismo rápidamente a la mayor parte de los pacientes. Los centros que no disponen de ella debieran trabajar en red con centros que sí la poseen para así derivar inmediatamente a los pacientes de muy alto riesgo. Los de no tan alto riesgo podrán ser derivados durante la internación, luego del tratamiento médico inicial o luego de detectar isquemia inducible en una prueba funcional. Este Consenso recomienda que todo centro asistencial que maneje pacientes con SCASEST tenga armada o arme su propia red de derivación para los pacientes de mayor riesgo a fin de evitar demoras en la implementación de un traslado cuando el paciente apremia.

REVASCLARIZACIÓN DE PACIENTES CON SCASEST

La indicación de cuál es el método de revascularización más indicado, angioplastia (ATC) o cirugía coronaria (CRM), dependerá de varios factores: presentación clínica, comorbilidades, estratificación del riesgo, evaluación de características específicas (fragilidad, estado cognitivo, estimación de la expectativa de vida) y, por último, la severidad y extensión anatómica de las lesiones coronarias. En el estudio FRISC II se observó que cerca del 40% de los pacientes con SCASEST tienen enfermedad coronaria extensa con placas complejas, y un 25% de los pacientes tiene una oclusión coronaria aguda. Es por eso que la identificación de la arteria culpable a veces no es fácil (83).

Estrategias de revascularización y resultados

Debe intentarse la revascularización completa de todos los vasos con lesiones significativas en pacientes con SCASEST contemplando el momento temprano o diferido de la intervención. Se considera superior el resultado de la revascularización completa de entrada, en vez de un tipo de tratamiento escalonado en el tiempo. Varios estudios recientes demuestran que el tratamiento percutáneo de entrada de la lesión no culpable en paciente con shock cardiogénico no solo no es eficaz, sino que aumenta el riesgo (84).

Revascularización coronaria ATC *versus* CRM

No hay estudios aleatorizados específicos modernos que comparen angioplastia y CRM en pacientes que están cursando un SCASEST. La evidencia actual sugiere que los criterios de revascularización en pacientes con SCA-

SEST deben ser los mismos que los empleados en los pacientes con angina estable. En un metaanálisis reciente (BEST, PRECOMBAT y SYNTAX) sobre 1246 pacientes con SCASEST estabilizados, con lesión de múltiples vasos o lesión de tronco, se compararon los resultados según el tipo de tratamiento (ATC vs. CRM). Los pacientes con CRM tuvieron menor incidencia de muerte, IAM o ACV que los pacientes con ATC en un seguimiento a 5 años (13,4% vs. 18%, $p = 0,036$) (85).

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 elevado riesgo isquémico, a los que se les ha solicitado angiografía de urgencia. En pacientes estabilizados luego del episodio agudo, la estrategia de revascularización debe basarse en el estudio SYNTAX, que incluyó un 28,5% de SCA, y 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 de tronco de coronaria izquierda (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 (83).

Una de las limitaciones de esta herramienta es la falta de variables clínicas. El score SYNTAX II agrega variables clínicas y, por medio de un calculador on line, estima el riesgo con cada procedimiento y sugiere tratamiento percutáneo o quirúrgico.

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, siguiendo las indicaciones de revascularización coronaria similar a los pacientes con angina estable (86).

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. 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, insuficiencia renal crónica [IRC], etc.), anatómicas (bifurcaciones, lesiones ostiales, oclusiones crónicas, etc.) y evaluando el riesgo de sangrado en contexto del tiempo necesario de doble antiagregación.

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 que requiere cirugía en tiempos más breves (lesiones críticas del tronco, isquemia refractaria, etc.). 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. En lo que respecta al momento de la intervención quirúrgica, en los estudios en los que se han evaluado estrategias tempranas *versus* estrategias tardías no se observaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria. 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.

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con SCASEST requieren CRM y representan un grupo con alto riesgo comparado con el manejo quirúrgico de los pacientes electivos. Ante la ausencia estudios aleatorizados que demuestren el mejor momento para la CRM en pacientes con SCASEST, el tratamiento quirúrgico deberá ser evaluado en forma individual. Los riesgos de eventos isquémicos con tratamiento antiplaquetario mientras se espera la CRM son inferiores al 0,5%, mientras que la incidencia de sangrado posoperatorio en pacientes con antiplaquetarios suele ser mayor del 10%. La CRM de urgencia en pacientes con inestabilidad hemodinámica e isquemia refractaria debe ser realizada sin dilación y no debe diferirse en pacientes bajo tratamiento antiplaquetario (87).

La CRM en pacientes con SCASEST es un procedimiento seguro con baja morbilidad posoperatoria y con un efecto terapéutico beneficioso a largo plazo. En un estudio reciente argentino, en más de dos mil pacientes con SCASEST, la mortalidad hospitalaria fue del 2,8% con similar morbilidad que el grupo de pacientes

con angina crónica estable. Considerando que la mayoría de los pacientes que se presentan con SCASEST se estabilizan, es factible realizar un tratamiento quirúrgico que asegure beneficio a largo plazo. Desde el punto de vista técnico y siguiendo las recientes guías europeas, la CRM en pacientes SCASEST: se deberían utilizar ambas arterias mamarias con técnica de disección esqueletizada, sin la utilización de circulación extracorpórea (CEC) en pacientes de alto riesgo y/o aorta calcificada, realizar revascularización completa con medición de flujos Doppler de puentes coronarios, y con utilización de arteria radial y vena safena con técnicas no-touch (35).

Recomendaciones para cirugía coronaria en SCASEST

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Revascularización completa	I	B
– Mamaria interna izquierda con disección esqueletizada	I	B
– Ambas mamarias	IIa	B
– Sin circulación extracorpórea en aorta calcificada	I	B
– Sin circulación extracorpórea en pacientes de alto riesgo	IIa	B
– Medición de flujo Doppler en puentes coronarios	IIa	B

POBLACIONES ESPECIALES

Ancianos

Los pacientes ancianos representan una población heterogénea debido a sus comorbilidades y a diferencias en su estado cognitivo y funcional. Además, comprenden un subgrupo en rápido crecimiento dentro de los SCA, en los cuales los SCASEST son la forma más frecuente de presentación.

Comparados con los pacientes más jóvenes, los ancianos presentan más riesgo isquémico y hemorrágico debido a sus comorbilidades, y requieren un enfoque terapéutico diferente, aunque sin embargo las guías no brindan recomendaciones específicas.

La mayor parte de la evidencia con la que contamos se basa en consenso de expertos y análisis de subgrupos de estudios clínicos, en los cuales, a su vez, los ancianos están subrepresentados. Este escenario complica las decisiones terapéuticas del día a día y por esto la necesidad de esclarecer la incertidumbre a la que nos enfrentamos cuando tenemos delante un anciano con SCASEST (88,89).

Estratificación de riesgo

La mayor parte de las guías recomiendan el uso de los puntajes de riesgo GRACE y CRUSADE; sin embargo, existe superposición entre los factores que indican riesgo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas, y es muy frecuente que un considerable número de ancianos posean ambos riesgos elevados.

El score GRACE mostró una buena precisión diagnóstica para la predicción de mortalidad intrahospitalaria en ancianos con un área bajo la curva (ABC) de 0,75, mientras que CRUSADE mostró una precisión menor para predecir sangrado en ancianos con respecto a pacientes más jóvenes (área bajo la curva en ancianos 0,52 vs. jóvenes 0,74), y menos aún resultaron ser predictores otros puntajes de sangrado como el ACTION o el de Mehran (90).

Basados en esta información, deberíamos utilizar el score GRACE para evaluar riesgo isquémico y el CRUSADE para riesgo de sangrado, como en los más jóvenes.

Durante los últimos años, el concepto de fragilidad ha ganado popularidad para explicar, al menos en parte, la diferencia entre edad cronológica y biológica.

La fragilidad es un síndrome geriátrico de incremento de la vulnerabilidad a estresores, debido a un progresivo deterioro de diferentes sistemas fisiológicos, lo que se traduce en heterogeneidad de evolución clínica en la población añosa.

Entre los síndromes geriátricos están: la fragilidad, el deterioro cognitivo, la dependencia y la depresión.

La evaluación clínica de rutina en cardiología no incluye la evaluación de estas condiciones geriátricas específicas y, a su vez, existe escasa información sobre el impacto de estas en pacientes ancianos con SCASEST.

El estudio LONGEVO-SCA fue un registro multicéntrico, prospectivo, en 532 pacientes no seleccionados mayores de 80 años con SCA, a los que se les evaluó fragilidad con la escala FRAIL. Los resultados mostraron que los pacientes frágiles y los prefrágiles poseían mayor prevalencia de comorbilidades, menor fracción de eyección y score GRACE más alto. Ambos grupos presentaron mayor tasa de mortalidad a 6 meses aun luego de ajustar por confundidores.

Por otro lado, el estudio observacional ICON1 incluyó pacientes mayores de 75 años con SCASEST, candidatas a revascularización, en los que se evaluó fragilidad, estado cognitivo y funcional así como calidad de vida. La

presencia de fragilidad se asoció con mala evolución y se definió el FRAIL HEART score con un C-statistic de 0,70, pudiendo mejorar la estratificación de riesgo realizada con el score GRACE 2 (91).

