

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Christian W. Hamm (Moderador) (Alemania)*, Jean-Pierre Bassand (Co-Moderador)*, (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Jeroen Bax (Países Bajos), Eric Boersma (Países Bajos), Hector Bueno (España), Pio Caso (Italia), Dariusz Dudek (Polonia), Stephan Gielen (Alemania), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (Estados Unidos), Mark C. Petrie (Reino Unido), Frank Sonntag (Alemania), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (Reino Unido), William Wijns (Bélgica) y Doron Zahger (Israel)

Comité de la ESC para la Práctica de las Guías (CPG): Jeroen J. Bax (Moderador) (Países Bajos), Angelo Auricchio (Suiza), Helmut Baumgartner (Alemania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Bajos), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (Francia), Don Poldermans (Países Bajos), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Željko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Francia) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del Documento: Stephan Windecker (Coordinador de la Revisión del CPG) (Suiza), Stephan Achenbach (Alemania), Lina Badimon (España), Michel Bertrand (Francia), Hans Erik Bøtker (Dinamarca), Jean-Philippe Collet (Francia), Filippo Crea (Italia), Nicolas Danchin (Francia), Erling Falk (Dinamarca), John Goudevenos (Grecia), Dietrich Gulba (Alemania), Rainer Hambrecht (Alemania), Joerg Herrmann (Estados Unidos), Adnan Kastrati (Alemania), Keld Kjeldsen (Dinamarca), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Julinda Mehilli (Alemania), Béla Merkely (Hungría), Gilles Montalescot (Francia), Franz-Josef Neumann (Alemania), Ludwig Neyses (Reino Unido), Joep Perk (Suecia), Marco Roffi (Suiza), Francesco Romeo (Italia), Mikhail Ruda (Rusia), Eva Swahn (Suecia), Marco Valgimigli (Italia), Christiaan JM Vrints (Bélgica) y Petr Widimsky (República Checa)

*Autores para correspondencia: Kerckhoff Heart and Thorax Center, Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, Alemania.

Correo electrónico: c.hamm@kerckhoff-klinik.de (C.W. Hamm).

Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot, Boulevard Fleming, 25000 Besançon, Francia.

Correo electrónico: jpbassan@univ-fcomte.fr (J.-P. Bassand).

°Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Asociación para la Insuficiencia Cardíaca.

Grupos de Trabajo: Farmacología Cardiovascular y Tratamiento Farmacológico, Hipertensión y Corazón, Trombosis.

Consejos: Práctica Cardiológica, Cuidados Cardiovasculares Primarios, Imagen Cardiovascular.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) ha sido publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editora de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para estas cuestiones.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y ha sido elaborada tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. Se espera que los profesionales de la salud la tengan en consideración a la hora de tomar decisiones clínicas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Las declaraciones de los autores y revisores se encuentran disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

©2011 The European Society of Cardiology & European Atherosclerosis Association. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones contactar con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo • Angioplastia • Ácido acetilsalicílico • Bivalirudina • Cirugía de revascularización aortocoronaria • Unidad de dolor torácico • Clopidogrel • Diabetes • Enoxaparina • Sociedad Europea de Cardiología • Fondaparinux • Guías de Práctica Clínica • Heparina • Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST • Prasugrel • Stent • Ticagrelor • Troponina • Angina inestable

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas y acrónimos.....	2	7. Estrategia de manejo	38
1. Preámbulo	3	8. Agradecimientos.....	42
2. Introducción	4	9. Bibliografía	43
2.1. Epidemiología e historia natural	5		
2.2. Fisiopatología.....	5		
3. Diagnóstico	5		
3.1. Presentación clínica	6		
3.2. Herramientas diagnósticas	6		
3.2.1. Exploración física	6		
3.2.2. Electrocardiograma.....	6		
3.2.3. Biomarcadores	6		
3.2.4. Imagen	7		
3.3. Diagnóstico diferencial	8		
4. Evaluación pronóstica	9		
4.1. Evaluación clínica del riesgo	9		
4.2. Indicadores electrocardiográficos	9		
4.3. Biomarcadores	9		
4.4. Clasificaciones del riesgo	10		
4.5. Riesgo a largo plazo	11		
5. Tratamiento	12		
5.1. Fármacos antiisquémicos	12		
5.2. Fármacos antiplaquetarios	13		
5.2.1. Ácido acetilsalicílico	14		
5.2.2. Inhibidores del receptor P2Y ₁₂	14		
5.2.2.1. Clopidogrel	14		
5.2.2.2. Prasugrel	16		
5.2.2.3. Ticagrelor	17		
5.2.2.4. Interrupción transitoria de los inhibidores de P2Y ₁₂ para cirugía	18		
5.2.2.5. Interrupción del tratamiento antiplaquetario doble crónico	19		
5.2.3. Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa ..	19		
5.3. Anticoagulantes	21		
5.3.1. Inhibidores indirectos de la cascada de coagulación	22		
5.3.1.1. Fondaparinux	22		
5.3.1.2. Heparinas de bajo peso molecular	23		
5.3.1.3. Heparina no fraccionada	24		
5.3.2. Inhibidores directos de la trombina (bivalirudina)	25		
5.3.3. Anticoagulantes en fase de investigación clínica	25		
5.3.4. Combinación de anticoagulación y tratamiento antiplaquetario	26		
5.4. Revascularización coronaria	26		
5.4.1. Enfoque invasivo frente a enfoque conservador	27		
5.4.2. Momento óptimo para realizar la angiografía y la intervención	27		
5.4.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización aortocoronaria	28		
5.4.4. Cirugía de revascularización aortocoronaria	28		
5.4.5. Técnica de intervención coronaria percutánea	29		
5.5. Poblaciones y condiciones especiales	29		
5.5.1. Ancianos	29		
5.5.2. Aspectos relacionados con el sexo	30		
5.5.3. Diabetes mellitus	31		
5.5.4. Enfermedad renal crónica	32		
5.5.5. Disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.....	33		
5.5.6. Pesos corporales extremos	33		
5.5.7. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva	34		
5.5.8. Anemia	34		
5.5.9. Hemorragia y transfusión	35		
5.5.10. Trombocitopenia	36		
5.6. Manejo a largo plazo	37		
6. Medidas de actuación	38		

Abreviaturas y acrónimos

ABOARD: *angioplasty to blunt the rise of troponin in acute coronary syndromes randomized for an immediate or delayed intervention*

ACC: American College of Cardiology

ACr: aclaramiento de creatinina

ACUITY: *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*

AHA: American Heart Association

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

APPRAISE: *Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events*

ARC: Academic Research Consortium

ATLAS: *anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to aspirin with or without thienopyridine therapy in subjects with acute coronary syndrome*

BARI-2D: *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*

BNP: péptido natriurético de tipo B

BRA: bloqueador del receptor de angiotensina

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria

CK: creatinincinasa

CK-MB: fracción MB de la creatinincinasa

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

COMMIT: *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*

COX: ciclooxigenasa

CPG: Comité para las Guías de Práctica Clínica

CRUSADE: *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*

CURE: *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*

CURRENT: *Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events*

CYP: citocromo P450

DAVIT: *Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial*

DIGAMI: *Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*

EARLY-ACS: *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome*

ECG: electrocardiograma

ELISA: *Early or Late Intervention in unStable Angina*

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

Factor Xa: factor X activado

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FRISC: *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*

GP IIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa

GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HINT: *Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial*

HNF: heparina no fraccionada

HORIZONS: *Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction*

HR: hazard ratio

i.v.: intravenoso

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

IC: intervalo de confianza

ICP: intervención coronaria percutánea

ICTUS: *Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes*

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

INR: cociente normalizado internacional

INTERACT: *Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment*

ISAR-COOL: *Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off*

ISARREACT: *Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen- Rapid Early Action for Coronary Treatment*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MERLIN: *Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes*

MINAP: *Myocardial Infarction National Audit Project*

NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio

NT-proBNP: fragmento N-terminal prohormonal del péptido natriurético de tipo B

OASIS: *Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes*

OPTIMA: *Optimal Timing of PCI in Unstable Angina*

OR: odds ratio

PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad

PENTUA: *Pentasaccharide in Unstable Angina*

PLATO: *PLATelet inhibition and patient Outcomes*

PURSUIT: *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*

RE-DEEM: *Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel*

REPLACE-2: *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events*

RIKS-HIA: *Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions*

RITA: *Research Group in Instability in Coronary Artery Disease trial*

RM: resonancia magnética

RR: riesgo relativo

RRR: reducción relativa del riesgo

SCA: síndromes coronarios agudos

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SYNERGY: *Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial*

SYNTAX: *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*

TACTICS: *Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy*

TARGET: *Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial*

TC: tomografía computarizada

TFGc: tasa de filtración glomerular calculada

TIMACS: *Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes*

TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

TRITON: *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction*

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado

1. PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar toda la evidencia relevante sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una determinada enfermedad, teniendo en cuenta no solo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC no sustituyen a los libros de texto, son un complemento de estos y cubren los temas curriculares de la ESC. Las GPC y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades y organizaciones han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de forma que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC se pueden encontrar en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados por la ESC realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre diagnóstico, manejo y/o prevención de una entidad concreta según las normas establecidas por el comité de la ESC para la elaboración de GPC. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los miembros del Grupo de Trabajo han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas han sido archivadas y se pueden encontrar en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité y expertos externos revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual es aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por el Comité para su publicación en el *European Heart Journal*.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educacionales y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphone*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los pro-

Tabla 1

Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

gramas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica.

Las GPC deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario; no obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarlo el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares actualmente son la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que también lo sean en los países en vías de desarrollo en el año 2020¹. Entre ellas la enfermedad arterial coronaria es la manifestación más prevalente, y se asocia a alta morbilidad y mortalidad. Las presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica incluyen la isquemia silente, la angina de pecho estable, la angina inestable, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita. Los pacientes con dolor torácico son una proporción muy importante de todas las hospitalizaciones médicas agudas en Europa. La identificación de los pacientes que tienen síndrome coronario agudo (SCA) dentro de la gran proporción de pacientes con sospecha de dolor cardíaco supone un reto diagnóstico, sobre todo en los casos en que no hay síntomas claros o hallazgos electrocardiográficos. A pesar de los tratamientos modernos, las tasas de muerte, infarto de miocardio y readmisiones de los pacientes con SCA siguen siendo altas.

Está bien establecido que los pacientes con SCA en sus diferentes presentaciones clínicas comparten un sustrato fisiopatológico común. Las observaciones patológicas, angioscópicas y biológicas han demostrado que la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, con los distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal

que dan lugar a una hipoperfusión miocárdica, son el mecanismo fisiopatológico básico de la mayoría de los SCA.

Como se trata de un estado de la enfermedad aterotrombótica que pone en riesgo la vida del paciente, se han desarrollado criterios para la estratificación del riesgo que permitan al clínico tomar las decisiones oportunas sobre el manejo farmacológico y sobre las estrategias de revascularización miocárdica de manera individualizada para cada paciente. El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico, pero la clasificación de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG). Se puede encontrar dos categorías de pacientes:

1. *Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST.* Esto se denomina SCA con elevación del ST (SCACEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirán, en último término, un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo terapéutico es realizar una reperfusión rápida, completa y persistente mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.

2. *Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST.* Estos pacientes suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCA sin elevación del ST (SCA-SEST) se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de las troponinas, en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable (fig. 1). En algunos pacientes, se excluirá una cardiopatía isquémica como causa de los síntomas.

El manejo de los pacientes con IAMCEST se describe en la Guía de Práctica Clínica de la ESC sobre el manejo de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST². El presente documento aborda el manejo de los pacientes con sospecha de SCACEST y reemplaza el documento publicado por primera vez en el año 2000 y actualizado en 2002 y 2007³. Incluye toda la evidencia científica publicada en forma de artículos que han sido sometidos a revisión por pares en una revista científica antes de mayo del 2011.

El nivel de recomendación de clase A de este documento se basa fundamentalmente en estudios aleatorizados, a doble ciego y de tamaño adecuado que utilicen tratamientos actuales y variables de estudio no sometidas al sesgo del observador, tales como infarto de miocardio o muerte. Se ha considerado que estos estudios representan el mayor peso de la evidencia. Se considera que los estudios aleatorizados que no son a doble ciego o los estudios que han utilizado variables menos potentes (como la isquemia refractaria o la necesidad

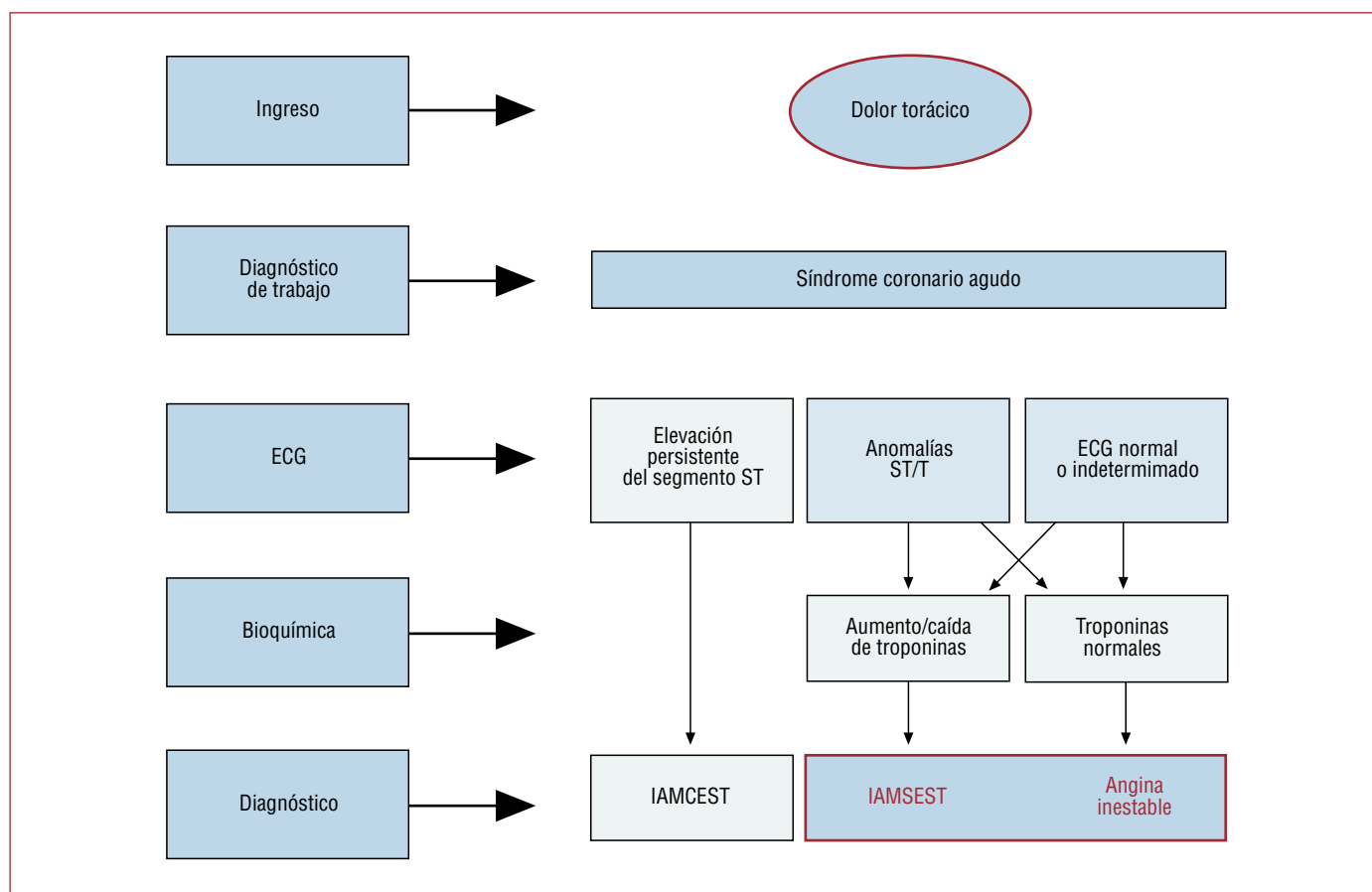


Figura 1. El espectro de los síndromes coronarios agudos. ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

de revascularización) proporcionan evidencia de menor peso. Cuando solo se ha contado con datos procedentes de estudios más pequeños, se han utilizado metaanálisis. Sin embargo, incluso los estudios clínicos más grandes y controlados no cubren todos los aspectos que se puede observar en la vida real. Por lo tanto, algunas recomendaciones proceden del análisis de subgrupos de estudios más grandes, a falta de estudios independientes con suficiente poder estadístico.

2.1. Epidemiología e historia natural

Los datos de los registros coinciden en demostrar que el SCASEST es más frecuente que el SCACEST⁴. La incidencia anual es de ~3/1.000 habitantes, pero varía entre países⁵. La mortalidad hospitalaria es más elevada en pacientes con IAMCEST que entre los SCASEST (el 7 frente a un 3-5%, respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad son muy similares en las dos condiciones (el 12 y el 13%)^{4,6,7}. El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la tasa de muerte es 2 veces superior a los 4 años entre los pacientes con SCASEST que en los que tienen SCACEST⁸. Esta diferencia en la evolución a medio y largo plazo puede deberse a diferencias en los perfiles de los pacientes, ya que los pacientes con SCASEST tienden a ser de más edad, con más comorbilidades, especialmente diabetes mellitus e insuficiencia renal.

De las observaciones epidemiológicas se ha aprendido que las estrategias terapéuticas para el SCASEST no solo deben dirigirse a la fase aguda, sino también al manejo a más largo plazo con la misma intensidad. En las guías previas se presentaron datos adicionales sobre la epidemiología y la historia natural del SCASEST³, y también en el libro de texto de la ESC sobre Medicina Cardiovascular⁹.

2.2. Fisiopatología

El SCA es una manifestación de la aterosclerosis que pone en riesgo la vida. Normalmente se precipita por una trombosis aguda inducida por rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, lo que causa una reducción brusca y crítica del flujo sanguíneo. En el complejo proceso de rotura de una placa, la inflamación ha resultado ser un elemento fisiopatológico clave. En casos raros, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones de un cateterismo cardiaco. Hay que comprender el significado de los principales conceptos fisiopatológicos, como placa vulnerable, trombosis coronaria, paciente vulnerable, disfunción endotelial, aterotrombosis acelerada, mecanismos secundarios del SCASEST y daño miocárdico, para hacer un uso correcto de las estrategias terapéuticas disponibles. Las lesiones predictoras de SCA suelen ser leves desde el punto de vista angiográfico, y se caracterizan por una cápsula fina de fibroateroma, una gran carga de placa, un área luminal pequeña o combinaciones de estas características¹⁰. Estas características se describen más detalladamente en las guías previas³ y en el libro de texto de la ESC sobre Medicina Cardiovascular⁹.

3. DIAGNÓSTICO

El síntoma más importante del SCA es el dolor torácico. El trabajo diagnóstico del SCASEST es de exclusión y se basa en el ECG, es decir, en la ausencia de elevación persistente del segmento ST. Los biomarcadores (troponinas) sirven para ayudar a distinguir el IAMSEST de la

angina inestable. Las distintas modalidades de imagen se usan para descartar o confirmar diagnósticos diferenciales. El diagnóstico y la estratificación del riesgo están estrechamente ligados (véase la sección 4).

3.1. Presentación clínica

La presentación clínica de los SCASEST incluye una gran variedad de síntomas. Tradicionalmente se han distinguido varias presentaciones clínicas:

- Dolor anginoso prolongado (> 20 min) en reposo.
- Angina de nueva aparición (*de novo*) (clase II o III de la Clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense¹¹).
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (angina *in crescendo*) según la Sociedad Cardiovascular Canadiense.
- Angina post-IAM.

El dolor prolongado se observa en el 80% de los pacientes, mientras que la angina *de novo* o acelerada se observa solo en el 20% de los casos¹².

La presentación clínica típica de los SCASEST es la presión retroesternal o pesadez («angina») que irradia hacia el brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula, y que puede ser intermitente (normalmente dura varios minutos) o persistente. Este tipo de dolencia puede ir acompañada de otros síntomas como diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea y síncope. No obstante, son frecuentes las presentaciones atípicas¹³, como dolor epigástrico, indigestión, dolor torácico punzante, dolor torácico con características pleuríticas o disnea creciente. Los síntomas atípicos se observan más frecuentemente en los pacientes de más edad (> 75 años), en mujeres y en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o demencia^{13,14}. La ausencia de dolor torácico puede conducir a subestimar la enfermedad y a un tratamiento insuficiente¹⁵. Los retos diagnósticos y terapéuticos se presentan sobre todo cuando el ECG es normal o casi normal o, por el contrario, cuando el ECG es anormal en condiciones basales debido a la existencia de enfermedades subyacentes, como defectos de conducción intraventriculares o hipertrofia ventricular izquierda¹⁶.

Algunas características relacionadas con los síntomas pueden apuntar al diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y guiar el manejo del paciente. La exacerbación de los síntomas por el ejercicio físico o su alivio en reposo o después de la administración de nitratos confirma el diagnóstico de isquemia. Es importante identificar las circunstancias clínicas que pueden exacerbar o precipitar la aparición de SCASEST, como anemia, infección, inflamación, fiebre o trastornos metabólicos o endocrinos (sobre todo tiroideos).

Cuando nos encontramos ante un paciente sintomático, hay varias características clínicas que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y, por lo tanto, de SCASEST. Estas incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, una historia familiar positiva y la existencia de aterosclerosis conocida en territorios no coronarios, como en el caso de la enfermedad periférica o la enfermedad arterial carotídea. La presencia de factores de riesgo, en especial diabetes mellitus e insuficiencia renal, así como manifestaciones previas de enfermedad arterial coronaria (p. ej., infarto de miocardio previo, intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de revascularización aortocoronaria [CABG]), también aumenta la probabilidad de SCASEST.

3.2. Herramientas diagnósticas

3.2.1. Exploración física

La evaluación física suele ser normal. La presencia de signos de insuficiencia cardiaca o inestabilidad hemodinámica deben instar al

cardiólogo a acelerar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Un objetivo importante de la evaluación física es excluir las causas no cardíacas del dolor torácico y los trastornos cardíacos no isquémicos (p. ej., embolia pulmonar, disección aórtica, pericarditis, valvulopatía) o causas potenciales extracardíacas, como las enfermedades pulmonares agudas (p. ej., neumotórax, neumonía, efusión pleural). En este sentido, las diferencias en la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores o la existencia de pulso irregular, ruidos cardíacos, roce, dolor a la palpación y masas abdominales son hallazgos físicos que pueden indicar un diagnóstico distinto del SCASEST. Otros hallazgos físicos como palidez, sudoración profusa o temblor deben orientar hacia condiciones precipitantes, como anemia o tirotoxicosis.

3.2.2. Electrocardiograma

El ECG de 12 derivaciones en reposo es la principal herramienta diagnóstica para la evaluación de los pacientes con sospecha de SCASEST. Se debe realizar en los primeros 10 min tras el primer contacto médico (ya sea durante la llegada del paciente a urgencias o durante el primer contacto prehospitalario con los servicios médicos de urgencias) y debe ser interpretado inmediatamente por un médico cualificado¹⁷. Las anomalías del ECG características del SCASEST son la depresión del segmento ST o la elevación transitoria y cambios en la onda T^{6,18}. La presencia de elevación persistente del segmento ST (> 20 min) apunta a un IAMCEST, que requiere un tratamiento diferente². Si el registro del ECG inicial es normal o no concluyente, se debe obtener registros adicionales cuando el paciente sufra síntomas y compararlos con los registros obtenidos en la fase asintomática¹⁸. Puede tener valor la comparación con un ECG previo cuando esté disponible, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos concomitantes, como hipertrofia ventricular izquierda o infarto de miocardio previo. Los registros de ECG deben repetirse por lo menos a las (3 h) 6-9 h y 24 h después de la primera presentación e inmediatamente en caso de recurrencia de dolor torácico o síntomas. Se recomienda realizar un ECG antes del alta.

Hay que subrayar que la existencia de un ECG completamente normal no excluye la posibilidad de SCASEST. En particular, la isquemia en el territorio de la arteria circunfleja o la isquemia ventricular derecha aislada suelen pasar inadvertidas en un ECG ordinario de 12 derivaciones, pero pueden detectarse en las derivaciones V₇-V₉ y V_{3R}, respectivamente¹⁸. Los episodios transitorios de bloqueo de rama ocurren ocasionalmente durante los ataques isquémicos.

El ECG estándar en reposo no refleja adecuadamente la naturaleza dinámica de la trombosis coronaria y la isquemia miocárdica. Casi dos terceras partes de todos los episodios isquémicos en la fase de inestabilidad son clínicamente silentes y, por lo tanto, es poco probable que puedan ser detectados por un ECG convencional. Por ello, la monitorización continua de 12 derivaciones del segmento ST asistida por ordenador es una herramienta diagnóstica útil.

3.2.3. Biomarcadores

Las troponinas cardíacas desempeñan un papel central para establecer el diagnóstico y estratificar el riesgo, y permiten diferenciar entre IAMSEST y angina inestable. Las troponinas son más específicas y sensibles que las enzimas cardíacas tradicionales, como la creatinina (CK), su isoenzima MB (CK-MB) y la mioglobina. La elevación de las troponinas cardíacas refleja la existencia de daño celular miocárdico, que en el caso de los SCASEST puede ser resultado de la embolización distal de trombos ricos en plaquetas desde el lugar de la rotura o la erosión de la placa. De acuerdo con esto, se puede considerar a las troponinas como un marcador indirecto de la formación activa de un trombo¹⁹. En el contexto de la isquemia miocárdica (dolor torácico, cambios del ECG o anomalías nuevas de la contractilidad de la pared), la elevación de troponinas indica IAM¹⁸.

Tabla 3

Posibles causas no agudas de síndrome coronario que pueden producir elevación de troponinas (en negrita: diagnóstico diferencial importante)

En pacientes con IAM se produce un aumento inicial de las troponinas dentro de las primeras ~4 h desde el inicio de los síntomas. La concentración de troponinas puede permanecer elevada hasta 2 semanas, debido a la proteólisis del aparato contráctil. En los SCASEST se produce una elevación menor de las troponinas, que suele desaparecer a las 48-72 h. No existe una diferencia fundamental entre troponina T y troponina I. Las diferencias entre los resultados de los estudios pueden explicarse por variaciones en los criterios de inclusión, los patrones de obtención de las muestras y el uso de análisis con distintos puntos de corte diagnósticos.

En el contexto clínico, la existencia de una prueba con alta capacidad de exclusión (valor predictivo negativo) y de diagnóstico correcto de SCA (valor predictivo positivo) tiene enorme interés. El valor de corte diagnóstico para IAM se define como una determinación de troponina cardiaca que excede el percentil 99 de una población normal de referencia (referencia de límite superior), utilizando un análisis con un grado de imprecisión (coeficiente de variación) $\leq 10\%$ del límite de referencia superior¹⁸. El valor de este punto de corte se ha sustanciado en varios estudios^{20,21}. Muchos de las pruebas de primera generación para troponina T y troponina I no cumplen estos criterios de precisión. Recientemente se han introducido pruebas de alta sensibilidad o ultrasensibilidad que tienen un límite de detección entre 10 y 100 veces inferior y cumplen los requisitos de precisión analítica. Por lo tanto, hoy el IAM se puede detectar más frecuente y precozmente en los pacientes con dolor torácico^{20,21}. La superioridad de estos nuevos tests, especialmente en la fase precoz del inicio del dolor, se ha demostrado de forma prospectiva^{20,21}. El valor predictivo negativo para IAM con una única prueba durante el ingreso es $> 95\%$ y, en consecuencia, por lo menos tan elevado como el obtenido con los tests previos únicamente después de realizar determinaciones seriadas. Solo los casos de presentación muy precoz pueden escapar a la detección. Si se incluye una segunda muestra en las primeras 3 h tras la presentación, la sensibilidad para el IAM se acerca al 100%^{22,23}.

Debido a la mejora en la sensibilidad analítica, la concentración baja de troponina ahora también puede detectarse en pacientes con angina estable^{24,25} y sujetos sanos²⁶. Los mecanismos subyacentes de

esta liberación de troponina siguen sin esclarecerse completamente, aunque cualquier troponina detectable se asocia a un pronóstico desfavorable²⁴. Para poder mantener la especificidad para el IAM, es cada vez más necesario discriminar entre una elevación crónica y una elevación aguda de las troponinas. Por lo tanto, la magnitud del cambio desde el valor inicial gana importancia para diferenciar entre daño miocárdico agudo y crónico. Sigue siendo objeto de debate qué se debe considerar cambio relevante respecto a la concentración basal. Sobre todo en los casos de concentración cercana al límite, el cambio debe exceder la variación biológica natural y tiene que definirse para cada test²⁷.

Otras enfermedades que ponen en riesgo la vida y se presentan con dolor torácico, como el aneurisma aórtico con disección o la embolia pulmonar, pueden dar lugar a una elevación de la concentración de troponinas y hay que tenerlas en cuenta siempre como parte del diagnóstico diferencial. La elevación de las troponinas cardiacas también ocurre en el contexto del daño miocárdico no coronario (tabla 3). Esto refleja la sensibilidad del marcador para el daño celular miocárdico y no se debe etiquetar como falso positivo. Los resultados de tipo «falso positivo» se han documentado en el contexto de miopatías esqueléticas o insuficiencia renal crónica. La elevación de las troponinas se encuentra frecuentemente cuando la concentración de creatinina sérica es $> 2,5$ mg/dl (221 mmol/l) en ausencia de SCA demostrado, y también se asocia a un pronóstico adverso^{28,29}.

Pruebas con biomarcadores a la cabecera del paciente

El diagnóstico de SCASEST y la asignación del tratamiento adecuado deben realizarse lo más rápidamente posible. Las pruebas a la cabecera del paciente permiten medir los biomarcadores en tiempos mínimos³⁰. Este tipo de pruebas deben implementarse cuando el laboratorio central no pueda proporcionar los resultados del test siempre en los primeros 60 min³¹. No se requieren habilidades especiales ni un largo aprendizaje para leer los resultados de estos tests. Por lo tanto, tras un entrenamiento adecuado, diferentes miembros del equipo pueden realizar estas pruebas. Sin embargo, la lectura de estas pruebas, cualitativas en su mayor parte, se realiza visualmente y, por lo tanto, depende del observador. Existen dispositivos ópticos de lectura para la sala de urgencias que proporcionan resultados cuantitativos. Estas pruebas suelen ser fiables cuando dan un resultado positivo. No obstante, cuando sigue habiendo sospecha de enfermedad arterial coronaria inestable, las pruebas negativas deben repetirse después de un tiempo y un laboratorio central las tiene que verificar. Recientemente se ha validado un protocolo de exclusión rápida (2 h) que ha resultado seguro para identificar el grupo de bajo riesgo mediante una prueba con biomarcadores a la cabecera del paciente, una clasificación de riesgo y un ECG³².

3.2.4. Imagen

Técnicas de imagen no invasivas

Entre las técnicas de imagen no invasivas, la ecocardiografía es la modalidad más importante en el contexto agudo debido a su rapidez y su disponibilidad. La función sistólica ventricular izquierda es una variable pronóstica importante en pacientes con cardiopatía isquémica, y se puede determinar fácilmente y con precisión mediante ecocardiografía. Cuando la realiza un equipo experimentado, se puede detectar durante la isquemia una hipocinesia transitoria localizada o acinesia. Además, permite realizar un diagnóstico diferencial de disección aórtica, embolia pulmonar, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o derrame pleural³³. Por lo tanto, la ecocardiografía debe estar disponible habitualmente en los servicios de urgencias o unidades de dolor torácico, y debe utilizarse en todos los pacientes.

A los pacientes con ECG de 12 derivaciones no diagnóstico y biomarcadores cardíacos negativos pero sospecha de SCA, se puede realizar una prueba de imagen de estrés, siempre que el paciente no tenga dolor torácico. Varios estudios han utilizado ecocardiografía de estrés y han demostrado valores predictivos negativos elevados o un excelente pronóstico en presencia de ecocardiograma de estrés normal³⁴.

La imagen por resonancia magnética (RM) puede integrar la evaluación de la función y la perfusión y la detección de tejido cicatricial en una sola sesión, pero esta técnica de imagen todavía no se encuentra ampliamente disponible. Varios estudios han demostrado la utilidad de la imagen por RM para excluir o detectar los SCA³⁵. Además, también es útil para evaluar la viabilidad miocárdica y detectar miocarditis.