Medidas para reducir el riesgo de sangrado

Para reducir el riesgo de sangrado gastrointestinal, las guías proponen el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, terapia anticoagulante, uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticosteroides o dos o más de los siguientes: ≥ 65 años, reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori* y/o uso crónico de alcohol.

Esta recomendación se basa en parte, en un estudio de 991 pacientes ≥ 60 años que recibían aspirina sin úlcera en la endoscopia basal y que fueron aleatorizados a recibir esomeprazol vs. placebo, observándose reducción de úlceras gastroduodenales luego de 6 meses (4,4% vs. 18,3%, $p < 0,0001$). Por lo tanto, se podría ser más liberal respecto de lo que se aconseja en las guías y tratar a los mayores de 60 años con IBP (92).

Otra de las medidas para reducir el riesgo de sangrado es el uso de la vía radial para realizar cinecoronariografía. El metaanálisis publicado por Ferrante y col. en JACC observó una reducción en sangrado mayor (OR 0,71 [IC 95% 0,48-1,04]) y complicaciones vasculares mayores (OR 0,26 IC 95% 0,17-0,41) con el uso del acceso radial en relación con el femoral (142). Uno de los estudios incluidos fue The Radial Versus femoral Access for coronary intervention (RIVAL) que incluyó 135 pacientes mayores de 75 años (15%). El análisis de este subgrupo mostró que se benefician mucho más los ancianos a expensas de una reducción mayor de las complicaciones del sitio de acceso, 3,6% vs. 6,6%, $p = 0,03$ (93).

Con respecto a la enoxaparina en los ancianos, el estudio The Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (SYNERGY), comparó esta última con heparina no fraccionada, y se observó mayor sangrado con enoxaparina, aunque fue no significativo en 2540 (25%) pacientes ≥ 75 años.

Terapia antiplaquetaria

Las guías recomiendan el uso de aspirina a largo plazo y un inhibidor P2Y₁₂ por un año.

El metaanálisis sobre 96.316 pacientes realizado por el Antiplatelet Trialists Collaboration demostró este beneficio y más aún en ancianos.

Ticagrelor demostró beneficio sobre clopidogrel aun en pacientes mayores de 75 años (muerte cardiovascular, infarto o accidente cerebrovascular 17,2% vs. 18,3%; sangrado mayor 14,2% vs. 13,5%) (94).

En el estudio The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38, Prasugrel redujo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto o ACV (stroke); sin embargo, el sangrado no relacionado con cirugía coronaria fue mayor. Un análisis post hoc, identificó a los pacientes mayores de 75 años como el grupo que se perjudica por incremento de sangrado; por este motivo no está recomendada la dosis plena de prasugrel en el contexto de los SCASEST. En el estudio Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY-ACS) trial, los pacientes con SCA manejados médicamente fueron aleatorizados a prasugrel o clopidogrel. De los 9326, 2083 eran mayores de 75 años y fueron tratados con 5 mg de prasugrel. Dicha dosis en ancianos fue no inferior a la de clopidogrel. Por este motivo, si se decidiera utilizar prasugrel para manejo médico en pacientes ancianos, la dosis recomendada sería la de 5 mg/día (95).

El clopidogrel está recomendado en aquellos pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel o requieren anticoagulación oral. El estudio The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) evaluó el efecto de clopidogrel *versus* placebo en pacientes con SCASEST y observó reducción significativa de muerte cardiovascular, infarto no fatal o stroke en los tratados con clopidogrel. Este beneficio se observó también en los mayores de 65 años.

Manejo invasivo

Comparados con los pacientes más jóvenes, los ancianos, reciben según las publicaciones menos angiografías y revascularizaciones. La estrategia invasiva conlleva un incremento del riesgo de sangrado mayor en pacientes ancianos.

El estudio ITALIAN ELDERLY ACS no halló diferencias significativas en muerte, infarto o sangrado severo entre el manejo conservador y el invasivo en 313 pacientes mayores de 75 años con SCASEST. De la misma manera, el estudio coMorbilidades en el Síndrome Coronario Agudo (MOSCA) no halló diferencias entre el manejo conservador y el invasivo en ancianos con comorbilidades (96-98).

El estudio AFTER EIGHTY brinda la mejor información a favor de la estrategia invasiva de rutina en SCASEST en mayores de 80 años con baja tasa de sangrado, probablemente debido a mayor utilización de acceso radial. De todos modos, la generalización de esta conducta a todos los ancianos es cuestionable, dado que solo 457 de los 4187 octogenarios potenciales fueron incluidos.

Teniendo en cuenta que las ventajas de la estrategia invasiva temprana se basan en la reducción de episodios de isquemia refractaria y menor estadía hospitalaria y que estos resultados se mantienen en los subgrupos de ancianos, se recomienda tratar a los ancianos con SCASEST de alto riesgo con una estrategia invasiva de rutina. Sin embargo, como la fragilidad se asocia con altas tasas de complicaciones, la evaluación de esta condición debe preceder a la decisión de invadir.

Duración de la doble terapia antiplaquetaria

Todavía existe controversia sobre la duración óptima de la doble terapia antiplaquetaria (DTAP) en SCASEST.

Las guías recomiendan DTAP durante un año pero, si nos basamos en el riesgo isquémico y de sangrado individual, esta puede reducirse a 3-6 meses o extenderse hasta 30 meses. El estudio PEGASUS-TIMI 54, demostró que la dosis de 60 mg de ticagrelor fue superior en reducir muerte cardiovascular, infarto o stroke comparada con placebo en 3083 (15%) pacientes de ≥ 75 years (11, 0% vs. 13,9% vs. 13,5%, respectivamente). Sin embargo, presentaron más sangrado (sangrado mayor TIMI: 4,11% vs. 1,68%), pero los pacientes de alto riesgo de sangrado fueron excluidos del estudio.

Un metaanálisis que comparó la DTAP extendida vs. aspirina en pacientes con infarto previo, halló un RR de eventos adversos cardiovasculares mayores de 0,78 a favor de la DTA prolongada. Esto fue similar en el subgrupo de mayores de 75 años; sin embargo, el RR para sangrado fue de 1,92.

Otro metaanálisis comparó DTA durante 3-6 meses vs. 12 meses en pacientes de bajo riesgo con enfermedad coronaria estable y stents farmacoactivos, y observó una reducción significativa de sangrado mayor en aquellos tratados durante 3-6 meses, sin incremento de los eventos isquémicos, aun en pacientes mayores de 65 años.

Los estudios más recientes –ZOTAROLIMUS-ELUTING frente a Bare-Metal Stents in uncertain Drug-Eluting Stent Candidates (ZEUS) y Prospective Randomized Comparison of the BioFreedom Biolimus A9 Drug-Coated Stent *versus* the Gazelle Bare-Metal Stent in Patients at High Bleeding Risk (LEADERS-FREE)– mostraron que la DTA de un mes luego del implante de un stent farmacoactivo de segunda generación en pacientes con alto riesgo de sangrado o con contraindicación de utilizar DTA por un largo período de tiempo, podría ser factible, aun en pacientes mayores de 75 años (99,100).

Teniendo en consideración todo lo expuesto, la recomendación de DTA en ancianos con SCASEST debe ser en principio de 12 meses. En aquellos ancianos no frágiles, sin sangrado durante el primer año y alto riesgo isquémico, podría extenderse, y en aquellos con alto riesgo de sangrado, se recomienda DTAP de 3 a 6 meses, aunque la evidencia es escasa. Para tomar esta decisión recomendamos la utilización de los puntajes PRECISE para el primer año y DAPT al llegar al año.

Recomendaciones para ancianos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Decidir la estrategia para utilizar según la edad cronológica, el estado general y la expectativa de vida.	II	C
– Debe ajustarse la dosis del tratamiento antitrombótico según edad, peso corporal y función renal.	I	C
– En pacientes con riesgo isquémico moderado a alto debe considerarse la estrategia invasiva en función del riesgo hemorrágico, la fragilidad y la preferencia del paciente.	Ila	A
– Utilizar preferentemente la vía radial para el procedimiento de cinecoronariografía.	I	A
– Considerar el uso sistemático de inhibidores de la bomba de protones.	II	B
– Se recomienda el uso de clopidogrel en mayores de 70 años.	I	B
– Se recomienda el uso de prasugrel en mayores de 70 años.	III	B
– Se recomienda ajustar el tiempo de la DAPT al riesgo isquémico y hemorrágico.	I	C

Mujeres

En las últimas dos décadas se realizaron varios estudios que analizaron las diferencias con respecto al género. Si bien la mortalidad de los pacientes con SCASEST ha venido disminuyendo en los últimos años, esa disminución ha sido de menor magnitud en las mujeres. El exceso de riesgo en las mujeres ha sido atribuido a una combinación de diferencias en las características basales, tratamiento, evolución y complicaciones.

Las mujeres suelen ser más añosas, tienen más factores de riesgo cardiovasculares: hipertensión arterial, diabetes e historia familiar. En cambio, el antecedente de infarto de miocardio previo y de procedimientos cardiológicos invasivos previos es menor. La insuficiencia cardíaca es más común, en la mayoría de los casos, con función ventricular izquierda preservada (101,102).

La presentación como disnea, dolor precordial atípico o aun sin síntomas es más común, aunque la duración y frecuencia son parecidas a las del hombre.

Las diferencias en la utilización de métodos diagnósticos podría ser explicada en parte a: 1) diferencias en la presentación clínica y 2) menor elevación de biomarcadores (tanto troponinas como CK-MB), lo que se ha visto tanto en estudios controlados como en registros (la elevación de biomarcadores tiene la misma significación pronóstica para los dos sexos) de elección del paciente: las mujeres son menos propensas a aceptar la estrategia invasiva.

La incidencia de enfermedad coronaria obstructiva es menor en las mujeres, con una tasa de coronariografía sin lesiones significativas que alcanza hasta el 37% aun utilizando criterios estrictos de inclusión. El infarto con arterias coronarias sin obstrucción (MINOCA) es más frecuente en las mujeres.

La evolución luego de un SCA es peor en las mujeres. La explicación más probable es que estas desarrollan SCA una década más tarde que los hombres. Luego del análisis multivariado, teniendo en cuenta la edad y otros factores pronósticos, ser mujer no es un predictor independiente para SCASEST, mientras sí lo es para SCACEST.

La intensidad de tratamiento suele ser menor en las mujeres. No solo se presentan más tarde luego del inicio de los síntomas, sino también hay demora en la administración del tratamiento cuando se las compara con los hombres. Un hallazgo reiterado es la menor indicación de AAS y otros agentes antitrombóticos, 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.

La monitorización de la depuración de creatinina 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). 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. Debido a que poseen menor peso corporal y tasa de filtrado glomerular, especialmente las mujeres arias, se debe tener precaución y evitar las dosis excesivas de antitrombóticos (103).

Siempre se han planteado dudas acerca de que las mujeres no obtienen el mismo beneficio que los hombres cuando se intenta un manejo invasivo. Los estudios realizados, cuando son tomados individualmente, no poseen la potencia suficiente para demostrar un beneficio en las mujeres. Un metaanálisis bastante reciente no pudo demostrar beneficio de la estrategia invasiva temprana en las mujeres.

Las mujeres son tratadas generalmente de manera conservadora, tal vez porque presentan mayor tasa de comorbilidades y no por sesgo de tratamiento.

Con respecto a la terapia de reemplazo hormonal, un metaanálisis sobre los estudios clínicos disponibles no mostró beneficios; sin embargo, tampoco hubo efectos adversos luego de un SCA.

En conclusión, existen diferencias entre ambos géneros en términos de características basales, biomarcadores, síntomas, pronóstico y manejo de los SCA.

Mientras que el hecho de ser mayores y poseer más comorbilidades puede incrementar la mortalidad en las mujeres, parecería que el manejo de peor calidad también puede tener efecto en el pronóstico. Esto incluye la baja proporción de mujeres que son sometidas a revascularización.

Desafortunadamente, los esfuerzos para estudiar estas diferencias han sido obstaculizados por la poca participación e inclusión en estudios clínicos. Para mayor información remitirse al Consenso SAC de cardiopatía en la mujer.

Recomendaciones para mujeres

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– El tratamiento de las mujeres debe regirse por los mismos principios que se aplican a los hombres.	I	C
– Deben evitarse dosis excesivas, en especial de antitrombóticos, ajustando la dosis a la superficie corporal y el filtrado glomerular.	I	C

Pacientes con diabetes

La diabetes, además de ser un factor de riesgo cardiovascular, es un predictor de riesgo muy importante: incrementa tres veces el riesgo de desarrollar un SCA, incrementa el riesgo de desarrollar IC pos-IAM, recurrencia isquémica y muerte. Los pacientes coronarios diabéticos presentan mayor extensión de la enfermedad y, en línea con esto, muchos de ellos ya poseen antecedentes de revascularización miocárdica. Además presentan un número mayor de comorbilidades. Un tercio de los pacientes diabéticos presentan disfunción autonómica; esto contribuye a presentaciones atípicas y dificulta el diagnóstico. El pronóstico adverso se extiende también a pacientes no diabéticos con hiperglucemia al ingreso (104).

Aproximadamente el 20 al 37% de los pacientes con SCASEST presenta diabetes y en ellos es más frecuente el hallazgo de placas ulceradas, trombos intracoronarios y disfunción diastólica. Aquellos con mal control glucémico durante el SCA, aun cuando la hiperglucemia ocurra en pacientes sin diabetes conocida, se asocia a mayor mortalidad. Mientras que el tratamiento intensivo para lograr control glucémico estricto en pacientes diabéticos se asocia a mejor pronóstico en el largo plazo, la evidencia inicial en el contexto de los SCA fue controvertida (105).

Posteriormente, el estudio multicéntrico NICE-SUGAR demostró en Unidades de Cuidado Intensivo que el control glucémico por debajo de 180 mg/dL, y evitando que descendiera por debajo de 144 mg/dL, se asociaba a menor mortalidad, mientras que el target más bajo de 81 a 108 mg/dL tenía consecuencias adversas en cuanto al punto final de mortalidad y remarcó la importancia de la hipoglucemia en estos pacientes (106).

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, sobre la base de la evidencia disponible, los consensos internacionales han postulado el tratamiento a partir de 180 mg/dL, evitando provocar hipoglucemia.

Los registros europeos y norteamericanos coinciden en la diferencia observada en la implementación de conductas diagnósticas y terapéuticas en pacientes diabéticos y no diabéticos internados por SCA. Los diabéticos poseen mayor estadía hospitalaria, menos determinación de valores de LDL, menos tratamiento con estatinas, IECA/ARA2 y/o doble terapia antiplaquetaria. Sin embargo, se observa una mejora progresiva y continua en muchas de estas intervenciones en los últimos años.

La doble terapia antiplaquetaria con clopidogrel ha demostrado beneficios similares en diabéticos comparados con no diabéticos, aunque los primeros presentan un mayor riesgo de eventos recurrentes, probablemente debido a mayor activación plaquetaria. Prasugrel y ticagrelor ofrecen una más rápida y completa inhibición plaquetaria, además de un beneficio clínico neto superior comparado con clopidogrel (107).

El metaanálisis que examina la terapia intensiva con estatinas confirma beneficios similares en diabéticos y no diabéticos. Para los pacientes con diabetes y SCA, las altas dosis de atorvastatina fueron superiores a las de pravastatina con una reducción absoluta del riesgo comparada con la de los no diabéticos.

A pesar de no haber evidencia específica en los SCA, al alta hospitalaria debiera considerarse el uso de integri- nas y/o inhibidores de la SGLT2, ya que ambos han demostrado reducir eventos cardiovasculares en diabéticos.

Con respecto a la estrategia invasiva temprana y revascularización cuando es posible, los pacientes diabéticos con SCA poseen mayor reducción de mortalidad y recurrencia de IAM. La elección del tipo de revascularización es compleja, si bien los resultados de la cirugía son superiores cuando se comparan con la angioplastia, aun con stents farmacoactivos de última generación, en pacientes con diabetes y enfermedad de múltiples vasos. Estos estudios, sin embargo, no fueron orientados hacia los SCA.

En registros del mundo real, en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, la cirugía se asoció con menor tasa de eventos mayores a largo plazo con respecto a la angioplastia, tanto en pacientes estables como en aquellos con SCA.

Las recomendaciones de las guías del American College of Cardiology Foundation/American Heart Association guidelines son angioplastia para aquellos pacientes con diabetes y enfermedad de un vaso y cirugía de by-pass para el manejo de la enfermedad multivaso en el contexto de los síndromes coronarios agudos.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda el dosaje de glucemia en todos los pacientes y monitorearla durante la internación (aun en los no diabéticos).	I	C
– La meta de glucemia durante la internación debe ser de 140 a 180 mg/dL evitando la hipoglucemia.	Ila	C
– El tratamiento antitrombótico debe ser similar al de los pacientes no diabéticos.	I	C
– La estrategia invasiva se recomienda sobre la no invasiva.	I	A
– Se recomienda el uso de stents farmacoactivos de nueva generación.	I	A
– La cirugía parece preferible en la enfermedad de múltiples vasos.	Ila	C

Pacientes con enfermedad renal crónica

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes con SCASST, utilizando la fórmula de eGFR, principalmente en las personas mayores, mujeres y aquellas con bajo peso corporal, para hacer el ajuste de dosis apropiado si corresponde (Tabla 7).

Los pacientes con SCA y deterioro de la función renal poseen peor pronóstico y reciben menos frecuentemente tratamientos que han demostrado beneficios en estudios clínicos.

Desde el punto de vista del diagnóstico, los pacientes con insuficiencia renal crónica, representan un desafío mayor, dado que poseen pequeñas elevaciones de troponina y alteraciones del ECG asociadas a alteraciones hidroelectrolíticas o cardiopatía hipertensiva.

En la mayoría de los casos, la elevación de troponina no debería atribuirse en primer lugar a la condición de renal crónico, excepto en aquellos casos en los que el deterioro de la función renal es muy severo (108).

La troponina de alta sensibilidad posee una alta precisión diagnóstica y utilidad clínica en este contexto.