De forma parecida, la técnica de imagen de perfusión miocárdica nuclear también se ha demostrado útil, aunque tampoco se encuentra plenamente disponible las 24 h. La escintigrafía miocárdica en reposo se ha demostrado de ayuda para realizar una selección inicial de los pacientes que se presentan con dolor torácico sin cambios en el ECG o evidencia de isquemia activa o IAM³⁶. Los estudios en estrés-reposo tienen la ventaja de que también proporcionan información sobre la isquemia inducible.

La tomografía computarizada (TC) con multidetector no se usa actualmente para la detección de isquemia, aunque permite una visualización directa de las arterias coronarias. Por lo tanto, esta técnica tiene el potencial de excluir la presencia de cardiopatía isquémica. Diversos estudios han descrito valores predictivos negativos elevados o excelentes resultados en presencia de una imagen normal³⁷⁻⁴¹. Por consiguiente, la angiografía por TC, cuando se tiene un grado suficiente de experiencia, puede ser útil para excluir un SCA u otras causas de dolor torácico.

Imagen invasiva (angiografía coronaria)

La angiografía coronaria proporciona una información única en cuanto a existencia y gravedad de la cardiopatía isquémica y, por lo tanto, sigue siendo la técnica de referencia. Se recomienda realizar los angiogramas antes y después de la administración intracoronaria de vasodilatadores (nitratos) para atenuar la vasoconstricción y compensar el componente dinámico que a menudo se encuentra en los SCA. En pacientes con deterioro hemodinámico (p. ej., con edema pulmonar, hipotensión o arritmias graves que pongan en peligro la vida), puede ser aconsejable realizar una inspección después de insertar un balón intraaórtico de contrapulsación, para limitar el número de inyecciones coronarias y evitar la angiografía del ventrículo izquierdo. La angiografía debe realizarse urgentemente con objetivos diagnósticos a los pacientes de alto riesgo en los que el diagnóstico diferencial no esté claro (véase la sección 5.4). La identificación de oclusiones trombóticas agudas (p. ej., en la arteria circunfleja) es especialmente importante en pacientes con síntomas

activos o elevación significativa de las troponinas, pero sin cambios en ECG diagnósticos.

Los datos de los estudios Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-3B⁴² y Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2 (FRISC-2)⁴³ muestran que un 30-38% de los pacientes con síndrome coronario inestable tienen enfermedad de un solo vaso y un 44-59%, enfermedad multivaso (estenosis > 50% del diámetro). La incidencia de estrechamiento del tronco coronario izquierdo varía desde el 4 al 8%. Los pacientes con enfermedad multivaso, así como aquellos con estenosis del tronco coronario izquierdo, son los que tienen mayor riesgo de sufrir episodios cardíacos graves. La angiografía coronaria, junto con los hallazgos del ECG y las anomalías regionales de la contractilidad de la pared, suele permitir la identificación de la lesión causal. Las características angiográficas típicas son excentricidad, bordes irregulares o borrosos, ulceración y defectos de llenado que indican la existencia de trombos intracoronarios. En casos en los que es difícil evaluar la gravedad de las lesiones, los ultrasonidos intravasculares o las determinaciones de la reserva de flujo fraccional realizados más de 5 días después del episodio principal⁴⁴ son útiles para decidir la estrategia terapéutica.

La elección del acceso vascular depende de la experiencia del operador y de las preferencias locales pero, debido al gran impacto de las complicaciones hemorrágicas en los resultados clínicos en pacientes con riesgo elevado de hemorragia, la elección puede ser importante. Puesto que se ha demostrado que el acceso radial reduce el riesgo de sangrado respecto al acceso femoral, se debe escoger un acceso radial en pacientes con alto riesgo hemorrágico siempre que el operador tenga suficiente experiencia en esta técnica. El acceso radial tiene menor riesgo de causar grandes hematomas, pero produce una dosis mayor de radiación para el paciente y el personal⁴⁵. El acceso femoral es preferible en pacientes con deterioro hemodinámico para facilitar el uso de balón intraaórtico de contrapulsación.

3.3. Diagnóstico diferencial

Existen diversas enfermedades cardíacas y no cardíacas que se parecen a los SCASEST (tabla 4). Algunas enfermedades cardíacas crónicas subyacentes, como la miocardiopatía hipertrófica y las valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica o insuficiencia aórtica), pueden asociarse a síntomas típicos de SCASEST, elevación de los biomarcadores cardíacos y cambios en el ECG⁴⁶. En algunos casos, la fibrilación auricular paroxística se parece a un SCA. Debido a que algunos pacientes con estas enfermedades también tienen cardiopatía isquémica, el proceso diagnóstico puede ser difícil.

La miocarditis, la pericarditis o las miopericarditis de distintas etiologías pueden asociarse a dolor torácico que se parece a la angina típica o a los SCASEST y pueden cursar con elevación de la concentración de biomarcadores cardíacos, cambios en el ECG y anomalías de la motilidad de la pared. A menudo aparece un estado febril parecido a un resfriado, con síntomas que pueden atribuirse al tracto respirato-

Tabla 4

Afecciones cardíacas y no cardíacas que pueden semejarse a los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Cardíaca	Pulmonar	Hematológica	Vascular	Gastrointestinal	Ortopédica/infecciosa
Miocarditis	Embolia pulmonar	Crisis de anemia falciforme	Diseción aórtica	Espasmo esofágico	Discopatía cervical
Pericarditis	Infarto pulmonar	Anemia	Aneurisma aórtico	Esofagitis	Fractura de costilla
Miocardiopatía	Neumonía, pleuritis		Enfermedad cerebrovascular	Úlcera péptica	Lesión muscular/inflamación
Valvulopatía	Neumotórax			Pancreatitis	Costocondritis
Miocardiopatía de tako-tsubo				Colecistitis	Herpes zóster
Traumatismo cardíaco					

rio superior, que precede o acompaña a estas enfermedades. No obstante, las infecciones, especialmente las del tracto respiratorio superior, con frecuencia preceden o acompañan a los SCASEST. Frecuentemente, el diagnóstico definitivo de miocarditis o miopericarditis solo se establece durante el curso de la hospitalización.

Se deben excluir las enfermedades no cardíacas que ponen en riesgo la vida del paciente. Entre ellas se encuentra la embolia pulmonar, que puede asociarse a disnea, dolor torácico, cambios en el ECG y una elevación de los biomarcadores cardíacos similar a la que se produce en los SCASEST. Las pruebas diagnósticas recomendadas son la determinación de la concentración sanguínea del dímero D, la ecocardiografía y la TC. La angiografía por RM de las arterias pulmonares puede utilizarse como una técnica de imagen alternativa si se encuentra disponible. La disección aórtica es otra afección que se debe considerar como un diagnóstico diferencial importante. Los SCASEST pueden ser una complicación de la disección aórtica cuando las arterias coronarias están involucradas en la disección. Además, los accidentes cerebrovasculares pueden ir acompañados de cambios en el ECG, anomalías en la motilidad de la pared y un aumento de la concentración de biomarcadores cardíacos. Por el contrario, en raras ocasiones algunos síntomas atípicos, como el dolor de cabeza o vértigo, pueden ser la única presentación de la isquemia miocárdica.

4. EVALUACIÓN PRONÓSTICA

El SCASEST es una enfermedad coronaria inestable propensa a las recurrencias isquémicas y otras complicaciones que pueden conducir a la muerte o al IAM a corto y largo plazo. El manejo, que incluye tratamientos farmacológicos antiisquémicos y antitrombóticos y diversas estrategias de revascularización, está dirigido a prevenir o reducir este tipo de complicaciones y mejorar el resultado clínico. El momento para realizar este tipo de intervenciones y su intensidad se debe adaptar al riesgo de cada paciente individual. Debido a que muchas opciones terapéuticas aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas, deben ajustarse cuidadosamente a cada caso. Como el espectro de riesgo asociado a los SCASEST es amplio y especialmente elevado en las primeras horas, hay que evaluar cuidadosamente el riesgo inmediatamente después del primer contacto médico. La evaluación del riesgo es un proceso continuo hasta el alta hospitalaria, y puede modificar el tratamiento en cualquier momento. Las unidades especializadas de dolor torácico o las unidades coronarias pueden mejorar el cuidado de los pacientes con SCA⁴⁷. Incluso después del alta, los pacientes con SCASEST siguen teniendo un riesgo elevado y requieren una atención especial.

4.1. Evaluación clínica del riesgo

Además de algunos marcadores clínicos de riesgo universales, como edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal u otras comorbilidades, la presentación clínica inicial es altamente predictora del pronóstico a corto plazo. La presencia de síntomas en reposo conlleva peor pronóstico que los síntomas que aparecen únicamente durante el ejercicio físico. En pacientes con síntomas intermitentes, haber tenido un número creciente de episodios previos al episodio principal también tiene gran impacto en el resultado clínico. Taquicardia, hipotensión o insuficiencia cardíaca a la presentación indican un pronóstico pobre y requieren diagnóstico y manejo rápidos⁴⁸⁻⁵⁰. Se debe tener en cuenta el consumo de cocaína en el caso de pacientes jóvenes que se presentan con un SCA, pues se asocia a daño miocárdico más extenso y mayor tasa de complicaciones⁵¹.

4.2. Indicadores electrocardiográficos

La presentación en el ECG inicial predice el riesgo precoz. Los pacientes con un ECG normal al ingreso tienen mejor pronóstico que

aquellos con ondas T negativas. Los pacientes con depresión del segmento ST tienen un pronóstico aún peor, que depende de la gravedad y la extensión de los cambios en el ECG^{52,53}. El número de derivaciones que muestran la depresión ST y la magnitud de la depresión indican la extensión y la gravedad de la isquemia y se correlacionan con el pronóstico⁵². Una depresión del segmento ST $\geq 0,05$ mV en dos o más derivaciones contiguas, en el contexto clínico adecuado, indica SCASEST y está relacionada con el pronóstico. Una depresión menor del segmento ST (0,05 mV) puede ser difícil de medir en la práctica clínica. En cambio, es más relevante una depresión del segmento ST $> 0,1$ mV, que se asocia a una tasa de muerte e IAM a 1 año del 11%. La depresión del segmento ST $> 0,2$ mV conlleva un aumento de 6 veces en el riesgo de muerte⁵³. La depresión del ST combinada con la elevación transitoria del ST identifica un subgrupo de riesgo aún mayor.

Los pacientes con depresión del segmento ST tienen un riesgo más alto de sufrir otros episodios cardíacos que los que tienen una inversión aislada de la onda T ($> 0,1$ mV) en derivaciones con ondas R predominantes que, a su vez, tienen un riesgo más elevado que aquellos con un ECG normal al ingreso. Algunos estudios han puesto en duda el valor pronóstico de las inversiones aisladas de ondas T. Sin embargo, una inversión simétrica profunda de ondas T en las derivaciones precordiales anteriores se relaciona frecuentemente con una estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o del tronco principal.

Otras características, como la elevación ($> 0,1$ mV) en la derivación aVR, se han asociado a una probabilidad elevada de enfermedad coronaria de tres vasos o del tronco coronario izquierdo y a peor pronóstico clínico⁵³.

Prueba de isquemia con estrés

No se debe realizar ninguna prueba con estrés a pacientes que continúan con dolor isquémico típico en reposo. No obstante, la prueba de isquemia inducible con estrés tiene valor predictor y, por lo tanto, es útil antes del alta hospitalaria en pacientes con un ECG no diagnóstico siempre que no haya dolor ni signos de insuficiencia cardíaca y los biomarcadores sean normales (después de repetir la determinación). La prueba de esfuerzo precoz tiene un valor predictor negativo elevado. Los parámetros que reflejan la capacidad contráctil miocárdica proporcionan una información pronóstica al menos igual que los que reflejan la existencia de isquemia, y la combinación de estos parámetros ofrece la mejor información pronóstica^{54,55}.

Monitorización continua del segmento ST

Diversos estudios que han utilizado monitorización continua del segmento ST han revelado que un 15-30% de los pacientes con SCASEST tienen episodios transitorios de cambios, especialmente depresión, en el segmento ST. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de sufrir otros episodios cardíacos, incluida la muerte cardiovascular⁵⁶. La monitorización del ST añade información pronóstica independiente de la proporcionada por el ECG en reposo, las troponinas y otras variables clínicas^{56,57}.

4.3. Biomarcadores

Los biomarcadores reflejan distintos aspectos fisiopatológicos de los SCASEST, tales como el daño celular miocárdico, la inflamación, la activación plaquetaria y la activación neurohormonal. Las troponinas T e I son los marcadores de elección para predecir el resultado clínico a corto plazo (30 días) con respecto al IAM y la muerte^{30,58}. También se ha confirmado el valor pronóstico de las determinaciones de troponina a largo plazo (1 año o más). Los pacientes con IAMSEST y elevación de troponinas sin elevación de CK-MB (alrededor de un 28% de la población con IAMSEST), aunque estén infratratados, tienen un perfil de mayor riesgo y menor mortalidad hospitalaria que los pacientes

con ambos marcadores elevados⁵⁹. El riesgo aumentado que se asocia a la elevación de la concentración de troponinas es independiente de otros factores de riesgo y se añade a ellos, como los cambios en el ECG en reposo o durante la monitorización continua o los marcadores de actividad inflamatoria⁶⁰. Además, la identificación de pacientes con una concentración elevada de troponinas también es útil para seleccionar el tratamiento adecuado en pacientes con SCASEST. A pesar de ello, no se debe utilizar las troponinas como único criterio de decisión, ya que la mortalidad hospitalaria puede llegar al 12,7% en algunos subgrupos de alto riesgo con troponinas negativas⁶¹.

Debido a su baja sensibilidad para el IAM, una única prueba negativa durante el primer contacto con el paciente no es suficiente para descartar un SCASEST, ya que en muchos pacientes solo se puede detectar un aumento de las troponinas en las horas siguientes. Por lo tanto, se recomienda realizar determinaciones repetidas después de 6-9 h^{27,30}. El recientemente introducido test de alta sensibilidad para la determinación de las troponinas permite identificar mejor a los pacientes de riesgo y proporciona un pronóstico fiable y rápido, lo que facilita un protocolo de exclusión rápido (3 h). Para conocer más detalles, véase la sección 3.2.3 y la figura 5.

Aunque las troponinas cardíacas son los principales biomarcadores para la estratificación inicial del riesgo, se han evaluado muchos otros biomarcadores que aumentan la información pronóstica. Entre ellos, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y el péptido natriurético tipo B (BNP) tienen amplia validación y se encuentran disponibles normalmente.

Los péptidos natriuréticos, como el BNP o su prohormona fragmento N-terminal (NT-proBNP), son altamente sensibles y actúan como marcadores muy específicos para la detección de la disfunción ventricular izquierda. Hay datos retrospectivos muy sólidos en los SCASEST que demuestran que los pacientes con elevación del BNP o el NT-proBNP presentan una tasa de mortalidad que es 3-5 veces más alta que la de los pacientes con concentraciones más bajas, independientemente de las determinaciones de troponina y PCR-as⁶². La concentración tiene fuerte relación con el riesgo de muerte incluso cuando se ajusta por edad, clase Killip y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)⁶⁰. Los valores obtenidos pocos días después del inicio de los síntomas parecen tener un valor predictivo superior que las determinaciones realizadas en el momento del ingreso. Los péptidos natriuréticos son marcadores útiles en la sala de urgencias para la evaluación del dolor torácico o la disnea, y se ha demostrado su utilidad para diferenciar las causas cardíacas de las no cardíacas en esta. Sin embargo, debido a que son marcadores de pronóstico a largo plazo, tienen un valor limitado en la estratificación inicial del riesgo y, por consiguiente, en la elección de la estrategia terapéutica inicial en los SCASEST⁶².

Entre los numerosos marcadores inflamatorios investigados la pasada década, la proteína C reactiva medida por PCR-as es la que se ha estudiado más ampliamente y se ha asociado a tasas más altas de episodios adversos. Hay evidencia sólida de que incluso entre los pacientes con SCASEST que dan negativo para troponina, la elevación de la concentración de PCR-as (> 10 mg/l) predice mortalidad a largo plazo (> 6 meses hasta 4 años)^{60,63,64}. El estudio FRISC ha confirmado que la PCR-as elevada se asocia a un aumento de la mortalidad en el momento del episodio principal y a un aumento continuo durante 4 años⁶⁵. Esto también se ha observado en grandes cohortes de pacientes sometidos a ICP programada. Los pacientes con una concentración persistentemente elevada de PCR-as son los que tienen el mayor riesgo⁶⁶. Sin embargo, la PCR-as no tiene ningún papel en el diagnóstico de los SCA.

La hiperglucemia en el momento del ingreso es un predictor importante de mortalidad e insuficiencia cardíaca incluso en pacientes no diabéticos^{67,68}. Más recientemente se ha observado que la concentración de glucosa en ayunas, obtenida precozmente tras el ingreso hospitalario, puede predecir la mortalidad incluso mejor que la concentración al ingreso⁶⁸. Además, las fluctuaciones de glucosa en

ayunas durante la hospitalización son un importante factor predictor del resultado clínico, y una concentración persistentemente anormal de glucosa en el ayuno conlleva un pronóstico particularmente ominoso⁶⁷.

Existen diversas variables hematológicas habituales que también marcan peor pronóstico. Se ha demostrado reiteradamente que los pacientes con anemia tienen un riesgo más elevado^{69,70}. De forma similar, los recuentos elevados de células blancas o la disminución en el número de plaquetas en el momento del ingreso se asocian a un peor resultado clínico⁷⁰.

La función renal alterada es un importante predictor independiente de la mortalidad a largo plazo en pacientes con SCA^{60,71}. La concentración sérica de creatinina es un indicador de la función renal menos fiable que el aclaramiento de creatinina (ACr) o la tasa estimada de filtración glomerular (eGFR), debido a que le afectan multitud de factores como edad, peso, masa muscular, raza y diversas medicaciones. Se han ideado varias fórmulas para mejorar la precisión de la concentración sérica de creatinina como variable indirecta de la eGFR, como las ecuaciones de Cockcroft-Gault y la forma abreviada de la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). La mortalidad a largo plazo aumenta exponencialmente a medida que se reduce el cociente eGFR/ACr.

Nuevos biomarcadores

Se ha estudiado un gran número de nuevos biomarcadores para mejorar la evaluación del riesgo y también para poder descartar precozmente un SCA. Los marcadores que reflejan un proceso de inflamación vascular de manera más específica o los marcadores de estrés oxidativo son los que tienen mayor potencial porque reflejan mejor los mecanismos subyacentes. Entre estos, la mieloperoxidasa, el factor de diferenciación de crecimiento 15 y la fosfolipasa A-2 asociada a lipoproteína presentan opciones prometedoras⁷²⁻⁷⁵. El diagnóstico precoz de SCA puede mejorarse mediante la determinación de la proteína de unión a los ácidos grasos⁷⁶ o la albúmina modificada por isquemia⁷⁷, así como los marcadores de estrés sistémico (copeptina)⁷⁸. No obstante, el valor incremental —especialmente sobre las pruebas altamente sensibles de determinación de troponinas— no se ha evaluado, lo que no permite hacer ninguna recomendación sobre su uso habitual.

4.4. Clasificaciones del riesgo

La evaluación cuantitativa del riesgo es útil para la toma de decisiones clínicas. Se han desarrollado diversas clasificaciones (*scores*) a partir de distintas poblaciones para calcular los riesgos isquémico y hemorrágico, con diversos resultados clínicos y ventanas temporales. En la práctica clínica, las clasificaciones de riesgo simples quizá sean las más convenientes y se las prefiere.

Clasificaciones de riesgo del resultado clínico

Entre las múltiples clasificaciones predictoras de riesgo de episodios isquémicos a corto o medio plazo, las clasificaciones de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)⁵⁰ y TIMI⁴⁹ son las utilizadas más ampliamente. Presentan algunas diferencias en cuanto a poblaciones, resultados clínicos y ventanas temporales, así como en los predictores que se derivan de las características basales, historia, presentación clínica o hemodinámica, ECG, determinaciones analíticas y tratamiento.

Según comparaciones directas^{79,80}, la clasificación de riesgo GRACE es la que proporciona una estratificación del riesgo más precisa tanto al ingreso como al alta, debido a su buen poder discriminatorio (tabla 5). Sin embargo, la complejidad del cálculo requiere el uso de un ordenador o un *software* para PDA para los cálculos de riesgo, que también pueden realizarse por internet (<http://www.outcomes.org/>)

Tabla 5

Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses⁵⁰ en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, en registros de poblaciones según la clasificación de riesgo GRACE

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte intrahospitalaria (%)
Bajo	≤ 108	< 1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	> 140	> 3

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte después del alta hasta los 6 meses (%)
Bajo	≤ 88	< 3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

grace). La adición de biomarcadores (como el NT-proBNP) puede aumentar aún más el poder discriminatorio de la clasificación GRACE y mejorar la predicción de riesgo a largo plazo⁸¹.

La clasificación de riesgo TIMI (que utiliza solo seis variables en un sistema de puntuación aditivo) es más simple para el usuario, pero su precisión discriminatoria es inferior a la del sistema de clasificación de riesgo GRACE⁸⁰. Esto es consecuencia de no incluir factores de riesgo críticos como la clase Killip, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica⁸².

Clasificaciones de riesgo de hemorragia

La hemorragia se asocia a un pronóstico adverso en los SCASEST, y todos los esfuerzos deben encaminarse a reducir el riesgo hemorrágico siempre que sea posible. Existen unas pocas variables que pueden ayudar a clasificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo de hemorragia mayor durante la hospitalización. Las clasificaciones de riesgo de hemorragia se han desarrollado a partir de registros o cohortes de estudios clínicos en el contexto de los SCA y la ICP. La clasificación de riesgo de hemorragia Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation (CRUSADE) de las Guías de Práctica Clínica del ACC/AHA (www.crusadebleedingscore.org/) se desarrolló a partir de una cohorte de 71.277 pacientes del registro CRUSADE (cohorte de derivación) y después se validó en una cohorte de 17.857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro (tabla 6)⁸³. La tasa de hemorragias mayores aumentó gradualmente según aumentaba la puntuación de la clasificación de riesgo de hemorragia (fig. 2). El estadístico C para el modelo de hemorragias mayores (derivación = 0,72 y validación = 0,71) y la clasificación de riesgo (derivación = 0,71 y validación = 0,70) fueron similares. Este sistema de puntuación tiene una precisión relativamente alta para calcular el riesgo de hemorragia, pues incorpora variables de ingreso y tratamiento. En esta clasificación de riesgo de hemorragia, la edad no aparece entre los predictores, pero está incluida en el cálculo del ACR⁸³.

Existe otra clasificación de riesgo de hemorragia que también se ha derivado de una cohorte de 17.421 pacientes con SCA incluidos en los estudios clínicos Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) y Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS)⁸⁴. Se identificaron seis variables basales independientes de predicción (sexo femenino, edad avanzada, creatinina sérica elevada, recuento leucocitario, anemia, IAMSEST o IAMCEST) y una variable relacionada con el tratamiento (uso de heparina y un inhibidor del receptor de la glucoproteína [GP] IIb/IIIa más que la bivalirudina sola). Esta clasificación de riesgo identificó a pacientes con riesgo aumentado de hemorragias no relacionadas con la CABG y mortalidad a 1 año, aunque no ha sido validada en una cohorte independiente.

Tabla 6

Clasificación del riesgo hemorrágico según el registro CRUSADE⁸³

Algoritmo usado para determinar la clasificación de riesgo CRUSADE de hemorragia mayor intrahospitalaria	
Predictor	Puntuación
Hematocrito basal (%)	
< 31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥ 40	0
Aclaramiento de creatinina^a (ml/min)	
≤ 15	39
> 15-30	35
> 30-60	28
> 60-90	17
> 90-120	7
> 120	0
Frecuencia cardíaca (lpm)	
≤ 70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥ 121	11
Sexo	
Varón	0
Mujer	8
Signos de insuficiencia cardíaca en el momento del contacto con el médico	
No	0
Sí	7
Enfermedad vascular previa^b	
No	0
Sí	6
Diabetes mellitus	
No	0
Sí	6
Presión arterial sistólica (mmHg)	
≤ 90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥ 201	5

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines. Reproducido de *Circulation* 2009⁸³, con permiso.

Ambos sistemas de clasificación de riesgo se desarrollaron a partir de cohortes en las que se utilizó, de manera predominante o exclusiva, un acceso femoral. Su valor predictor puede reducirse en los casos de acceso radial. Ningún sistema de puntuación de riesgo puede reemplazar la evaluación clínica, y deben considerarse una herramienta clínica objetiva para la evaluación del riesgo de hemorragia de pacientes individuales o en una población determinada.

4.5. Riesgo a largo plazo

Además de los factores de riesgo precoz, existen múltiples factores que se asocian a riesgo a largo plazo en un seguimiento de muchos años. Estos factores son importantes para mejorar la estratificación inicial del riesgo, además de las clasificaciones de riesgo establecidas, y pueden conducir a una intensificación de la estrategia terapéutica e intervencionista inicial. Estos factores incluyen un curso clínico complicado, función ventricular izquierda sistólica, gravedad de la cardio-

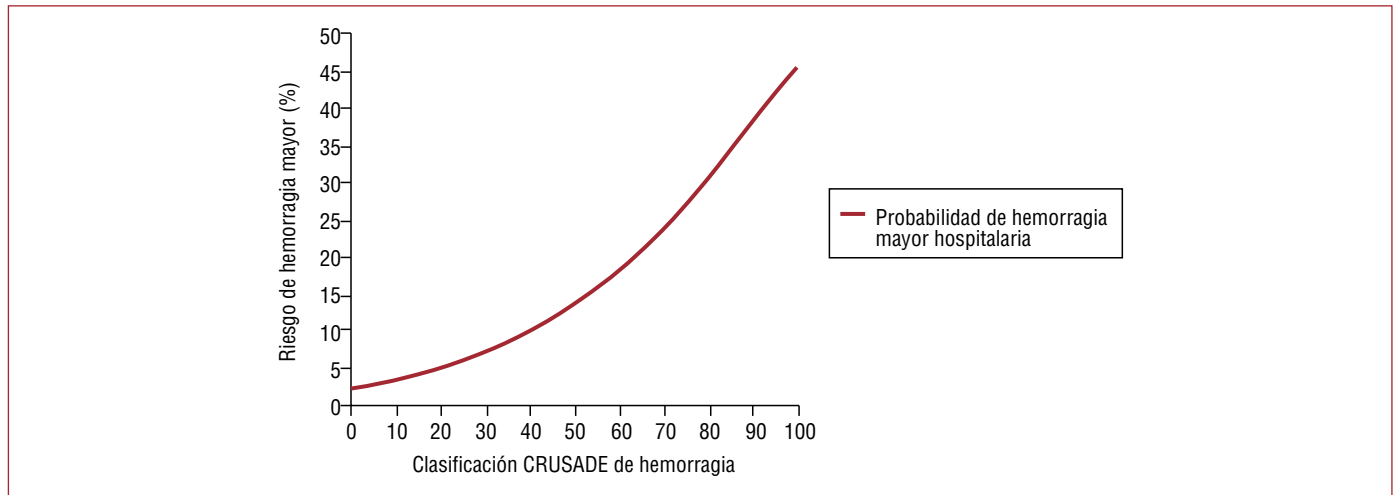


Figura 2. Riesgo de hemorragia mayor a lo largo del espectro de la clasificación CRUSADE de hemorragia (www.crusadebleedingscore.org/). CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

patía isquémica, estado de revascularización y evidencia de isquemia residual después de realizar una prueba no invasiva.

5. TRATAMIENTO

5.1. Fármacos antiisquémicos

Estos fármacos reducen el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la precarga o

deprimiendo la contractilidad ventricular izquierda) o aumentan el aporte miocárdico de oxígeno (al inducir vasodilatación coronaria).

Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta inhiben competitivamente los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad. La evidencia de los efectos beneficiosos de

Recomendaciones para el diagnóstico y la estratificación del riesgo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En pacientes con sospecha de SCA/SCASEST, el diagnóstico y la estratificación del riesgo isquémico/hemorrágico a corto plazo se debe basar en la combinación de la historia clínica, síntomas, hallazgos físicos, ECG (monitorización del segmento ST continua o repetida) y biomarcadores	I	A	16, 18, 27, 30, 56-58
Los pacientes con SCA deben ingresarse preferiblemente en unidades especializadas de dolor torácico o unidades coronarias	I	C	47
Se recomienda el uso de clasificaciones de riesgo establecidas para el pronóstico y el sangrado (p. ej., GRACE, CRUSADE)	I	B	50, 83
Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en un plazo de 10 min desde el primer contacto médico, que debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia. Esto debe repetirse en caso de recurrencia de síntomas y después de 6-9 y 24 h, y antes del alta hospitalaria	I	B	17, 18
Se recomiendan otras derivaciones para el ECG (V _{3R} , V _{4R} , V ₇ -V ₉) cuando las derivaciones habituales no son concluyentes	I	C	18
Se debe tomar una muestra de sangre rápidamente para la determinación de troponinas (troponina cardiaca T o I). Los resultados deben estar disponibles en un plazo de 60 min. La prueba debe repetirse a las 6-9 h de la evaluación inicial si la primera determinación no es concluyente. Es aconsejable repetir la determinación después de 12-24 h si el estado clínico sigue indicando SCA	I	A	27, 30
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión (0 y 3 h) cuando se disponga de pruebas de alta sensibilidad para determinación de troponinas	I	B	20, 21, 23
Se recomienda un ecocardiograma a todos los pacientes para evaluar la función ventricular izquierda general y regional y para descartar o confirmar un diagnóstico diferencial	I	C	—
La angiografía coronaria está indicada en pacientes en los que se tenga que determinar la extensión de la enfermedad coronaria o de la lesión causal (véase la sección 5.4)	I	C	—
La angiografía coronaria por TC se debe considerar como una alternativa a la angiografía invasiva para excluir un SCA cuando hay una probabilidad baja a intermedia de enfermedad coronaria y cuando las troponinas y el ECG no sean concluyentes	Ila	B	37-41
En pacientes sin dolor recurrente, con ECG normal, troponinas negativas y clasificación de riesgo baja, se recomienda una prueba de estrés no invasiva para inducción de isquemia antes de decidir sobre la estrategia invasiva	I	A	35, 54, 55

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines; ECG: electrocardiograma; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; SCA: síndrome coronario agudo; SCA/SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

los bloqueadores beta se ha extrapolado de los primeros estudios en pacientes con IAMCEST y angina estable⁸⁶. Dos estudios clínicos aleatorizados a doble ciego han comparado los bloqueadores beta con placebo en la angina inestable^{87,88}. Un metaanálisis ha señalado que el tratamiento con bloqueadores beta se asocia a una reducción relativa del riesgo (RRR) del 13% en la progresión del IAMCEST⁸⁹. Aunque no se ha demostrado en estos estudios relativamente pequeños un efecto significativo en la mortalidad por SCASEST, los resultados pueden extrapolarse de estudios clínicos aleatorizados más grandes sobre bloqueadores beta en pacientes con IAM no seleccionados⁹⁰. En el registro CRUSADE, que monitorizó el tratamiento de pacientes con IAMSEST/angina inestable en 509 hospitales de Estados Unidos desde 2001 a 2004, los pacientes seleccionados por sus médicos para recibir bloqueador beta agudo presentaron un 34% de reducción de la mortalidad hospitalaria después de ajustar por riesgo (el 3,9 frente al 6,9%; $p < 0,001$)⁹¹.

En una revisión sistemática no se ha podido demostrar un beneficio convincente en la mortalidad hospitalaria después de usar bloqueadores beta en un IAM en curso o sospechado, y se ha concluido que la evidencia disponible no respalda la administración de bloqueadores beta a pacientes con SCA en las primeras 8 h⁹². Las reservas para administrar bloqueadores beta se han extrapolado del estudio chino Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT), en pacientes con IAMCEST fundamentalmente, que resultó en una tasa significativamente más elevada de *shock* cardiogénico en el grupo de metoprolol (5%) frente al grupo control (3,9%; $p < 0,0001$). Un análisis de sensibilidad que excluyó del metaanálisis los resultados del estudio COMMIT ha cambiado el riesgo relativo (RR) agrupado de la mortalidad hospitalaria (RR = 0,86; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,77-0,96) para favorecer la administración de bloqueadores beta⁹².