El impacto de la estrategia invasiva o de la terapia antitrombótica no ha sido evaluado prospectivamente.

En el registro SWEDEHEART se observó que, a mayor deterioro de la función renal, menor tasa de utilización de estrategia invasiva. La mortalidad a un año ajustada fue 36% [HR 0,64 (IC 95% 0,56, 0,73), $P < 0,001$] más baja con la estrategia invasiva; sin embargo, el beneficio disminuyó a medida que disminuía la función renal, siendo neutro el efecto con eGFR de 15 mL/min/1,73m² o en diálisis [HR 1,61 (IC 95% 0,84, 3,09), $P = 0,15$].

Siempre y cuando el cuadro clínico lo permita, se recomienda la hidratación con solución salina isotónica 12 horas previas y 24 horas posteriores a la angiografía, así como también se debe prestar atención a la carga de contraste hiposmolar o isoosmolar.

Mientras que los anticoagulantes requieren ajuste de dosis según la función renal, los antiplaquetarios, no. Sin embargo, son insuficientes los datos sobre seguridad y eficacia de los inhibidores P2Y₁₂ en pacientes con deterioro severo de la función renal (eGFR 0,15 mL/min/1,73m²). Por este motivo debe utilizarse clopidogrel dada la mayor experiencia en el uso y preferentemente en pacientes de alto riesgo isquémico con bajo riesgo de sangrado (108,109).

En aquellos pacientes en los que está indicada la angioplastia, los stents farmacoactivos de nueva generación son recomendables sobre los stents convencionales.

La cirugía de revascularización miocárdica debe considerarse sobre la angioplastia en aquellos pacientes con enfermedad de múltiples vasos, riesgo quirúrgico aceptable y expectativa de vida mayor de un año (110).

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes con SCASEST mediante el cálculo eGFR.	I	C
– Se recomienda utilizar HNF en pacientes con eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² .	I	C
– Se recomienda el ajuste de dosis de todos los fármacos que poseen eliminación renal.	I	B
– Estrategia invasiva: se recomienda hidratar previamente con solución salina isotónica y utilizar el menor volumen posible de contraste de baja osmolaridad o isoosmolaridad.	Ila	A

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En caso de ATC se recomienda el uso de stents farmacoactivos.	I	B
– En pacientes con enfermedad de múltiples vasos con riesgo operatorio aceptable y expectativa de vida >1 año, se recomienda CRM.	Ila	B
– En pacientes con enfermedad de múltiples vasos con riesgo operatorio elevado y expectativa de vida < 1 año, se recomienda ATC.	Ila	B

Tabla 7. Criterios para el ajuste de dosis

Fármaco	Otros criterios	eGFR mL/min/1,73 m ²	Ajuste de dosis
Anticoagulantes			
Heparina no fraccionada		No requiere ajuste de dosis	
Enoxaparina		15-29	1,0 mg/kg extendiendo el intervalo de dosis de 12 h a 24 h
Dicumarínicos			
Warfarina		Monitoreo más frecuente del RIN	
Inhib GP IIb/IIIa			
Tirofiban		15-29	0,1 a 0,05 mg/kg/min
DOACs			
Dabigatrán	>75 años o alto riesgo sangrado	30-50	110 mg cada 12 h
		<30	Contraindicado
Rivaroxabán	15	15 mg día	
	<15	Contraindicado	
Apixabán	≥30	5 mg cada 12 h	
	15-29	2,5 mg cada 12 h	
	2 o más: creat ≥1,5 mg/dL,		2,5 mg cada 12 h
	≥80 años o ≤60 kg		
		<15	Contraindicado

Reversibilidad de efectos antitrombóticos

Modalidad	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Por antídoto				
Concentrado complejo protrombina	Sí	No	Sí	Sí
Factor VIIa recombinante	No	Sí	Sí	Sí
Plasma fresco congelado	Sí	No	Sí	Sí
Antídoto específico	No	Idaracizumab		Andexanet alfa
Diálisis como opción de tratamiento ante eventos hemorrágicos severos				
Hemodiálisis	No	Sí	No	No

Pacientes con sangrado previo

Al ingreso, todo paciente debe tener una doble estratificación isquemia y sangrado e identificar sangrados previos, a fin de tomar las medidas preventivas terapéuticas que fueran necesarias.

El sangrado más frecuente es el gastrointestinal y el más temido es la hemorragia en el SNC. En el primer caso, si el paciente sufrió una hemorragia digestiva alta, debe instalarse el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (evitar elegir omeprazol si recibe clopidogrel) y al alta debe externarse con una dosis de mantenimiento de estos agentes. Si hubiese sufrido una hemorragia digestiva baja no existen medidas terapéuticas definidas, solo un uso racional de los antitrombóticos para evitar un nuevo episodio hemorrágico (111,112).

Asimismo, en presencia de otra entidad clínica que requiera anticoagulación, debe reducirse al tiempo mínimo posible del triple esquema y, si el paciente es candidato a DOACs, preferir apixabán en aquellos con sangrado digestivo alto reciente.

En lo que respecta a la hemorragia en el SNC, si sufrió un episodio reciente, lo ideal es diferir la revascularización a las 4 semanas (si fuera posible) con un uso cuidadosos de la heparina no fraccionada en las intervenciones terapéuticas llevándolo a un valor de TCA óptimo no mayor de 300 segundos en ATC o a 400 segundos en CRM.

Recomendaciones en pacientes con sangrado previo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Estratificación de riesgo de sangrado al ingreso.	I	A
– Implementar medidas de prevención acordes con el sitio de sangrado previo.	I	A
– Consensuar el tipo y momento de la revascularización en pacientes con sangrado previo en el SNC.	I	B
– Preferir DOACa AVK en triple esquema.	I	B
– Preferir apixabán como DOAC si hay hemorragia digestiva previa.	Ila	B
– Con sangrado digestivo previo, usar IBP durante la internación y al alta.	I	A

Trombocitopenia

La trombocitopenia en el contexto de una internación por SCA es una de las complicaciones esperadas y además un predictor de mortalidad (cercana y a largo plazo) y de complicaciones isquémicas y hemorrágicas, por lo que debe ser valorada al ingreso de un paciente y durante su hospitalización (111).

Diferentes medicaciones puede generarla como los anticoagulantes y antiplaquetarios utilizados en este contexto.

Así la trombocitopenia por heparina (HIT), si bien no es muy frecuente, es de extrema gravedad y debe ser manejada por un equipo multidisciplinario; se deben tomar 3 medidas básicas: confirmar el valor por frotis de sangre periférica (SP), solicitar interconsulta de la especialidad y discontinuar la heparina si el paciente la está recibiendo (tanto no fraccionada como de bajo peso molecular).

Los agentes de elección para reemplazar las heparinas en este contexto clínico son el fondaparinux para pacientes en estrategia conservadora y la bivalirudina con la estrategia invasiva; desafortunadamente, ambos agentes no están disponibles en nuestro medio a la fecha de la redacción de este documento.

Si bien el valor hemostático es de 20.000 plaquetas/mL (en presencia de función plaquetaria conservada), deben tomarse conductas activas si, al ingreso, un paciente tiene un valor de 100.000 plaquetas; en este caso –si el paciente va a una revascularización por catéter– debe optarse por estrategias para reducir al máximo el tiempo de exposición al DAT.

La transfusión de concentrados plaquetarios se reserva para hemorragias con riesgo vital y/o procedimiento invasivo de emergencia con alto riesgo de sangrado.

Una complicación rara pero sumamente grave del uso de clopidogrel es la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), que debe sospecharse en presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y fallo renal; la elevación de la LDH es un signo característico en ausencia de otras entidades clínicas que la justifiquen. El tratamiento de elección es la plasmaféresis y, dada la gravedad del caso, debe manejarse de manera multidisciplinaria.

Recomendaciones sobre trombocitopenia

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Al ingreso y durante el período de hospitalización, el paciente debe ser seguido con al menos un hemograma con recuento plaquetario una vez al día.	I	A
– Si el paciente al ingreso tiene un recuento plaquetario $\leq$ 100.000 plaquetas y es candidato a angioplastia, preferir estrategias para reducir el tiempo de exposición al DAT.	I	B
– El paciente con antecedente de trombocitopenia por heparina no debe exponerse nuevamente a cualquier heparina.	I	A
– Se desaconseja la transfusión de concentrados plaquetarios.	III	C

MANEJO A LARGO PLAZO

El manejo a largo plazo tras el alta hospitalaria de los pacientes con SCASST está dirigido a reducir la morbilidad y mortalidad mediante modificación del estilo de vida, educación y el tratamiento médico.

Después de un evento coronario agudo se describen niveles inadecuados de cambios del estilo de vida, con frecuencias elevadas de tabaquismo persistente, inactividad física y dieta no saludable. Además, el tratamiento médico se encuentra lejos de ser óptimo; en la Argentina el 8,5% (IC 95% 4,8 al 14,7) de los pacientes en prevención secundaria se encuentran en tratamiento con antiagregantes, hipolipemiantes y antihipertensivos (205). El 33,1% (IC 95% 25,0 al 42,4) recibían antiagregantes y el 17,7% (IC 95% 13,3 al 23,2) recibían hipolipemiantes.