Nitratos

El uso de nitratos en la angina inestable se basa fundamentalmente en consideraciones fisiopatológicas y la experiencia clínica. Los beneficios terapéuticos de los nitratos y otras clases de fármacos similares, como las sidnoniminas, se relacionan con sus efectos en la circulación periférica y coronaria. El principal beneficio terapéutico probablemente esté relacionado con los efectos venodilatadores, que producen una reducción en la precarga miocárdica y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a disminución del consumo miocárdico de oxígeno. Además, los nitratos producen dilatación tanto de las arterias coronarias normales como de las ateroscleróticas y aumentan el flujo coronario colateral.

Los estudios sobre nitratos en la angina inestable han sido pequeños y observacionales. No hay estudios aleatorizados y controlados por placebo para confirmar los beneficios de esta clase de fármacos en la reducción de episodios adversos cardiacos mayores. Mientras que un análisis más antiguo del estudio TIMI-7 no encontró un efecto protector del tratamiento oral crónico con nitratos contra la angina inestable o el IAM⁹⁴, el registro GRACE ha demostrado que el uso crónico de nitratos se asocia a un cambio desde IAMCEST a SCASEST y a menos liberación de marcadores de necrosis cardiaca⁹⁵.

En pacientes con SCASEST que requieren hospitalización, la administración intravenosa de nitratos es más efectiva que los nitratos sublinguales en cuanto al alivio sintomático y la regresión de la depresión del ST⁹⁶. La dosis debe titularse al alza hasta que los síntomas (angina o disnea) se reduzcan, a menos que se produzcan efectos secundarios (principalmente dolor de cabeza o hipotensión). Una de las limitaciones del tratamiento continuo con nitratos es el fenómeno de tolerancia, que está relacionado tanto con la dosis administrada como con la duración del tratamiento. Los nitratos están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafil o tadalafil) debido al riesgo de vasodilatación profunda y caída crítica de la presión arterial.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio son fármacos vasodilatadores. Además, algunos de ellos tienen efectos directos en la conducción auriculoventricular (AV) y la frecuencia cardiaca. Existen tres subclases de bloqueadores de los canales de calcio, que son químicamente distintos y tienen efectos farmacológicos diferentes: las dihidropiridinas (como nifedipino), las benzodiacepinas (como diltiazem) y las fenilalquilaminas (como verapamilo). Los fármacos de cada subclase varían en el grado de vasodilatación que causan, la reducción de la contractilidad miocárdica y el retraso de la conducción AV. El bloqueo AV puede estar inducido por no dihidropiridínicos. Nifedipino y amlodipino producen la vasodilatación arterial periférica más acusada, mientras que diltiazem es el que tiene menor efecto vasodilatador. Todas las subclases producen una vasodilatación coronaria similar. Por lo tanto, los bloqueadores de los canales de calcio son los fármacos de elección en la angina vasospástica. Diltiazem y verapamilo muestran una eficacia similar en el alivio sintomático y parecen ser equivalentes a los bloqueadores beta^{97,98}.

El efecto de los bloqueadores de los canales de calcio para el pronóstico de los pacientes con SCASEST solo se ha investigado en pequeños estudios clínicos aleatorizados. La mayor parte de los resultados recogidos con las dihidropiridinas se deriva de estudios clínicos con nifedipino. Ningún estudio clínico ha demostrado un beneficio significativo en el IAM ni en la prevención secundaria tras el IAM, sino más bien una tendencia perjudicial, de forma que el estudio Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) tuvo que interrumpirse precozmente debido a un exceso de reinfartos con nifedipino comparado con metoprolol⁸⁸. En cambio, los estudios Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial (DAVIT) I y II con verapamilo, considerados conjuntamente, han demostrado reducciones significativas en muerte súbita, reinfarto y mortalidad total; el máximo beneficio se ha observado en pacientes con función ventricular izquierda preservada⁹⁹. Se han visto tendencias similares en estudios con diltiazem¹⁰⁰. A diferencia de los bloqueadores beta, parece que no hay un efecto de clase entre los antagonistas de los canales de calcio.

Otros fármacos antianginosos

El nicorandil, un agonista de los canales de potasio, ha reducido el objetivo primario combinado en pacientes con angina estable, pero nunca se ha probado en pacientes con SCA¹⁰¹. La ivabradina inhibe selectivamente la corriente principal del marcapasos en el nodo sinusal y puede utilizarse en pacientes seleccionados con contraindicaciones para bloqueadores beta¹⁰². La ranolazina ejerce efectos antianginosos al inhibir la corriente tardía de sodio. No ha sido efectiva para reducir los episodios cardiovasculares mayores en el estudio Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (MERLIN)-TIMI 36, aunque ha reducido la tasa de isquemia recurrente¹⁰³.

5.2. Fármacos antiplaquetarios

La activación plaquetaria y su ulterior agregación desempeñan un papel predominante en la propagación de la trombosis arterial y, por lo tanto, son dianas terapéuticas críticas en el manejo de los SCA. El tratamiento antiplaquetario debe instaurarse lo más precozmente posible después del diagnóstico de SCASEST, al objeto de reducir el riesgo de complicaciones isquémicas agudas y la recurrencia de episodios aterotrombóticos. Se puede inhibir las plaquetas mediante tres clases de fármacos, cada una de ellas con un mecanismo de acción distinto.

El ácido acetilsalicílico actúa sobre la ciclooxigenasa (COX-1), inhibe la formación de tromboxano A₂ e induce una inhibición funcional permanente de las plaquetas. No obstante, se debe inhibir otra vía

Recomendaciones para los fármacos antiisquémicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Está indicado el tratamiento oral o intravenoso con nitratos para aliviar la angina; el tratamiento intravenoso con nitratos está recomendado en pacientes con angina recurrente y/o signos de insuficiencia cardíaca	I	C	—
Los pacientes en tratamiento crónico con bloqueadores beta ingresados por SCA deben continuar el tratamiento con bloqueadores beta si no están en clase Killip \geq III	I	B	91
El tratamiento oral con bloqueadores beta está indicado en todos los pacientes con disfunción ventricular izquierda (véase la sección 5.5.5) sin contraindicaciones	I	B	86, 90, 91
Los bloqueadores de los canales de calcio están recomendados para el alivio sintomático en pacientes que ya reciben nitratos y bloqueadores beta (dihidropiridínicos) y en pacientes con contraindicaciones para bloqueo beta (benzodiazepinas o feniletilamina)	I	B	88
Los bloqueadores de los canales de calcio están recomendados en pacientes con angina vasospástica	I	C	—
Se debe considerar el tratamiento con un bloqueador beta intravenoso en el momento del ingreso en pacientes hemodinámicamente estables (clase Killip < III) con hipertensión y/o taquicardia	IIa	C	93
Nifedipino u otras dihidropiridinas no están recomendadas, excepto si se combinan con bloqueadores beta	III	B	88

SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

complementaria de la agregación plaquetaria para asegurar la eficacia del tratamiento y prevenir la trombosis coronaria. El adenosindifosfato (ADP) que se une al receptor plaquetario P2Y₁₂ desempeña un papel importante en la activación y la agregación plaquetarias amplificando la respuesta plaquetaria inicial al daño vascular. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ constituyen una herramienta terapéutica importante en los SCA. Los profármacos tienopiridínicos, como clopidogrel y prasugrel, se biotransforman activamente en moléculas que se unen irreversiblemente al receptor P2Y₁₂. El derivado pirimidínico ticagrelor pertenece a una nueva clase de fármacos que, sin necesidad de biotransformación, se une reversiblemente al receptor P2Y₁₂ y antagoniza la señalización del ADP y la activación plaquetaria. Los antagonistas i.v. del receptor de GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatida y tirofiban) se dirigen a la vía común final de la agregación plaquetaria.

5.2.1. Ácido acetilsalicílico

Según estudios realizados hace 30 años, el ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de IAM recurrente o muerte en pacientes con lo que entonces se denominaba angina inestable (*odds ratio* [OR] = 0,47; IC95%, 0,37-0,61; $p < 0,001$)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Se recomienda una dosis de carga masticable entre 150 y 300 mg¹⁰⁷. El ácido acetilsalicílico i.v. es una forma alternativa de aplicación, pero no se ha investigado en estudios clínicos y no se encuentra disponible en todas partes. Una dosis diaria de mantenimiento de 75-100 mg tiene la misma eficacia que dosis mayores y conlleva menos riesgo de intolerancia gastrointestinal¹⁰⁸, que puede requerir la interrupción del tratamiento en hasta el 1% de los pacientes. Las respuestas alérgicas al ácido acetilsalicílico (*shock* anafiláctico, sarpullidos y reacciones asmáticas) son raras (< 0,5%). La desensibilización puede ser una opción en pacientes seleccionados.

Debido a que el ácido acetilsalicílico inhibe fiablemente la COX-1, no se requiere monitorizar sus efectos, a menos que el diagnóstico de falta de cumplimiento pueda ayudar al manejo. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno, pueden inhibir reversiblemente la COX-1 y prevenir la inhibición irreversible del ácido acetilsalicílico, además de que pueden causar efectos protrombóticos a través de la inhibición de COX-2. Por consiguiente, los AINE pueden aumentar el riesgo de episodios isquémicos y se debe evitarlos¹⁰⁹.

5.2.2. Inhibidores del receptor P2Y₁₂

5.2.2.1. Clopidogrel

En la tabla 7 se presenta una perspectiva general de los inhibidores del receptor P2Y₁₂. La ticlopidina es la primera tienopiridina investigada en el contexto de los SCA, pero fue sustituida por el clopidogrel debido a sus efectos secundarios. La ticlopidina todavía puede usarse en pacientes alérgicos al clopidogrel, aunque pueden producirse reacciones cruzadas. En el estudio Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE), una dosis de carga de 300 mg de sulfato de hidrógeno de clopidogrel seguida de 75 mg diarios de mantenimiento durante 9-12 meses, además del ácido acetilsalicílico, redujo la incidencia de muerte por causas cardiovasculares e IAM no fatal o accidente cerebrovascular, comparada con ácido acetilsalicílico solo (el 9,3 frente al 11,4%; RR = 0,80; IC95%, 0,72-0,90; $p < 0,001$) en pacientes con SCASEST asociado a elevación de los marcadores cardíacos o depresión del segmento ST en el ECG o edad > 60 años con antecedentes de cardiopatía isquémica¹¹⁰. La reducción del riesgo de infarto de miocardio fue significativa y se produjo una tendencia hacia la reducción de muertes y accidentes cerebrovasculares. El beneficio fue consistente en todos los grupos de riesgo y entre todos los subgrupos de pacientes (ancianos, desviación del segmento ST, con o sin elevación de los biomarcadores cardíacos, con o sin ICP, diabéticos). El beneficio fue consistente durante los primeros 30 días, así como en los 11 meses siguientes¹¹¹. Puede haber un efecto rebote tras la interrupción del tratamiento con clopidogrel, sobre todo en pacientes tratados de manera conservadora¹¹². No obstante, no hay evidencia sólida que respalde el tratamiento más allá de los 12 meses.

Se ha observado un aumento de la tasa de episodios de hemorragias mayores con el clopidogrel (el 3,7 frente al 2,7%; RR = 1,38; IC95%, 1,13-1,67; $p = 0,001$), pero sin aumento significativo de las hemorragias fatales o que pongan en riesgo la vida¹¹⁰. Sin embargo, en la cohorte entera, que incluye a pacientes sometidos a revascularización por ICP o cirugía, el beneficio del tratamiento con clopidogrel superó el riesgo de hemorragia. El tratamiento de 1.000 pacientes resultó en 21 muertes cardiovasculares, IAM o accidentes cerebrovasculares menos, al coste de un exceso de 7 pacientes que requirieron transfusión y una tendencia para 4 pacientes que sufrieron hemorragias con peligro vital¹¹³.

La dosis de carga de 600 mg de clopidogrel tiene un comienzo de acción más rápido y un efecto inhibitor más potente que la dosis de 300 mg^{114,115}. La dosis diaria de mantenimiento del clopidogrel de 150 mg también alcanza un efecto inhibitor ligeramente superior y más constante que la dosis de 75 mg¹¹⁶. En el estudio CURRENT/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions (CURRENT-OASIS)¹¹⁷, el clopidogrel administrado a una dosis de carga de 600 mg, seguido de 150 mg diarios durante 7 días y 75 mg diarios los días siguientes se comparó con las dosis convencionales en pacientes con IAMCEST o SCASEST. Para la inclusión se consideró como requisito cualquier cambio en el ECG compatible con isquemia o elevación de los biomarcadores cardíacos. La angiografía coronaria con vistas a ICP tenía que realizarse lo antes posible, y nunca más tarde de las 72 h tras la aleatorización. En conjunto, el régimen de mayor dosis no fue más efectivo que el régimen de dosis convencional, con una tasa similar a los 30 días del objetivo combinado de muerte cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular (el 4,2 frente al 4,4%; *hazard ratio*

Tabla 7
Perspectiva general de los estudios con P2Y₁₂

Estudio	Población	Comparación	Objetivo principal	Mortalidad	IAM	ACV	Trombosis del stent	Hemorragia
Cure ¹¹⁰ (2001)	12.562 SCASEST	Clopidogrel 75 mg (300 mg de carga) frente a placebo	Muerte CV, IAM, ACV Clopidogrel: 9,3% Placebo: 11,4% (p < 0,001) RAR: 2,1%; RRR: 20%; NNT = 48	Causas CV: clopidogrel: 5,1% placebo: 5,5% (p = NS)	Clopidogrel: 5,2% Placebo: 6,7% (p no descrita)	Clopidogrel: 1,2% Placebo: 1,4% (p no descrita)	No descrito	Hemorragia mayor ^b : clopidogrel: 3,7% placebo: 2,7% (p = 0,001) NNH = 100
Cure IPC ¹⁴⁶ (2001)	2.658 SCASEST sometidos a IPC	Como CURE (después de ICP, clopidogrel en ambos grupos durante 1 mes)	Muerte CV, IAM o RVD urgente e n 30 días Clopidogrel: 4,5% Placebo: 6,4% RAR: 1,9% RRR: 30% NNT = 53	Clopidogrel: 2,4% Placebo: 2,3% (p = NS)	Clopidogrel: 4,5% Placebo: 6,4% (p no descrita)	No descrito	No descrito	Hemorragia mayor ^b : clopidogrel: 2,7% placebo: 2,5% (p = 0,69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	13.608 sometidos a ICP SCASEST, 74% IAMCEST, 26%	Prasugrel 10 mg (60 mg de carga) frente a clopidogrel 75 mg (300 mg de carga)	Muerte CV, IAM, ACV Prasugrel: 9,9% Clopidogrel: 12,1% (p < 0,001) RAR, 2,2% RRR, 27% NNT = 45	Causas CV: prasugrel, 2,1%; clopidogrel, 2,4% (p = 0,31) Cualquier causa: prasugrel, 3%; clopidogrel, 3,2% (p = 0,64)	Prasugrel: 7,3% Clopidogrel: 9,5% (p < 0,001)	Prasugrel: 1% Clopidogrel: 1% (p = 0,93)	Prasugrel, 1,1% Clopidogrel, 2,4% (p < 0,001)	Hemorragias mayores no relacionadas con la cirugía ^d : prasugrel, 2,4%; clopidogrel, 1,8% (p = 0,03) NNH = 167 Hemorragias mayores relacionadas con la cirugía: prasugrel, 13,4%; clopidogrel, 3,2% (p < 0,001) NNH = 10 (cirugía)
PLATO ¹³² (2009)	18.624 SCASEST, 59% IAMCEST, 38% (invasiva y no invasiva)	Ticagrelor 90 mg b.i.d. (180 mg de carga) frente a clopidogrel 75 mg (300-600 mg de carga)	Muerte por causas vasculares, IAM, ACV Ticagrelor: 9,8% Clopidogrel: 11,7% (p < 0,001) RAR: 1,9% RRR: 16% NNT = 53	Causas vasculares: ticagrelor, 4%; clopidogrel, 5,1% (p = 0,001) Cualquier causa: ticagrelor, 4,5%; clopidogrel, 5,9% (p < 0,001)	Ticagrelor: 5,8% Clopidogrel: 6,9% (p = 0,005)	Ticagrelor: 1,5% Clopidogrel: 1,3% (p = 0,22)	Véase más abajo	Hemorragias mayores ^e : ticagrelor, 11,6%; clopidogrel, 1,2% (p = 0,43) NNH = NA Hemorragias no relacionadas con la cirugía: ticagrelor, 4,5%; clopidogrel, 3,8% (p = 0,03) NNH = 143 (no sometidos a cirugía)
PLATO Planned Invasive Strategy ¹³³ (2010)	13.408 (estrategia invasiva) SCASEST: 50,9% IAMCEST: 49,1%	Como PLATO	Muerte por causas vasculares, IAM, ACV: ticagrelor, 9%; clopidogrel, 10,7% (p = 0,0025) RAR: 1,7% RRR: 16% NNT = 59	Muerte CV: ticagrelor, 3,4%; clopidogrel, 4,3% (p = 0,25) Cualquier causa: ticagrelor, 3,9%; clopidogrel, 5% (p = 0,010)	Ticagrelor: 5,3% Clopidogrel: 6,6% (p = 0,0023)	Ticagrelor: 1,2% Clopidogrel: 1,1% (p = 0,65)	Ticagrelor: 2,2% Clopidogrel: 3% (p = 0,014)	Hemorragias mayores ^e : ticagrelor, 11,6%; clopidogrel, 1,5% NNH = NA
CURRENT OASIS ¹¹⁷ (2010)	25.086 (estrategia invasiva) SCASEST, 63% IAMCEST, 37%	Clopidogrel dosis doble (600 mg de carga 150 mg días 2-7, luego 75 mg frente a dosis estándar 75 mg (150 mg dosis de carga)	Muerte CV, IAM, ACV (a los 30 días): doble, 4,2%; estándar, 4,4% (p = 0,30)	Muerte CV: doble, 2,1%; estándar, 2,2% Cualquier causa: doble, 2,3%; estándar, 2,4%	Doble: 1,9% Estándar: 2,2% (p = 0,09)	Doble: 0,5% Estándar: 0,5% (p = 0,95)	No descrito	Hemorragias mayores ^e : Doble: 2,5% Estándar: 2% (p = 0,01) NNH = 200
CURRENT PCI ¹⁰⁸ (2010)	17.263 sometidos a ICP, 95% stents SCASEST, 63% IAMCEST, 37%	Como CURRENT	Muerte CV, IAM, ACV (a los 30 días): doble, 3,9% ; estándar, 4,5% (p = 0,039) RAR: 0,6% RRR: 14% NNT = 167	Muerte CV: doble, 1,9%; estándar, 1,9% Cualquier causa: doble, 1,9%; estándar, 2,1%	Doble: 2,0% Estándar: 2,6% (p = 0,018)	Doble: 0,4% Estándar: 0,4% (p = 0,56)	No se describen los valores absolutos (31% de RRR con la dosis doble frente a la dosis estándar)	Hemorragias mayores ^e : doble, 1,6%; estándar, 1,1% (p = 0,009) NNH = 200