El tratamiento a largo plazo debería lograr modificar favorablemente los aspectos vinculados al estilo de vida y optimizar el tratamiento farmacológico; para esto es esencial que tanto el paciente como su entorno comprendan la importancia de las medidas recomendadas y los objetivos que se espera alcanzar con el tratamiento.

Cesación tabáquica

Entre los pacientes fumadores que tuvieron un SCA, la continuación del consumo de tabaco se asocia con mayor riesgo de eventos recurrentes en el seguimiento. Un metaanálisis de estudios observacionales sugiere que el abandono del consumo de tabaco en pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria reduce el riesgo de muerte de cualquier causa (RR 0,64; IC 95% 0,58 a 0,71) y de infarto no fatal (RR 0,68; IC 95% 0,57 a 0,82) (113).

La internación por un SCA es una oportunidad para las intervenciones para dejar de fumar. Distintas estrategias antitabáquicas están disponibles. Los datos disponibles sugieren que las distintas estrategias farmacológicas no incrementan el riesgo cardiovascular.

La combinación de terapias conductuales con tratamiento farmacológico podría ser la estrategia más eficaz en el contexto de los SCA.

Modificaciones de hábitos alimentarios y actividad física

La información con respecto a otras modificaciones de hábitos y del estilo de vida en los pacientes con SCA es menos consistente. Los datos provenientes de pacientes con enfermedad coronaria sugieren que moderar el consumo de alcohol (hasta dos tragos por día en mujeres y 3 en hombres), incrementar la actividad física (al menos 30 minutos por día de actividad física moderada 5 veces por semana), incrementar el consumo de pescado (al menos 2 veces por semana) podrían reducir el riesgo de muerte. La evidencia es menos consistente con respecto a la reducción del peso corporal, del consumo de sodio, al incremento del consumo de nueces, granos enteros, legumbres, frutas y vegetales, a la disminución del consumo de grasas saturadas y de ácidos grasos trans (114).

Si bien los datos indican que el aumento de la actividad física podría asociarse a menor mortalidad en el seguimiento en pacientes con enfermedad coronaria, los programas de rehabilitación no demostraron ventajas en la sobrevida y ofrecen una mejoría moderada en términos de calidad de vida. Si bien la rehabilitación basada en centros de rehabilitación podría mejorar la adherencia al tratamiento, brindar soporte psicológico a los pacientes y, a través de estos efectos, mejorar la calidad de vida, no existen evidencias definitivas de su superioridad respecto de la actividad autoadministrada (115).

Betabloqueantes

Los datos que sugieren el beneficio de los betabloqueantes en pacientes con SCA sin elevación del ST provienen de estudios observacionales. La información proveniente de pacientes con IAM y disfunción ventricular demostró beneficios claros de estos fármacos, así como los estudios en pacientes con IC (una proporción importante de los cuales tenían cardiopatía de origen coronario). La indicación debería realizarse en pacientes hemodinámicamente estables y deberían utilizarse alguno de los agentes y dosis que demostraron efectos beneficiosos (116-118).

Hipolipemiantes

Los datos de metaanálisis de estudios aleatorizados confirman los beneficios de los regímenes de estatinas de alta intensidad (estudios realizados fundamentalmente entre pacientes con un SCA reciente), sin un nivel inferior de descenso del colesterol LDL por debajo del cual no exista más reducción del riesgo. El Documento de posición con respecto al uso apropiado de las estatinas en la Argentina contiene recomendaciones acerca del empleo de fármacos hipolipemiantes en pacientes con un evento coronario reciente y la utilización de objetivos terapéuticos de colesterol en este contexto de acuerdo con datos de estudios aleatorizados.

Brevemente, deben utilizarse estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) al ingreso e intentar mantener un colesterol LDL <70 mg/dL en el seguimiento (119).

Recientemente se publicó el estudio ODISSEY OUTCOME: casi 19.000 pacientes entre 1 y 12 meses luego de un SCA que recibían estatinas de alta intensidad en la máxima dosis tolerada y tenían un colesterol LDL <70 mg/dL fueron aleatorizados a recibir alirocumab, un anticuerpo monoclonal anti-PCSK-9, de administración subcutánea cada 2 semanas o placebo. Los asignados a alirocumab redujeron el punto final combinado de 11,1%

a 9,5% (HR = 0,85, IC 95% 0,73 a 0,98, p <0,001) en un seguimiento a 2,8 años. Aquellos con LDL >100 mg/dL tuvieron el mayor beneficio (38).

Debe resaltarse el alto costo del alirocumab que obliga a extremar otras medidas, farmacológicas y no, antes de indicar este fármaco.

Por lo tanto, si con dosis máximas de estatinas más ezetimibe (además de dieta y ejercicio), el colesterol LDL permanece en valores superiores a 100 mg/dL se recomienda considerar el agregado de alirocumab en dosis de 75 a 150 mg subcutáneos cada 2 semanas (120).

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) demostraron reducir la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular y en pacientes con infarto reciente.

Los datos en pacientes con SCA son más escasos. Respecto del uso a largo plazo en pacientes sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y con enfermedad coronaria crónica, los datos no son consistentes. En los estudios iniciales con IECA contra placebo se demostraron beneficios significativos, mientras que en estudios más contemporáneos con menor riesgo basal del grupo control y en estudios con un comparador activo, no se confirmaron tales beneficios.

En pacientes con IAM con disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca en la fase aguda o diabetes, un antagonista de la aldosterona, la eplerenona, iniciada entre los 3 y 14 días del IAM, demostró reducir la mortalidad tras un promedio de 16 meses de seguimiento. Esta información es consistente con datos de otros estudios en pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, de los cuales una proporción elevada era de origen isquémico. El uso de antagonistas de la aldosterona no demostró beneficios en pacientes no seleccionados con SCA, incluyendo un 23% con SCA sin elevación del ST (más del 90% de los cuales no tuvieron insuficiencia cardíaca) (121).

Tratamiento antihipertensivo

El Consenso Argentino de Hipertensión Arterial está focalizado en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria crónica. Superada la etapa aguda de la enfermedad, las indicaciones podrían ser similares en los pacientes dados de alta tras un síndrome coronario agudo, aunque la escasez de datos de ensayos clínicos se refleja en el nivel de recomendación con respecto a los objetivos del tratamiento (122).

Reinicio de la actividad laboral, actividad física y sexual

Las recomendaciones con respecto al reinicio de la actividad laboral tras el alta de un SCA en los pacientes que trabajaban antes del evento o el comienzo de la actividad en los que no trabajaban usualmente se basan en factores relacionados con la patología cardíaca (fracción de eyección, presencia de isquemia inducible y capacidad funcional, riesgo de arritmias con compromiso de la conciencia), la revascularización (tanto percutánea como quirúrgica) y la presencia de comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica). Sin embargo, el retorno a la actividad laboral es un problema complejo que involucra la evaluación del trabajo que el paciente realizaba o realizará, la posibilidad de cambiar las tareas de acuerdo con las capacidades actuales, y la influencia de factores psicológicos (tanto la ansiedad como la depresión son frecuentes tras un evento coronario, y pueden afectar el retorno al trabajo). Además, la satisfacción previa del paciente con su trabajo, sus necesidades económicas y la posibilidad de acceso a seguros de discapacidad podrían influir en el retorno al trabajo (123).

La información disponible sobre el peso relativo de los factores mencionados sugiere una heterogeneidad vinculada a las legislaciones de los países, el soporte de los sistemas sanitarios e influencias culturales.

Lamentablemente no es posible, con los datos localmente disponibles, establecer recomendaciones formales respecto del momento apropiado para reiniciar el trabajo en todos los pacientes. En términos generales y desde un punto de vista médico, podría ser razonable recomendar el inicio del trabajo en los pacientes cuya actividad laboral supone un esfuerzo menor que el necesario para desencadenar isquemia o en casos de ausencia de isquemia inducible, con fracción de eyección normal o deterioro leve y sin arritmias ventriculares sostenidas. De todas maneras, se necesita más investigación local sobre este tema para determinar el valor de los programas de rehabilitación, identificar criterios seguros de reincorporación laboral, desarrollar estrategias para el reinicio exitoso (en algunos casos podrían ser útiles períodos de readaptación con incremento paulatino del tiempo de permanencia en el trabajo).

De manera similar, las recomendaciones para reiniciar la conducción de vehículos deberían ser investigadas de manera más exhaustiva. La legislación vigente tiene artículos que se refieren a la aptitud para la conducción de acuerdo con la clase de licencia de conducir y que varía según la jurisdicción en la que se otorga la licencia. Se recomienda revisar la legislación local para determinar las restricciones que se podrían aplicar a cada paciente de acuerdo con sus características particulares.