ACV: accidente cerebrovascular; b.i.d.: dos veces al día; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; NA: no aplica; NNH: número de pacientes que es necesario tratar para detectar efectos adversos; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio; NS: no significativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; RVD: revascularización del vaso diana; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aProbable o definido según *Academic Research Consortium*.

^bDefinición de CURE.

^cValores hasta el final del seguimiento (no solo hasta el día 30 como objetivo principal).

^dCriterios TIMI

^eCriterios PLATO

^fSólo se incluye el componente a doble ciego del estudio (es decir, dosis alta frente a dosis baja de clopidogrel).

^gCriterios CURRENT.

[HR] = 0,94; IC95%, 0,83-1,06; $p = 0,30$), pero se asoció a un aumento a los 30 días de las tasas de hemorragias mayores, valoradas según los criterios de CURRENT (el 2,5 frente al 2%; HR = 1,24; IC95%, 1,05-1,46; $p = 0,01$) o TIMI (el 1,7 frente al 1,3%; HR = 1,26; IC95%, 1,03-1,54; $p = 0,03$) y necesidad de transfusión sanguínea (el 2,2 frente al 1,7%; HR = 1,28; IC95%, 1,07-1,54; $p = 0,01$). Un análisis de un subgrupo preespecificado de 17.263 pacientes (de los que el 63,1% tenía SCASEST) sometidos a ICP demostró una reducción en el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular/IAM/accidente cerebrovascular del 3,9 frente al 4,5% (HR = 0,86; IC95%, 0,74-0,99; $p = 0,039$) debido a una reducción de la tasa de IAM en el régimen de dosis más elevada (el 2 frente al 2,6%; HR = 0,69; IC95%, 0,56-0,87; $p = 0,001$). La tasa de trombosis del *stent* (según la definición del Academic Research Consortium [ARC]) se redujo significativamente, independientemente del tipo de *stent*, para la trombosis en el *stent* probable o confirmada (HR = 0,69; IC95%, 0,56-0,87; $p = 0,001$) y la trombosis en el *stent* confirmada (HR = 0,54; IC95%, 0,39-0,74; $p = 0,0001$). Las hemorragias mayores definidas por CURRENT fueron más comunes con la dosis doble de clopidogrel que con la dosis estándar (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,41; IC95%, 1,09-1,83; $p = 0,009$). Sin embargo, las tasas de hemorragias mayores TIMI no difirieron significativamente entre los grupos (el 1 frente al 0,7%; HR = 1,36; IC95%, 0,97-1,90; $p = 0,074$). No hubo un exceso de riesgo significativo de hemorragia fatal o intracraneal o de hemorragias relacionadas con la cirugía con el régimen de dosis mayor de clopidogrel. No hubo heterogeneidad entre los resultados de los pacientes con IAMCEST y SCASEST. el objetivo primario compuesto se redujo en grado similar en ambos subgrupos (IAMCEST, el 4,2 frente al 5%; HR = 0,83; IC95%, 0,66-1,05; $p = 0,117$. SCASEST, el 3,6 frente al 4,2%; HR = 0,87; IC95%, 0,72-1,06; $p = 0,167$)¹⁰⁸.

La amplia variabilidad en la respuesta farmacodinámica al clopidogrel está ligada a varios factores, como los polimorfismos genéticos. El clopidogrel se convierte en el hígado en su metabolito activo mediante dos etapas, que dependen de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), el CYP3A4 y el CYP2C19. Además, la absorción del clopidogrel (y del prasugrel) está regulada por la glucoproteína P (codificada por ABCB1), que es una bomba de extrusión dependiente de adenosintrifosfato (ATP) que transporta varias moléculas a través de las membranas extracelulares e intracelulares. Se expresa, entre otros lugares, en las células epiteliales del intestino, donde la expresión o la función aumentadas pueden modificar la biodisponibilidad de fármacos que son sustratos. Como resultado, la eficiencia de la formación del metabolito activo varía notablemente entre individuos y está influida (entre otros factores como edad, diabetes y función renal) por variaciones genéticas que afectan a la glucoproteína P y la función del CYP2C19¹¹⁸. Los polimorfismos de ABCB1 y CYP2C19 de un único nucleótido, con pérdida de función parcial o total, se han demostrado asociados a una inhibición reducida de la agregación plaquetaria y a un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares, aunque las evidencias publicadas sobre este aspecto son contradictorias^{119,120}. Aunque las pruebas genéticas no se realizan sistemáticamente en la práctica clínica, se ha intentado identificar a quienes responden mal al clopidogrel mediante pruebas de función plaquetaria *ex vivo*¹²¹. Se ha demostrado que los niveles elevados de reactividad plaquetaria tras la administración de clopidogrel se asocian a un riesgo aumentado de trombosis en el *stent* y otros episodios isquémicos^{122,123}. Sin embargo, el papel clínico de las pruebas de función plaquetaria sigue sin estar definido. En el único estudio clínico aleatorizado que ha probado la adaptación de la dosis de clopidogrel según la actividad plaquetaria residual, no se obtuvo ventaja clínica al aumentar la dosis de clopidogrel en pacientes con baja respuesta, a pesar de un moderado aumento de la inhibición plaquetaria¹²⁴. Diversos estudios clínicos actualmente en marcha deberían aclarar el impacto de adaptar el tratamiento según los resultados de las pruebas de reactividad plaquetaria, pero hasta el momento no se puede recomendar el uso clínico habitual de los tests de función plaquetaria en pacientes con SCA tratados con clopidogrel.

Los inhibidores de la bomba de protones que inhiben el CYP2C19, especialmente el omeprazol, reducen la inhibición plaquetaria *ex vivo* inducida por clopidogrel, pero no se dispone todavía de evidencia clínica concluyente de que la administración conjunta de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones aumente el riesgo de episodios isquémicos^{125,126}. Un estudio clínico aleatorizado (interrumpido prematuramente por falta de presupuesto) ha probado el habitual omeprazol con clopidogrel frente a clopidogrel solo en pacientes con indicación de tratamiento antiplaquetario doble durante 12 meses, incluidos pacientes previamente sometidos a ICP, SCA u otras indicaciones. El omeprazol no produjo un aumento de la tasa de episodios isquémicos, pero se asoció a una disminución de las hemorragias del tracto gastrointestinal superior¹²⁷. No obstante, la tasa de episodios isquémicos en este estudio fue baja y no se sabe si el omeprazol puede reducir la eficacia del clopidogrel en un contexto de mayor riesgo. Los inhibidores potentes (como ketoconazol) o los inductores (como rifampicina) del CYP3A4 pueden reducir significativamente o aumentar, respectivamente, el efecto inhibitor del clopidogrel, pero se usan raramente en pacientes con SCASEST.

Efectos adversos del clopidogrel. Además de las hemorragias, los ocasionales efectos adversos del clopidogrel son los trastornos gastrointestinales (diarrea, molestias abdominales) y sarpullidos. La púrpura trombótica trombocitopénica y las discrasias sanguíneas ocurren raramente. La desensibilización al clopidogrel es una opción para tratar la alergia al clopidogrel.

5.2.2.2. Prasugrel

El prasugrel requiere dos pasos metabólicos para formar su metabolito activo, que es químicamente parecido al metabolito activo del clopidogrel¹¹⁹. El primer paso solo necesita esterasas plasmáticas; el segundo paso, en el hígado, está mediado por las enzimas CYP. Por consiguiente, el prasugrel produce una inhibición plaquetaria más rápida y constante que el clopidogrel¹²⁸. La respuesta al prasugrel no parece estar afectada significativamente por los inhibidores de CYP, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, o por las variantes de pérdida de función del gen CYP2C19; tampoco está afectada por una función reducida de ABCB1¹²⁹.

En el estudio TRITON to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38, se comparó una dosis de carga de prasugrel de 60 mg seguida de 10 mg diarios con una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de 75 mg diarios en pacientes que no habían tomado clopidogrel y se sometían a ICP, ya fuera angioplastia primaria para IAMCEST o IAMCEST reciente, o en pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto, una vez que se había realizado la angiografía coronaria¹³⁰. Los pacientes con SCASEST tratados conservadoramente no fueron incluidos en este estudio. Se podía incluir a los pacientes con SCASEST si habían tenido síntomas isquémicos de no más de 72 h de progresión, una clasificación de riesgo TIMI ≥ 3 y una desviación del segmento ST de ≥ 1 mm o elevación de los biomarcadores cardíacos. En la cohorte de SCASEST (10.074 pacientes), la medicación del estudio podía administrarse en el periodo que iba desde la identificación de anatomía coronaria adecuada para ICP hasta 1 h después de abandonar el laboratorio de hemodinámica. El objetivo primario combinado (muerte cardiovascular, IAM no fatal o accidente cerebrovascular) ocurrió en el 11,2% de los pacientes tratados con clopidogrel y en el 9,3% de los pacientes tratados con prasugrel (HR = 0,82; IC95%, 0,73-0,93; $p = 0,002$), sobre todo debido a la reducción significativa de riesgo de IAM (del 9,2 al 7,1%; RRR = 23,9%; IC95%, 12,7%-33,7%; $p < 0,001$)¹³⁰. No hubo diferencias en las tasas de accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular. En la cohorte entera, la tasa de trombosis en el *stent* confirmada o probable (tal como lo define el ARC) se redujo significativamente en el grupo de prasugrel comparado con el grupo de clopi-

dogrel (el 1,1 frente al 2,4%; HR = 0,48; IC95%, 0,36-0,64; $p < 0,001$). Los resultados correspondientes a los pacientes con SCAEST no están disponibles.

En la cohorte entera hubo un aumento significativo de la tasa de hemorragias mayores TIMI no asociadas a CABG (el 2,4 frente al 1,8%; HR = 1,32; IC95%, 1,03-1,68; $p = 0,03$), principalmente debido a un aumento significativo de los sangrados espontáneos (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,51; IC95%, 1,09-2,08; $p = 0,01$), pero no de hemorragias relacionadas con el acceso arterial (el 0,7 frente al 0,6%; HR = 1,18; IC95%, 0,77-1,82; $p = 0,45$), lo que significa que la exposición a largo plazo a un fármaco antiplaquetario potente es lo que determina la hemorragia. Las hemorragias que ponen en riesgo la vida aumentaron significativamente con el tratamiento con prasugrel (el 1,4 frente al 0,9%; HR = 1,52; IC95%, 1,08-2,13; $p = 0,01$), así como las hemorragias fatales (el 0,4 frente al 0,1%; HR = 4,19; IC95%, 1,58-11,11; $p = 0,002$), en el grupo de prasugrel comparado con clopidogrel. Hubo evidencia de daño neto con prasugrel en pacientes con antecedentes de episodios cerebrovasculares¹³⁰. Además, no se produjo un beneficio clínico neto en pacientes mayores de 75 años o con bajo peso corporal (< 60 kg). Se observó mayor beneficio sin aumento de riesgo de hemorragia en los pacientes diabéticos. No hubo diferencias en la eficacia entre pacientes con deterioro renal (ACr < 60 ml/min) y sin deterioro renal (ACr > 60 ml/min).

Efectos adversos del prasugrel. La tasa de otros efectos adversos en el estudio TRITON fue similar con prasugrel y clopidogrel. Se produjo trombocitopenia con la misma frecuencia en ambos grupos (0,3%), mientras que la neutropenia fue menos frecuente en el grupo de prasugrel ($< 0,1\%$ frente al 0,2%; $p = 0,02$).

5.2.2.3 Ticagrelor

El ticagrelor pertenece a una nueva clase química, las ciclopentil-triazolopirimidinas, y es un inhibidor oral que se une de forma reversible al P2Y₁₂ con una vida media plasmática de ~12 h. El grado de inhibición del P2Y₁₂ está determinado por las concentraciones plasmáticas de ticagrelor y, en menor medida, su metabolito activo. Igual que el prasugrel, tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, y además tiene un final de acción más rápido, de forma que la recuperación de la función plaquetaria es más rápida (tabla 8)¹³¹. El ticagrelor aumenta la concentración de fármacos metabolizados a través de CYP3A, como la simvastatina, mientras que los inhibidores moderados de CYP3A, como el diltiazem, aumentan su concentración y reducen la velocidad del final de acción del ticagrelor.