Recomendaciones en prevención secundaria

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Intervención para dejar de fumar antes del alta, modificaciones del estilo de vida y hábitos dietéticos.	I	B
– Programas de rehabilitación cardiovascular.	Ila	A
– Betabloqueantes y bloqueantes del SRA en disfunción ventricular izquierda, IC o hipertensión arterial.	I	A
– Betabloqueantes pos-IAM sin disfunción ventricular.	Ila	B
– Eplerenona en IC y disfunción ventricular.	I	B
– Iniciar y sostener estatinas de alta intensidad (atorvastatina o rosuvastatina) en dosis elevadas.	I	A
– Considerar terapia combinada (ezetimibe, aliocumab) si no se alcanza la meta de LDL.	Ila	B
– Vacunación contra influenza y neumococo.	I	C

Recomendaciones frente a la necesidad de una intervención quirúrgica

Los primeros 6 meses tras el alta de un SCA constituyen un período de alto riesgo clínico para cualquier procedimiento quirúrgico. El riesgo del procedimiento depende del riesgo asociado a la intervención y al riesgo clínico, denominado riesgo clínico-quirúrgico. En este contexto, el Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca define que los pacientes dentro de los primeros 6 meses de un SCA se consideran de alto riesgo de muerte, infarto o accidente cerebrovascular en el caso de procedimientos de moderado y alto riesgo. Por otra parte, en el caso de procedimientos de bajo riesgo, se los considera como de bajo riesgo clínico-quirúrgico. (Véase este Consenso para información detallada).

Inmunizaciones

El objetivo de vacunar a pacientes de riesgo (prevención primaria) o que ya han sufrido un evento coronario agudo (prevención secundaria) es reducir las complicaciones, hospitalizaciones, muertes y secuelas ocasionadas por el virus influenza o el *Streptococcus pneumoniae* en la población argentina (124,125).

Existe evidencia que asocia las infecciones del tracto respiratorio, especialmente influenza y neumococo, al riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio.

Las personas mayores de 65 años o que presentan antecedentes coronarios tienen indicación de vacunarse en forma anual para influenza (gripe) y cumplir el siguiente esquema para el neumococo:

Población objetivo	Esquema de vacunación
Personas > de 65 años sin antecedentes clínicos de relevancia. Personas con cardiopatía crónica	1.ª dosis: VCN13. 2.ª dosis: VCN23 con un intervalo mínimo de 12 meses luego de la VCN13. 1.er refuerzo: VCN23 a mayores de 65 años (respetando intervalo mínimo de 5 años de la dosis anterior)

VCN13: vacuna conjugada de neumococo de 13 serotipos. VCN23: vacuna polisacárida contra neumococo de 23 serotipos.

TEMAS NO RESUELTOS

A pesar de lo mucho que se ha avanzado en la comprensión, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los SCASEST hay varios aspectos no resueltos que merecen comentarse:

- El tratamiento antitrombótico: la elección del antiplaquetario continúa siendo tema de debate, así como también la óptima duración de la DTAP. El pretratamiento antes del cateterismo y la combinación óptima con anticoagulantes también constituyen un tema de discusión frente a cada paciente. La búsqueda de tratamientos antitrombóticos eficaces que no aumenten el riesgo de sangrado, el manejo del sangrado, la conducta frente a intervenciones, el manejo frente a la suspensión o el cambio de fármacos ameritan mayor investigación.
- La elección de la estrategia invasiva o conservadora parece estar mucho mejor definida. Sin embargo la instrumentación de redes de derivación y traslado efectivas continúa siendo una deuda pendiente. El momento ideal de la intervención también sigue generando polémicas. Y la elección del tipo de revascularización está sometida a cambios permanentes, dada la aparición de nuevos y mejores recursos técnicos.
- El continuo de atención entre pacientes internados y su seguimiento después del alta dista de ser el ideal. No parece que sea un problema que ocupe demasiado a los expertos. Sin embargo, con internaciones cada

vez más breves, la necesidad de protocolos de seguimiento con personal idóneo de estos pacientes que siguen teniendo eventos luego del alta no parece un tema menor. Si se agrega la baja adherencia a medicamentos costosos y no libres de efectos adversos, que pueden complicar la evolución clínica, requiere mayor atención. Y las fallas en la prevención secundaria redundan en nuevos episodios de descompensación.

- El manejo de poblaciones “especiales” (comunes entre los pacientes con SCASEST): ancianos, diabéticos, con fallo renal, etc. sumado a la necesidad de cooperación con otros especialistas obliga a un manejo multidisciplinario ordenado que no siempre está disponible, además del gasto en salud que esto acarrea.
- La desactualización de los Consensos ocurre cada vez más rápidamente. Lo que se presenta en el último congreso atenta contra la vigencia de cualquier documento escrito que conlleve tiempo de elaboración. Así nos pasó al elaborar este documento y es un riesgo para considerar.

ANEXO

Manejo de la hiperglucemia en los síndromes coronarios agudos

La hiperglucemia en el contexto de un evento coronario se asocia a una peor evolución con incremento de la mortalidad. De igual forma, la hiperglucemia en contexto de un posoperatorio de cirugía cardiovascular se ha asociado a un riesgo incrementado de mediastinitis, sepsis, tiempo en asistencia respiratoria mecánica (ARM), estadía hospitalaria e incluso muerte cardiovascular.

Mucho se ha discutido si se trata simplemente de un marcador de un paciente más grave o si la presencia de hiperglucemia genera daño per se. Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la hiperglucemia en situaciones cardiovasculares agudas así como también algunos ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales han comprobado el impacto negativo de la hiperglucemia y la importancia de su manejo adecuado.

Soluciones con insulina como la solución de GIK (insulina-glucosa-potasio) no han demostrado ser eficaces en reducir complicaciones debido a que dichos algoritmos se basan en administrar altas dosis de insulina y por lo tanto de glucosa, agua y potasio (con la consiguiente sobrehidratación) con la idea de mejorar la utilización de glucosa por el miocardiocito. Sin embargo, con dichos algoritmos, los pacientes persitieron hiperglucémicos por la sobrecarga de glucosa administrada. Varios protocolos de insulino terapia que intentan controlar la glucemia y minimizar el riesgo de hipoglucemia han demostrado beneficios en pacientes que cursan tanto un cuadro de síndrome coronario agudo como el posoperatorio de cirugía cardiovascular. De acuerdo con la evidencia actual, obtener controles glucémicos entre 140-180 mg/d ha demostrado tener un adecuado riesgo-beneficio.

Recomendaciones específicas y nivel de evidencia

– Suspender medicación antidiabética no insulínica en todo paciente con DM internado.	I B
– Mantener valores de glucemia entre 140-180 mg/dL en todo paciente con diabetes previa o sin ella internado por patología cardiovascular, en especial pacientes que cursan internación por síndrome coronario agudo o en contexto del perioperatorio de cirugía cardiovascular.	I B
– Objetivos más estrictos entre 110-140 mg/dL pueden ser apropiados para pacientes seleccionados, estables, en áreas no críticas, siempre que se eviten riesgos de hipoglucemia significativa.	I C
– En pacientes en áreas críticas, inestables o sin ingesta alimentaria se sugiere utilizar insulina intravenosa en goteo con protocolos validados.	I A
– En pacientes estables con ingesta oral se sugiere utilizar simultáneamente insulina basal e insulina prandial para optimizar control glucémico.	I B
– Protocolos para manejo y prevención de hipoglucemia deben ser implementados en todas las Instituciones.	I B
– Realizar medición de HbA1c en pacientes con diabetes o hiperglucemia > 140 mg/dL durante la admisión, si no fue realizada en los 3 meses previos, debido a que permite guiar el tratamiento antidiabético al alta o sospechar nuevo diagnóstico de diabetes.	I C

1. Criterios de control glucémico en síndrome coronario agudo

1a. En Unidad de Cuidados Críticos

Se sugiere iniciar bomba de infusión de insulina intravenosa (regular o análogos rápidos) a partir de 180 mg/dL con el objetivo glucémico rango 140- 180 mg/dL para aquellos pacientes en cuidados críticos. Para ello es fundamental disponer de protocolos estandarizados del manejo de la infusión así como también de protocolos adecuados para la prevención y tratamiento de la hipoglucemia. La infusión IV se debe iniciar cuando no se alcance el objetivo glucémico y se discontinuara cuando el paciente inicie la alimentación oral.

Protocolo de infusión IV de insulina para pacientes críticos internados en Unidad de Cuidados Intensivos

- 1) Preparación: insulina o análogos de acción rápida: 100 UI en 100 mL de solución 0,9% NaCl administrados por vía IV.
- 2) Bolo inicial y tasa de infusión de insulina: iniciar la infusión si el paciente presenta valor de glucemia > 180 mg/dL. Para el cálculo dividir la glucemia inicial por 100. Dicho valor sugiere el bolo inicial IV y la tasa de infusión inicial.
- 3) Ajuste de la infusión: se adjunta algoritmo de ajuste de la infusión en tratamiento IV con insulina* (Modificado de Watts).

Glucemia	Algoritmo 1 U/h	Glucemia	Algoritmo 2 U/h	Glucemia	Algoritmo 3 U/h	Glucemia	Algoritmo 4 U/h
<110	Suspender	<110	Suspender	< 110	Suspender	<110	Suspender
110-119	0,5	110-119	1	110-119	2	110-119	3
120-149	1	120-149	1,5	120-149	3	120-149	5
150-179	1,5	150-179	2	15-179	4	15-179	7
180-209	2	180-209	3	180-209	5	180-209	9
210-239	2	210-239	4	210-239	6	210-239	12
240-269	3	240-269	5	240-269	8	240-269	16
270-299	3	270-299	6	270-299	10	270-299	20
300-329	4	300-329	7	300-329	12	300-329	24
330-359	4	330-359	8	330-359	14	330-359	28
>359	5	>360	12	>360	16	>360	32

Se continuará el rango de infusión de acuerdo con la columna de algoritmo 1 en la mayoría de los pacientes. En casos seleccionados se sugiere continuar la infusión directamente en el algoritmo 2: Pacientes que serán sometidos a cirugía de by-pass coronario, trasplante de órgano o de islotes pancreáticos, en tratamiento con glucocorticoides en altas dosis, o aquellos que previamente requerían más de 80 UI de insulina para su tratamiento.

4) Cambio de un algoritmo a otro

Si el algoritmo no logró control glucémico y las glucemias no se encuentran dentro del objetivo buscado o si la glucemia no descendió al menos 60 mg/dL dentro de la hora de realizado el ajuste, se sugiere pasar al algoritmo siguiente. Entretanto, si la glucemia es < 110 mg/dL, se sugiere descender nivel de infusión: cuando la glucemia es < 110 mg/dL.

5) Monitoreo glucémico

- Glucemia capilar una vez por hora hasta alcanzar el objetivo, luego se puede espaciar cada dos horas si se mantienen estables las glucemias y las condiciones clínicas del paciente.

6) Tratamiento de la hipoglucemia (glucemia < 60 mg/dL)

- Discontinuar la infusión de insulina y administrar glucosado hipertónico (dextrosa 50%) intravenoso: glucemia plasmática 40-60 mg/dL: 12,5 gramos. Glucemia plasmática < 40 mg/dL: 25 gramos.
- Rechequear la glucemia plasmática cada 15-30 minutos y repetir la infusión de dextrosa IV si se mantiene baja. Reinstaurar el goteo de insulina cuando la glucemia es > 80 mg/dL en dos oportunidades. Se reinicia con un algoritmo inferior al que debió suspenderse.

1b. En Cuidados Intermedios y/o Piso (paciente que inicia alimentación oral)

Si el paciente se encontraba bajo infusión de insulina en goteo continuo, se deben calcular los requerimientos de las últimas 6 horas para estimar la dosis de insulina total diaria (DTD).

Un algoritmo propuesto es multiplicar por 4 el requerimiento de insulina en bomba de las últimas 6 horas para obtener la DTD. El 50% de esta dosis de insulina se distribuirá en dos o tres dosis de insulina NPH o en una dosis de insulina análogos lentos como insulina glargina, la cual se administrará 2 horas antes de la suspensión del goteo de insulina. El 40% restante se puede distribuir como insulinas rápidas preprandiales si el paciente tiene una ingesta oral adecuada y completa. Ante dudas en la ingestión pueden indicarse insulinas rápidas según tabla de correcciones (siempre asociado a las insulinas basales).

1b. Al egreso

1b1 Paciente con diagnóstico hecho en internación: se evaluará el inicio del tratamiento de acuerdo con algoritmos de manejo de hiperglucemia del paciente con DM y eventos cardiovasculares sugiriéndose la utilización temprana de iSGLT-2 o arGLP-1 con beneficio cardiovascular.

1b2 Paciente con diagnóstico de diabetes previo al cuadro coronario: se individualizará si continúa con insulino-terapia o reinicia tratamientos antihiper-glucemiantes previos. Considerar agregar o reemplazar alguno de los fármacos por aquellos con beneficios cardiovasculares como iSGLT-2 o arGLP-1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro Estrada JL, Constantin I, Gonzalez N, Bazzino O, Charasck A, Duronto E et al. 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. Rev Argent Cardiol. 2014;81(1):2248-61.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. 4th Universal Definition of MI. J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-64.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
4. Caccavo A, Álvarez A, Bello F, Ferrari A, Carrique A, Lasdica S, et al. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de 11 años en una comunidad de la provincia de Buenos Aires. Rev Argent Cardiol. 2007;75(3):185-8.
5. Ferrante D, Tajer C. ¿Cuántos infartos hay en la Argentina? Rev Argent Cardiol. 2007;
6. Gagliardi JA, De Abreu M, Mariani J, Silberstein MA, De Sagastizábal DM, Salzberg S, et al. Chief complaints, procedures, outcomes and discharge treatment plan of 54,000 patients admitted to cardiovascular care units in Argentina after six years of the Epi-Cardio Registry. Rev Argent Cardiol. 2012;80(6):446-54.
7. Trivi M, Lakowsky A, Zeballos C, Duronto E, Márquez LL, Rapallo C, et al. Prospective registry of antithrombotic therapy in acute coronary syndromes (EPICOR). Rev Argent Cardiol. 2019;87(1):1-8.
8. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, Fonarow GC, Gokak S, Grady KL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. Vol. 70, Journal of the American College of Cardiology. 2017. 2048-2090 p.
9. Pérez GE, Costabel JP, González N, Zaidel E, Altamirano M, Schiavone M, et al. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Registro CONAREC XVII. Rev Argent Cardiol. 2013;81(5).
10. Aurelio MJG, Arazi HC, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H, et al. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (síndromes coronarios agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol. 2014;82(4):259-67.
11. Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: A diagnostic meta-analysis. Vol. 58, British Journal of General Practice. 2008. p. 105-11.
12. Duronto E, Navarro Estrada JL, Bengier J, Constantin I. Consenso para el Manejo de Pacientes con Dolor Precordial. Rev Argentina Cardiol. 2016;84(4):378-401.
13. Alberto E, Mtsac S, Mtsac ED, Bucay DC, Giunta G, Agudos SC, et al. Área de Consensos y Normas 2011 Sociedad Argentina de Cardiología Consejo de Emergencias Cardiovasculares - Consenso " NORMAS PARA TRASLADO DE PACIENTES CON. 2011;(1):7-10.
14. Morris NP, Body R. The de Winter ECG pattern: Morphology and accuracy for diagnosing acute coronary occlusion: Systematic review. Vol. 24, European Journal of Emergency Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 236-42.
15. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 22;70(8):996-1012.
16. Costabel JP, Conde D, Lambardi F, Barboza AC, Cobo AL, Aragón M, et al. Evaluación de un nuevo algoritmo diagnóstico para el síndrome coronario agudo con determinación de troponina T de alta sensibilidad. Rev Argent Cardiol. 2014;82(4):298-303.
17. Costabel JP, Campos R, Ariznavarreta P, Lambardi F, Arbucci R, Cortes M, et al. Resultados de los primeros pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo evaluados con el algoritmo de 1 hora propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología. Rev Argent Cardiol. 2019;87(3):197-202.
18. SPITTELL PC, SPITTELL JA, JOYCE JW, TAJIK AJ, EDWARDS WD, SCHAFF H V, et al. Clinical Features and Differential Diagnosis of Aortic Dissection: Experience With 236 Cases (1980 Through 1990). Mayo Clin Proc. 1993;68(7):642-51.
19. Farzad A, Schussler JM. Acute Myopericardial Syndromes. Cardiol Clin. 2018 Feb;36(1):103-14.
20. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:656-61.
21. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2001 Feb;141(2):190-9.
22. Sakamoto JT, Liu N, Koh ZX, Fung NXJ, Heldeweg MLA, Ng JCJ, et al. Comparing HEART, TIMI, and GRACE scores for prediction of 30-day major adverse cardiac events in high acuity chest pain patients in the emergency department. Int J Cardiol. 2016 Oct 15;221:759-64.
23. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, DeYoung JP, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. Am Heart J. 2009 Sep;158(3):392-9.
24. Burgos L, Garmendia C, Giordanino E, Godoy Armando C, Cigalini I, García Zamora S, et al. Validación y comparación de dos modelos de estratificación de riesgo en infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Rev Argent Cardiol. 2019;87(2):118-24.
25. Tajer CD, Lowenstein J, Thierer J. Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. 2017;85.
26. Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC, Lorente-Tordera V, Salazar-Mendiguchía J, Sánchez-Prieto R, et al. CRUSADE bleed-

ing risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res.* 2013;132(6):652-8.

27. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017 Mar 11;389(10073):1025-34.

28. Ueda P, Jernberg T, James S, Alfredsson J, Erlinge D, Omerovic E, et al. External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 4;72(10):1069-78.

29. Andó G, Costa F. Bleeding risk stratification in acute coronary syndromes. Is it still valid in the era of the radial approach? *Postępy w Kardiologii interwencyjnej = Adv Interv Cardiol.* 2015;11(3):170-3.

30. Bento D, Marques N, Azevedo P, Guedes J, Bispo J, Silva D, et al. CRUSADE: Is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome? *Rev Port Cardiol.* 2018 Nov 1;37(11):889-97.

31. Simonsson M, Winell H, Olsson H, Szummer K, Alfredsson J, Hall M, et al. Development and Validation of a Novel Risk Score for In-Hospital Major Bleeding in Acute Myocardial Infarction:—The SWEDEHEART Score. *J Am Heart Assoc.* 2019 Mar 5;8(5).

32. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 15;107(8):1136-43.