En el estudio PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO), se aleatorizó a los pacientes con riesgo moderado-alto de SCAEST (programados para manejo conservador o invasivo) o con IAMCEST programados para angioplastia primaria a recibir clopidogrel 75 mg diarios, con una dosis de carga de 300 mg, o una dosis de carga de ticagrelor de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día¹³². Se permitió que los pacientes que se sometían a angioplastia recibieran de manera enmascarada un bolo adicional de 300 mg de dosis de carga de clopidogrel (dosis de carga total, 600 mg) o placebo, y también se les recomendaba que recibieran una dosis adicional de 90 mg de ticagrelor (o placebo) si habían pasado más de 24 h desde la dosis inicial de carga. El tratamiento se prolongó 12 meses, con una duración mínima deseable de 6 meses y una duración media de exposición al fármaco en estudio de 9 meses¹³². En total, 11.067 pacientes tuvieron un diagnóstico final de IAMSEST o angina inestable. Se exigió que los pacientes con SCAEST tuvieran un inicio sintomático en las primeras 24 h y cumplieran al menos dos de los siguientes criterios de inclusión: elevación de los biomarcadores de necrosis miocárdica, cambios isquémicos del segmento ST y características clínicas asociadas a un aumento del riesgo (como edad ≥ 60 años, IAM o CABG previos, enfermedad coronaria con lesiones de $\geq 50\%$ en al menos dos vasos, enfermedad cerebrovascular previamente documentada, diabetes mellitus, enfermedad vascular

Tabla 8
Inhibidores P2Y₁₂

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Profármaco, limitado por metabolización	Profármaco, no limitado por metabolización	Fármaco activo
Inicio del efecto*	2-4 h	30 min	30 min
Duración del efecto	3-10 días	5-10 días	3-4 días
Interrupción antes de la cirugía mayor	5 días	7 días	5 días

*El 50% inhibición de la agregación plaquetaria.

periférica o disfunción renal crónica). En el conjunto de la cohorte, el objetivo primario de eficacia compuesto (muerte de causa vascular, IAM o accidente cerebrovascular) se redujo del 11,7% en el grupo de clopidogrel al 9,8% en el grupo de ticagrelor (HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92; $p < 0,001$). Según el plan analítico estadístico previamente definido, la muerte por causas vasculares se redujo significativamente del 5,1 al 4% respectivamente (HR = 0,79; IC95%, 0,69-0,91; $p = 0,001$) y el IAM, del 6,9 al 5,8% (HR = 0,84; IC95%, 0,75-0,95; $p = 0,005$). No hubo diferencias significativas en las tasas de accidente cerebrovascular (el 1,3 frente al 1,5%; $p = 0,22$). La incidencia de trombosis en el *stent* confirmada se redujo del 1,9 al 1,3% ($p < 0,01$) y la mortalidad total, del 5,9 al 4,5% ($p < 0,001$). En conjunto, no hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO entre los grupos de clopidogrel y ticagrelor (el 11,2 frente al 11,6%; $p = 0,43$). Las hemorragias mayores no quirúrgicas aumentaron del 3,8% en el grupo de clopidogrel al 4,5% en el grupo de ticagrelor (HR = 1,19; IC95%, 1,02-1,38; $p = 0,03$). Las hemorragias mayores relacionadas con CABG fueron similares con ticagrelor y clopidogrel (el 7,4 frente al 7,9%; $p = 0,32$). Las hemorragias menores aumentaron con ticagrelor respecto a clopidogrel. No hubo diferencias entre los grupos en las tasas totales de hemorragias fatales (el 0,3% en ambos) a pesar de una tasa más elevada de hemorragias intracraneales fatales en el grupo de ticagrelor. Los pacientes que tenían inicialmente troponina positiva presentaron una reducción significativa del objetivo primario con ticagrelor respecto a clopidogrel (el 10,3 frente al 12,3%; HR = 0,85; IC95%, 0,77-0,94), a diferencia de los pacientes con troponina inicial negativa (el 7 frente al 7%), igual que los pacientes con diagnóstico final de IAMSEST (el 11,4 frente al 13,9%; HR = 0,83; IC95%, 0,73-0,94) comparados con los que tuvieron un diagnóstico final de angina inestable (el 8,6 frente al 9,1%; HR = 0,96; IC95%, 0,75-1,22). Mientras que la reducción de la tasa de trombosis en el *stent* por el ticagrelor se observó precozmente¹³³, la mayor parte del beneficio en términos de reducción de IAM y muerte tuvo lugar progresivamente en 12 meses, con una separación continua de las curvas de episodios a los 12 meses¹³².

El ticagrelor redujo la mortalidad precoz y tardía tras CABG. En 1.261 pacientes sometidos a cirugía que antes de la cirugía habían estado en tratamiento con los fármacos en estudio durante menos de 7 días, el objetivo primario compuesto ocurrió en el 10,6% con ticagrelor frente al 13,1% con clopidogrel (HR = 0,84; IC95%, 0,60-1,16; $p = 0,29$). La mortalidad total se redujo con ticagrelor del 9,7 al 4,7% (HR = 0,49; IC95%, 0,32-0,77; $p < 0,01$); la muerte cardiovascular, del 7,9 al 4,1% (HR = 0,52; IC95%, 0,32-0,85; $p < 0,01$), y la muerte no cardiovascular, del 2 al 0,7% ($p = 0,07$). No hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragias quirúrgicas mayores entre los dos grupos. Según el protocolo, se debe reiniciar el ticagrelor cuando se considere seguro en cuanto a sangrado (véase más adelante)¹³⁴.

Efectos adversos del ticagrelor. Además de las tasas aumentadas de hemorragias menores o mayores no quirúrgicas con ticagrelor, los efectos adversos incluyen disnea, aumento en la frecuencia de las pausas ventriculares y elevación asintomática del ácido úrico^{132,135,136}. La disnea inducida por ticagrelor ocurre más frecuentemente (hasta el 15%) en la primera semana de tratamiento y puede ser transitoria o persistente hasta el cese de este, pero solo esporádicamente es tan grave como para que haya que interrumpir el tratamiento^{132,137}. La disnea no parece estar asociada a un deterioro de la función cardiaca o pulmonar¹³⁷. Las pausas ventriculares asociadas al ticagrelor consisten fundamentalmente en pausas sinoauriculares nocturnas asintomáticas; se debe recomendar precaución con los pacientes con enfermedad sinoauricular avanzada o bloqueo AV de segundo o tercer grado, a menos que ya estén tratados con un marcapasos permanente. Se desconoce el mecanismo de la disnea y las pausas ventriculares¹³⁷. Se ha observado un ligero aumento de la creatinina sérica con ticagrelor comparado con clopidogrel en el estudio PLATO, pero esta diferencia dejó de ser aparente 1 mes después de la finalización del tratamiento¹³². Las tasas de anomalías gastrointestinales y sarpullidos fueron similares con ticagrelor y clopidogrel¹³⁶.

5.2.2.4 Interrupción transitoria de los inhibidores de P2Y₁₂ para cirugía

El tratamiento antiplaquetario (oral) doble debe iniciarse precozmente en los pacientes con SCASEST, ya que los beneficios son mayo-

res que los riesgos en todos los pacientes. Se ha alegado que hay que interrumpir transitoriamente las tienopiridinas antes de la angiografía debido a la posible necesidad de cirugía. Algunos estudios antiguos señalaban que hay riesgo aumentado de hemorragia mayor en pacientes que han recibido clopidogrel antes de la CABG. En el estudio CURE, el tiempo medio hasta la cirugía fue de 26 días y como promedio fue de 12 días para los pacientes hospitalizados¹¹³. La decisión de interrumpir el clopidogrel se dejó a criterio de la práctica local. Los beneficios del clopidogrel sobre el placebo en la reducción del riesgo de episodios isquémicos tenían lugar antes de la cirugía principalmente (RR = 0,82; IC95%, 0,58-1,16) comparados con después de la cirugía (RR = 0,97; IC95%, 0,75-1,26). Las tasas de hemorragias mayores fueron más elevadas con clopidogrel (RR = 1,27; IC95%, 0,96-1,69), pero parecían reducirse si el clopidogrel se interrumpía los 5 días previos a la intervención quirúrgica. Algunos estudios observacionales posteriores han demostrado un aumento significativo de las tasas de transfusión sanguínea y reintervención, pero no de la mortalidad, cuando el clopidogrel se administraba los 5 días previos a la CABG¹³⁸⁻¹⁴⁰. En el estudio ACUTY, se sometió a 1.539 pacientes a CABG; el 50,9% de ellos había recibido clopidogrel antes de la intervención. Los pacientes expuestos a clopidogrel tuvieron una hospitalización prolongada (12 frente a 8,9 días; p = 0,0001), pero menos episodios isquémicos (muerte, IAM o revascularización no programada) a los 30 días (el 12,7 frente al 17,3%; p < 0,01), y no presentaron una tasa de hemorragias mayores no quirúrgicas más elevada (el 3,4 frente al

Recomendaciones para los fármacos antiplaquetarios orales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe administrar AAS a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones para una dosis de carga inicial de 150-300 mg y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg diarios a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	107, 108
Se debe añadir un inhibidor P2Y ₁₂ al AAS lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones, como riesgo excesivo de sangrado	I	A	110, 130, 132
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones (preferiblemente no omeprazol) en combinación con la antiagregación plaquetaria doble para pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, y es adecuado en pacientes con múltiples factores de riesgo adicionales (infección por <i>Helicobacter pylori</i> , edad ≥ 65 años, uso concomitante de anticoagulantes o esteroides)	I	A	125-127
Se desaconseja la interrupción prolongada o permanente de inhibidores P2Y ₁₂ en los 12 meses siguientes al episodio principal, excepto cuando esté clínicamente indicado	I	C	—
Se recomienda ticagrelor (180 mg dosis de carga, 90 mg dos veces al día) para todos los pacientes con un riesgo de episodios isquémicos de moderado a alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B	132
Se recomienda prasugrel (60 mg dosis de carga, 10 mg dosis diaria) para pacientes que nunca han tomado inhibidores P2Y ₁₂ (especialmente diabéticos) de los que se conozca la anatomía coronaria y que vayan a someterse a ICP, excepto si hay riesgo elevado de hemorragia que ponga en peligro la vida u otras complicaciones ^d	I	B	130
Se recomienda clopidogrel (300 mg dosis de carga, 75 mg dosis diaria) para pacientes a los que no se puede tratar con ticagrelor o prasugrel	I	A	110, 146, 147
Se recomienda una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg (o una dosis suplementaria de 300 mg en el momento de la ICP después de una dosis inicial de carga de 300 mg) para pacientes programados para estrategia invasiva cuando no se pueda administrar ticagrelor o prasugrel	I	B	108, 114, 115
Se debe considerar una dosis más elevada de mantenimiento de clopidogrel de 150 mg diarios durante los primeros 7 días para pacientes manejados con ICP que no tengan riesgo elevado de hemorragia	Ila	B	108
No se aconseja aumentar sistemáticamente la dosis de mantenimiento de clopidogrel basándose en las pruebas de función plaquetaria, pero puede considerarse en casos seleccionados	Ilb	B	124
Se puede considerar genotipificación o determinación de la función plaquetaria en casos seleccionados cuando se usa clopidogrel	Ilb	B	119, 121
En pacientes pretratados con inhibidores P2Y ₁₂ que necesitan cirugía mayor no urgente (incluida CABG), se debe considerar posponer la cirugía al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días en el caso del prasugrel, cuando sea clínicamente factible y el paciente no presente riesgo elevado de episodios isquémicos	Ila	C	—
Se debe considerar reiniciar el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel después de la CABG en cuanto se considere seguro	Ila	B	134
No está recomendado combinar AAS con un AINE (inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivo)	III	C	—

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; COX: ciclooxigenasa; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

^dEn las «Guías de Práctica Clínica sobre Revascularización», el prasugrel tiene una recomendación IIa como indicación general, incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel o anatomía coronaria no conocida. Aquí la recomendación de clase I se refiere al subgrupo específicamente definido.

3,2%; $p = 0,87$) o hemorragias mayores posquirúrgicas (el 50,3 frente al 50,9%; $p = 0,83$) que los pacientes que no recibieron clopidogrel antes de la CABG. El uso de clopidogrel antes de la cirugía fue un predictor independiente de la reducción de episodios isquémicos, pero no de un exceso de sangrado¹⁴¹.

Otros factores, aparte del tiempo de administración o de supresión del tratamiento con clopidogrel antes de la CABG, pueden desempeñar un papel en el exceso de sangrado. En un estudio de 4.794 pacientes que se sometían a CABG (electiva y no electiva), los factores que se asociaban de manera independiente al objetivo combinado de hemorragia (reintervención por hemorragia, transfusión de glóbulos rojos o caída del hematocrito > 15%) fueron el hematocrito basal ($p < 0,0001$), la cirugía con circulación extracorpórea ($p < 0,0001$), la experiencia del cirujano ($p = 0,02$), el sexo femenino ($p < 0,0001$), el bajo ACr ($p = 0,0002$), la angina ($p = 0,0003$), el tratamiento con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa antes de la CABG ($p = 0,0004$) y el número de vasos afectados ($p = 0,002$)¹⁴². El uso de clopidogrel los 5 días previos a la intervención no se asociaba a una tasa hemorrágica más elevada una vez que se tenía en cuenta estos otros factores (OR = 1,23; IC95%, 0,52-2,10; $p = 0,45$).

No se recomienda la interrupción del clopidogrel en las cohortes de alto riesgo, como las que tienen isquemia activa en presencia de una anatomía de riesgo (p. ej., tronco coronario izquierdo o enfermedad multivaso proximal grave), y hay que prestar especial atención en reducir el sangrado al someter a estos pacientes a CABG en presencia de clopidogrel¹⁴³. Solo a los pacientes con riesgo de sangrado muy alto, como en la reintervención quirúrgica o la CABG compleja con intervención valvular, puede ser razonable interrumpir el clopidogrel transitoriamente los 3-5 días previos a la intervención en los casos de isquemia activa y considerar estrategias de tipo puente (véase más adelante).

En el estudio PLATO, se recomendó la interrupción transitoria del tratamiento con clopidogrel 5 días y con ticagrelor 1-3 días antes de la CABG. En un análisis de los pacientes que recibían la medicación en estudio dentro de los 7 días de la cirugía, las tasas de hemorragias mayores quirúrgicas y transfusiones no fueron diferentes con clopidogrel o ticagrelor¹³⁴. Aunque las tasas de IAM no fatal y accidentes cerebrovasculares no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos de esta cohorte, la mortalidad se redujo a la mitad en el grupo de ticagrelor (el 4,7 frente al 9,7%; HR = 0,49; IC95%, 0,32-0,77; $p < 0,01$) y gran parte de esta diferencia tuvo lugar precozmente tras la CABG. En este análisis, el 36% de los pacientes de cada grupo reiniciaron el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel en los 7 días siguientes a la cirugía, un 26-27% lo reinició después de más de 7 días y un 37-38% no lo reinició¹³⁴. Sigue sin conocerse cuál es el momento óptimo para reiniciar la mediación después de la CABG.

5.2.2.5 Interrupción del tratamiento antiplaquetario doble crónico

La interrupción de los fármacos antiplaquetarios puede producir un aumento de la tasa de recurrencias^{122,144}. La interrupción temprana del tratamiento antiplaquetario doble tras la implantación de un *stent* aumenta el riesgo de trombosis subaguda del *stent*, que conlleva un pronóstico especialmente adverso, con una mortalidad que oscila entre el 15 y el 45% a 1 mes. La interrupción del tratamiento antiplaquetario doble puede ser razonable en el caso de un procedimiento quirúrgico necesario más de 1 mes después del SCA en pacientes que no lleven un *stent* farmacológico.

Cuando la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble sea obligatoria, como en los casos en que se requiere cirugía urgente (p. ej., neurocirugía) o cuando no se pueda controlar las hemorragias mayores con tratamiento local, no se puede proponer un tratamiento alternativo eficaz que esté probado. Se han propuesto las heparinas de bajo peso molecular, pero no hay pruebas de su eficacia¹⁴⁵.

El resumen de las características del producto de los tres tipos de inhibidores de P2Y₁₂ estipula que hay que retirarlos 7 días antes de la

cirugía. Sin embargo, el manejo de los pacientes que se encuentran en tratamiento antiplaquetario doble y necesitan intervención quirúrgica depende del grado de urgencia y los riesgos trombótico y hemorrágico de cada caso. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos pueden realizarse con tratamiento antiplaquetario doble o, al menos, con ácido acetilsalicílico solo, con unas tasas de sangrado aceptables. Se precisa un enfoque multidisciplinario (cardiólogo, anestesta y cirujano) para determinar el riesgo del paciente y escoger la mejor estrategia.

En el caso de los pacientes con SCASEST, hay que sopesar el riesgo de hemorragia relacionado con la cirugía frente al riesgo de episodios isquémicos recurrentes relacionados con la interrupción del tratamiento, teniendo presentes el tipo de cirugía, el riesgo isquémico y el grado de enfermedad coronaria, el tiempo transcurrido desde el episodio agudo y, para los pacientes sometidos a ICP, el tiempo transcurrido desde la angioplastia, independientemente de que se haya usado un *stent* farmacológico y el riesgo de trombosis del *stent*. En los procedimientos quirúrgicos con riesgo de sangrado de bajo a moderado, los cirujanos deben animarse a operar con el paciente en tratamiento antiplaquetario doble. Cuando se considere adecuado realizar una inhibición P2Y₁₂ moderada en el momento de la cirugía, como suele ocurrir justo después de un SCA en pacientes que se someten a CABG, se puede interrumpir el tratamiento doble cuando se acerque el momento de la cirugía. En estas circunstancias, es razonable retirar el clopidogrel 5 días antes de la cirugía, o menos si la función plaquetaria medida con un método validado muestra una respuesta pobre al clopidogrel, e interrumpir el prasugrel 7 días antes de la cirugía; el ticagrelor puede interrumpirse 5 días antes de la cirugía. En pacientes de muy alto riesgo para quienes el cese del tratamiento antiplaquetario antes de la cirugía conlleve alto riesgo (p. ej., durante las primeras semanas después de implantar un *stent*), se ha propuesto cambiar antes de la cirugía a un fármaco antiplaquetario de vida media corta y efecto reversible, como los inhibidores del receptor GPIIb/IIIa tirofiban o eptifibatida, aunque esta aproximación todavía no está basada en la evidencia. El tratamiento antiplaquetario doble debe reanudarse en cuanto se considere seguro.