33. Guerrero C, Ariza-Solé A, Formiga F, Martínez-Sellés M, Vidán MT, Aboal J. Applicability of the PRECISE-DAPT score in elderly patients with myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(12):713-7.

34. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1240-9.

35. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. [Summary for patients in *Curr Cardiol Rep.* 2002 Nov;4(6):485; PMID: 12379168]. *JAMA.* 2001;285(13):1711-8.

36. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in Recurrent Cardiovascular Events With Intensive Lipid-Lowering Statin Therapy Compared With Moderate Lipid-Lowering Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. From the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2358-62.

37. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.

38. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-107.

39. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

40. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KAA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):930-42.

41. 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 Aug 16;345(7):494-502.

42. 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 (London, England).* 2009 Feb 28;373(9665):723-31.

43. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1297-309.

44. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):999-1010.

45. 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 Sep 10;361(11):1045-57.

46. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. PLATO: CABG. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 8;57(6):672-84.

47. 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(9711):283-93.

48. 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 Jun 25;342(7812).

49. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018 Sep 15;392(10151):940-9.

50. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019 Sep 1;NEJMoa1908973.

51. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencbichler 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(9906):1714-22.

52. Angerås O, Hasvold P, Thuresson M, Deleskog A, ÖBraun O. Treatment pattern of contemporary dual antiplatelet therapies after acute coronary syndrome: a Swedish nationwide population-based cohort study. *Scand Cardiovasc J.* 2016 Mar 3;50(2):99-107.

53. Généreux P, Rutledge DR, Palmerini T, Caixeta A, Kedhi E, Hermiller JB, et al. Stent Thrombosis and Dual Antiplatelet Therapy Interruption with Everolimus-Eluting Stents: Insights from the Xience v Coronary Stent System Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 May 20;8(5).

54. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Oct 10;201:179-81.

55. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pretreatment with antiplatelet drugs in invasively managed patients with coronary artery disease in the contemporary era: review of the evidence and practice guidelines. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Mar;8(3):e002301.

56. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005158.
57. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD005158.
58. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):939-43.
59. 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 Sep 10;361(11):1045-57.
60. Badri M, Abdelbaky A, Li S, Chiswell K, Wang TY. Percatheterization Use of P2Y12 Inhibitors in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Early Cardiac Catheterization and In-Hospital Coronary Artery Bypass Grafting: Insights From the National Cardiovascular Data Registry®. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 22;6(9).
61. Alexopoulos D, Varlamos C, Mpahara A, Lianos I. P2Y12 Inhibitors for the treatment of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: current understanding and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 Oct 4;14779072.2019.1675513.
62. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, et al. Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy after Everolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jan 25;9(2):138-47.
63. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: Conceptual evolution based on emerging evidence. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 353-64.
64. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. dapt nejm 2014 clopidogrel & prasugrel - eventuel langer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66.
65. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800.
66. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-75.
67. 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 Apr 4;368(14):1303-13.
68. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, Al. E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. A meta-analysis of all randomised clinical trials that enrolled over 1000 patients. *Lancet*. 2002;359(9323):2120.
69. 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 Jun;355(9219):1936-42.
70. 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 Nov 23;355(21):2203-16.
71. 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 Apr 6;354(14):1464-76.
72. Gibson CM, Mehra R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016 Dec 22;375(25):2423-34.
73. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1513-24.
74. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehra R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-24.
75. Siegal DM. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and... [Circulation. 2012] - Clipboard - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
76. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Michael Gibson C, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1131-41.
77. Pollack C V, Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal -full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-41.
78. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-Term Outcome of a Routine Versus Selective Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 1;55(22):2435-45.
79. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, de Winter RJ. 5-Year Clinical Outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) Trial. A Randomized Comparison of an Early Invasive Versus Selective Invasive Management in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):858-64.
80. 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 May 21;360(21):2165-75.
81. 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. *J Am Med Assoc*. 2003 Sep 25;290(12):1593-9.
82. Lemkes JS, Janssens GN, Van Der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 11;380(15):1397-407.
83. Parikh S V, 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 Mar;3(4):419-27.
84. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. CULPRIT-SHOCK. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2419-32.
85. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 1;120(3):380-6.
86. Camporroto M, Espinoza JC, Costabel JP, Vrancic M, Piccinini F, Camou J, et al. Riesgo inmediato y alejado de la cirugía de revascularización miocárdica en el síndrome coronario agudo. *Rev Argent Cardiol*. 2014;82(6):462-7.

87. 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(1):44-7.
88. Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasami M, Beska B, et al. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: An analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol*. 2018;
89. Faustino A, Mota P, Silva J. Síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento-ST nos octogenários: aplicabilidade dos scores GRACE e CRUSADE. *Rev Port Cardiol*. 2014 Oct 1;33(10):617-27.
90. Alegre O, Formiga F, López-Palop R, Marín F, Vidán MT, Martínez-Sellés M, et al. An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr 1;19(4):296-303.
91. Batty J, Qiu W, Gu S, Sinclair H, Veerasamy M, Beska B, et al. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: An analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 1;274:45-51.
92. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, Van Zanten SV, Van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2465-73.
93. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Dzavik V, Worthley M, Niemelä K, et al. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: Insights from the RIVAL trial. *Am Heart J*. 2015;170(5):880-6.
94. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. PLATO: elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep 1;5(5):680-8.
95. Riesmeyer JS, Salazar DE, Weerakkody GJ, Ni L, Wrishko RE, Ernest CS, et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in the TRITON-TIMI 38 substudy. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;52(6):789-97.
96. Wijesundera HC, Sidhu MS, Bennell MC, Qiu F, Ko DT, Knudtson ML, et al. Predictors of initial revascularization versus medical therapy alone in patients with Non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome undergoing an invasive strategy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Jul 1;9(7).
97. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mansoor H, Wen X, Mojadidi MK, Bavry AA, et al. Early Invasive Strategy and In-Hospital Survival Among Diabetics With Non-St-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Contemporary National Insight. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 1;6(3).
98. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: Insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation*. 2013 Aug 20;128(8):823-33.
99. Valgimigli M, Patialiakis A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 3;65(8):805-15.
100. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Bufon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015 Apr 16;350.
101. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A, et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1998;338(1):8-14.
102. Araújo C, Laszczynska O, Viana M, Melão F, Henriques A, Borges A, et al. Sex differences in presenting symptoms of acute coronary syndrome: The EPIHeart cohort study. *BMJ Open*. 2018 Feb 1;8(2).
103. Radovanovic D, Nallamothu B k., Seifert B, Bertel O, Eberli F, Urban P, et al. Temporal trends in treatment of ST-elevation myocardial infarction among men and women in Switzerland between 1997 and 2011. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(3):183-91.
104. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: Experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res*. 1997 Apr;34(1):248-53.
105. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. Vol. 17, Eur.Heart J. p. 1337-44.
106. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
107. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation*. 2008 Nov 14;118(16):1626-36.
108. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. Vol. 125, *Circulation*. 2012. p. 2649-61.
109. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary. *Contin Med Educ*. 2010 Sep 14;122(11):1056-67.
110. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):2042-9.
111. Oikonomou EK, Repanas TI, Papanastasiou C, Kokkinidis DG, Miligkos M, Feher A, et al. The effect of in-hospital acquired thrombocytopenia on the outcome of patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016 Nov 1;147:64-71.
112. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy with Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 2221-30.
113. Chehab OM, Dakik HA. Interventions for smoking cessation in patients admitted with Acute Coronary Syndrome: A review. *Postgrad Med J*. 2018 Feb 1;94(1108):116-20.
114. Powell R, McGregor G, Ennis S, Kimani PK, Underwood M. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-Analysis to re-examine the evidence. Vol. 8, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group; 2018.
115. Francis T, Kabboul N, Rac V, Mitsakakis N, Pechlivanoglou P, Bielecki J, et al. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Health-Related Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. Vol. 35, *Canadian Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 352-64.
116. Kennedy HL. Beta-blocker Therapy in Acute Coronary Syndromes: a Time-Trend Interpretation of Evolving Clinical Benefits: Editorial to: "The Use of Oral Beta-Blockers and Clinical Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: a Long-Term Follow-up Study" by J.C. Nicolau et al. Vol. 32, *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Springer New York LLC; 2018. p. 409-11.
117. Nicolau JC, Furtado RHM, Baracioli LM, Lara LM, Dalçãoquio TF, Scanavini Junior MA, et al. The Use of Oral Beta-Blockers and Clinical Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: a Long-Term Follow-Up Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Oct 1;32(5):435-42.

118. Allen JE, Knight S, McCubrey RO, Bair T, Muhlestein JB, Goldberger JJ, et al. β -blocker dosage and outcomes after acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2017 Feb 1;184:26-36.
119. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018 Sep 1;3(9):823-8.
120. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
121. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20).
122. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial: SAC;FAC; SAHA; Consenso de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol*. 2018;86(1115):1-80.
123. Reibis R, Salzwedel A, Abreu A, Corra U, Davos C, Doehner W, et al. The importance of return to work: How to achieve optimal reintegration in ACS patients. Vol. 26, *European Journal of Preventive Cardiology*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 1358-69.
124. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2017 Feb 1;6(1):34-59.
125. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):345-53.