5.2.3. Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa

Los tres inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa aprobados para uso clínico son fármacos i.v. que pertenecen a diferentes clases: el abciximab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal; la eptifibatida es un péptido cíclico, y el tirofiban es una molécula peptidomimética. Un metaanálisis de 29.570 pacientes tratados médicamente en un principio y programados para angioplastia mostró un 9% de RRR de muerte o IAM no fatal con los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa (el 10,7 frente al 11,5%; $p = 0,02$)¹⁴⁹. No se observó una reducción de muertes o IAM en pacientes tratados solo con fármacos que recibieron inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa frente a placebo. El único beneficio significativo se observó cuando los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa se mantenían durante la angioplastia (el 10,5 frente al 13,6%; OR = 0,74; IC95%, 0,57-0,96; $p = 0,02$). El uso de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa se asoció a un aumento de las complicaciones hemorrágicas, aunque el sangrado intracraneal no aumentó significativamente. Muchos de los estudios clínicos antiguos llevados a cabo con estos inhibidores se realizaron en ausencia de clopidogrel o de los nuevos inhibidores P2Y₁₂.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: inicio del tratamiento antes del procedimiento frente a inicio del tratamiento en el momento del procedimiento

El estudio ACUITY¹⁵⁰ probó en 9.207 pacientes la administración de cualquier inhibidor del receptor de GP IIb/IIIa mediante una estrategia retrasada selectiva (solo durante la angioplastia) frente a

una estrategia de administración rutinaria en el momento del diagnóstico, siguiendo un diseño factorial 2×2 . Los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa se usaron en un 55,7% de los pacientes durante 13,1 h en la estrategia atrasada selectiva y en el 98,3% de los pacientes durante 18,3 h (mediana de pretratamiento, 4 h) en la estrategia previa habitual. En conjunto, el 64% de los pacientes recibieron tienopiridinas antes de la angiografía o la angioplastia. La estrategia aplazada selectiva se asoció a una tasa de hemorragias mayores no quirúrgicas a los 30 días menor que con la estrategia previa habitual (el 4,9 frente al 6,1%; RR = 0,80; IC95%, 0,67-0,95; $p = 0,009$), sin diferencias significativas en las tasas de episodios isquémicos (el 7,9 frente al 7,1%; RR = 1,12; IC95%, 0,97-1,29; $p = 0,13$). El resultado clínico neto (que incorpora tanto el resultado isquémico como las hemorragias mayores) a los 30 días fue similar (el 11,7 frente al 11,7%; RR = 1; IC95%, 0,89-1,11; $p = 0,93$; no inferioridad, $p < 0,001$).

En el estudio Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY-ACS) se aleatorizó a 9.492 pacientes asignados a estrategia invasiva a recibir precozmente eptifibatida o placebo con uso condicional de eptifibatida después de la angiografía para la ICP¹⁵¹. El objetivo principal combinado incluía muerte, IAM, isquemia recurrente que requiere revascularización urgente o «rescate trombotico» (complicación trombotica durante la angioplastia que requiere el uso de un *kit* de rescate) a las 96 h. De los 5.559 pacientes que se sometieron a angioplastia en el grupo de eptifibatida condicional retardada, el 38% recibió un tratamiento activo con un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa. No hubo una reducción significativa del resultado principal en los grupos de tratamiento con eptifibatida condicional precoz frente a retardado (el 9,3 frente al 10%; OR = 0,92; IC95%, 0,80-1,06; $p = 0,23$). Tampoco hubo interacciones significativas entre los subgrupos importantes y el objetivo principal, como pacientes con troponinas elevadas o pacientes diabéticos. El objetivo secundario de muerte por cualquier causa o IAM a los 30 días también fue similar (el 11,2% precoz frente al 12,3% retardado; OR = 0,89; IC95%, 0,89-1,01; $p = 0,08$). También se examinó la misma variable durante la fase médica del estudio clínico (ya fuera hasta la angioplastia o cirugía o para todos los pacientes tratados médicamente hasta los 30 días), y los cálculos a los 30 días fueron similares (el 4,3% eptifibatida precoz frente al 4,2% placebo), lo que indica que no existe efecto de tratamiento entre los pacientes manejados médicamente. Las tasas de hemorragia mayor fueron más elevadas entre los pacientes asignados a eptifibatida precoz comparadas con las del tratamiento condicional retardado usando múltiples definiciones (sangrado mayor TIMI a las 120 h, el 2,6 frente al 1,8%; OR = 1,42; IC95%, 1,97-1,89; $p = 0,015$). Por consiguiente, este estudio ha demostrado que no existe ventaja con el uso precoz de eptifibatida en una estrategia invasiva comparada con la estrategia condicional retardada en el contexto del tratamiento antitrombotico contemporáneo, en el que una minoría de pacientes con angioplastia recibió eptifibatida en el grupo condicional retardado.

Diferentes estudios clínicos concuerdan en mostrar mayores tasas de sangrado asociado al tratamiento previo con inhibidores de GPIIb/IIIa. Por lo tanto, no se deben utilizar hasta después de la angiografía. En pacientes que se someten a ICP, su uso puede basarse en los resultados angiográficos (p. ej., la presencia de trombo o la extensión de la enfermedad), elevación de troponinas, tratamiento previo con un inhibidor de P2Y₁₂, edad del paciente y otros factores que influyen en el riesgo de hemorragias graves^{2,152}. Se puede considerar el uso previo de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa en caso de isquemia activa en pacientes de alto riesgo o cuando no sea factible la antiagregación plaquetaria doble. Los pacientes que reciban tratamiento inicial con eptifibatida o tirofiban antes de la angiografía deben mantenerse con el mismo fármaco durante y después de la angioplastia.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se asocia a los tres inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa aprobados en distintos grados (véase la sección 5.5.10).

Se han descrito unas tasas de trombocitopenia aguda que varían entre el 0,5y el 5,6% en los estudios clínicos de administración parenteral de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa, que son comparables a las observadas con heparina no fraccionada (HNF) sola^{153,154}. La trombocitopenia tardía puede ocurrir también después de 5-11 días, y ambos tipos, la aguda y la tardía, pueden deberse a anticuerpos dependientes del fármaco¹⁵⁵. El abciximab aumenta en más del doble la incidencia de trombocitopenia grave en comparación con placebo. El riesgo es menor con eptifibatida (el 0,2% de trombocitopenia grave en el estudio Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy [PUR-SUIT])¹⁵⁶ o tirofiban. En el estudio Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial (TARGET), sufrieron trombocitopenia el 2,4% de los pacientes tratados con abciximab y el 0,5% de los tratados con tirofiban ($p < 0,001$)¹⁵⁷.

Comparación de la eficacia de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa

El abciximab se ha probado en el contexto de la angioplastia en una comparación frente a tirofiban en el estudio clínico TARGET, en el que dos tercios de los pacientes tenían SCASEST¹⁵⁸. El abciximab resultó ser superior al tirofiban en dosis estándar en reducción de riesgo de muerte, IAM y revascularización urgente a los 30 días, pero esta diferencia dejó de ser significativa a los 6 meses¹⁵⁹. Otros estudios posteriores han explorado el efecto de dosis más elevadas de tirofiban en diversos contextos clínicos, y los resultados de los metaanálisis indican que un bolo de dosis elevada de tirofiban (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de infusión) tiene una eficacia similar al abciximab^{160,161}. No existen resultados comparables para la eptifibatida.

Combinación de inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa con ácido acetilsalicílico y con un inhibidor de P2Y₁₂

Hay pocos datos disponibles sobre los beneficios de añadir un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa a la combinación de ácido acetilsalicílico con inhibidor P2Y₁₂ en el contexto de los SCASEST. En el estudio Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-2 (ISAR-REACT-2), se aleatorizó a 2.022 pacientes con SCASEST de alto riesgo después de un pretratamiento con ácido acetilsalicílico y 600 mg de clopidogrel a recibir abciximab o placebo durante la angioplastia. La proporción de pacientes diabéticos era similar en los distintos grupos (media, 26,5%); el 52% de los pacientes tenían troponinas elevadas y el 24,1% había sufrido un IAM previo. El objetivo combinado a los 30 días de muerte, IAM o revascularización urgente tuvo lugar con una frecuencia significativamente menor en los pacientes tratados con abciximab frente a placebo (el 8,9 frente al 11,9%; RR = 0,75; IC95%, 0,58-0,97; $p = 0,03$). La mayor parte de la reducción del riesgo con abciximab se debía a una reducción de muerte e IAM no fatal. El efecto fue más pronunciado en algunos subgrupos preespecificados, sobre todo en pacientes con troponinas positivas (el 13,1 frente al 18,3%; HR = 0,71; IC95%, 0,54-0,95; $p = 0,02$). La duración del pretratamiento con clopidogrel no tuvo influencia en el resultado, y no se produjo efecto detectable del tratamiento con abciximab en los pacientes con troponinas negativas o en los diabéticos. No obstante, el número de pacientes diabéticos incluidos en este estudio puede haber sido demasiado bajo para proporcionar un poder estadístico robusto capaz de detectar un efecto.

En los estudios TRITON y PLATO, las tasas de uso de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa fueron el 55 y el 27%, respectivamente. Los pacientes que recibieron un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa en el estudio TRITON presentaron tasas más elevadas de sangrado TIMI

mayor y sangrado menor no quirúrgico, pero el uso de un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa no tuvo influencia en el riesgo relativo de hemorragia con prasugrel comparado con clopidogrel (interacción, $p = 0,19$)¹⁶². El prasugrel redujo las tasas de muerte, IAM o accidente cerebrovascular comparado con el clopidogrel, tanto con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa (el 6,5 frente al 8,5%; HR = 0,76; IC95%, 0,64-0,90) como sin ellos (el 4,8 frente al 6,1%; HR = 0,78; IC95%, 0,63-0,97). En el estudio PLATO, el ticagrelor también redujo las tasas de muerte, IAM o accidente cerebrovascular en pacientes que recibieron un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa (el 10 frente al 11,1%; HR = 0,90; IC95%, 0,76-1,07) y en los que no (el 9,7 frente al 11,9%; HR = 0,82; IC95%, 0,74-0,92)¹³².

En conjunto, es razonable combinar un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa con ácido acetilsalicílico y con un inhibidor P2Y₁₂ en pacientes con SCASEST que se someten a angioplastia y presentan riesgo alto de IAM durante el procedimiento pero no tienen riesgo alto de hemorragia.

Inhibidores del receptor de la glucoproteína y tratamiento anticoagulante coadyuvante

La mayoría de los estudios clínicos que han demostrado un beneficio del tratamiento con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa han utilizado un anticoagulante. Varios estudios en el contexto de la SCASEST, así como estudios observacionales en la angioplastia, han demostrado que las heparinas de bajo peso molecular, sobre todo la enoxaparina, pueden utilizarse de forma segura con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa sin comprometer su eficacia, aunque la enoxaparina sola por vía subcutánea no protege adecuadamente contra la trombosis por catéter durante la angioplastia primaria a pesar de esta combinación¹⁶³. En el estudio Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5), se usaron los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa junto con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y fondaparinux en 1.308 pacientes o enoxaparina en 1.273 pacientes¹⁶⁴. En general, las complicaciones hemorrágicas fueron menores con fondaparinux que con enoxaparina (véase la sección 5.3). La bivalirudina y las heparinas no fraccionadas/heparinas de bajo peso molecular presentaron un perfil de seguridad y eficacia equivalente cuando se usaron con ácido acetilsalicílico, clopidogrel e inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa en el estudio ACUITY¹⁶⁵. La combinación de bivalirudina e inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa resultó en una tasa de episodios isquémicos similar que con bivalirudina sola, pero se asoció a una tasa superior de episodios hemorrágicos mayores¹⁶⁶. Por lo tanto, esta combinación no puede recomendarse para uso habitual.

Dosis de los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa

El uso de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa en la práctica habitual se ha explorado en diversos registros. Se han observado tasas más elevadas de episodios hemorrágicos mayores, en parte relacionados con un exceso de dosis^{167,168}. Los factores asociados a exceso de dosis fueron edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia renal, peso corporal bajo, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca congestiva. Los pacientes que recibieron una dosis excesiva de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa presentaron una tasa de hemorragia mayor ajustada que fue un 30% más elevada que la de los que recibieron una dosis adecuada. Por lo tanto, las tasas de episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos pueden infrarrepresentar lo que ocurre en el mundo real, en el que los pacientes tienden a tener más comorbilidades.

Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa y cirugía de revascularización aortocoronaria

Los pacientes que se someten a CABG mientras reciben inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa requieren unas medidas apropiadas para asegurar la hemostasia adecuada y la interrupción del tratamiento farmacológico antes o, cuando no sea factible, durante la cirugía. La

eptifibatida y el tirofiban tienen una vida media corta (~ 2 h), de modo que la función plaquetaria debida a la unión reversible al receptor puede recuperarse al final de la CABG. El abciximab tiene una vida media plasmática corta (10 min), pero se disocia lentamente de la plaqueta, con una vida media de ~ 4 h, de modo que la recuperación de la respuesta de agregación plaquetaria a un valor normal o casi normal dura ~ 48 h después de que la infusión se haya terminado (aunque el abciximab unido al receptor puede detectarse durante mucho más tiempo). Si se produce un exceso de sangrado, se puede realizar una transfusión de plaquetas frescas (véase la sección 5.5.9). También se puede considerar la suplementación de fibrinógeno con plasma fresco congelado o crioprecipitado, ya sea solo o en combinación con la transfusión de plaquetas, para manejar las complicaciones hemorrágicas mayores asociadas a la administración de tirofiban y eptifibatida¹⁶⁹.

5.3. Anticoagulantes

Los anticoagulantes se utilizan en el tratamiento de los SCASEST para inhibir la formación de trombina o su actividad y, de esta forma, reducir los episodios tromboticos. Hay evidencia de que la anticoagulación es efectiva además de la inhibición plaquetaria y que la combinación de ambas estrategias es más efectiva que cualquiera de los tratamientos por separado^{171,172}. Se han estudiado y están en estudio diversos anticoagulantes para los SCASEST que actúan en diferentes niveles de la cascada de coagulación:

- Inhibidores indirectos de la coagulación (requieren antitrombina para una acción completa).
 - Inhibidores indirectos de la trombina: HNF; heparinas de bajo peso molecular (HBPM).
 - Inhibidores indirectos del factor Xa: HBPM; fondaparinux.

Recomendaciones para los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La decisión de combinar fármacos antiplaquetarios, un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa y anticoagulantes debe tomarse en relación con el riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos	I	C	–
En pacientes que ya reciben agregación plaquetaria doble, la adición de un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa para la ICP de alto riesgo (troponinas elevadas, trombo visible) está recomendada cuando el riesgo de hemorragia sea bajo	I	B	152, 161
Se debe considerar añadir eptifibatida o tirofiban AAS antes de la angiografía para pacientes de alto riesgo que no han recibido una dosis de carga con inhibidores P2Y ₁₂	IIa	C	–
Se puede considerar la administración de eptifibatida o tirofiban a pacientes de alto riesgo que ya reciben antiagregación plaquetaria doble, antes de la angiografía precoz, si hay isquemia en curso y el riesgo hemorrágico es bajo	IIb	C	–
No está recomendado administrar sistemáticamente inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa antes de la angiografía en una estrategia terapéutica invasiva	III	A	151, 170
Los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa no están recomendados para pacientes que reciben antiagregación plaquetaria doble y tratamiento conservador	III	A	150, 151

AAS: ácido acetilsalicílico; GP: glucoproteína; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

- Inhibidores directos de la coagulación
 - Inhibidores directos del factor Xa: apixabán, rivaroxabán, otamixabán.
 - Inhibidores directos de la trombina: bivalirudina, dabigatrán.

En la figura 3 se muestra un resumen de los anticoagulantes y su acción sobre la cascada de coagulación. Se puede encontrar información más detallada sobre los anticoagulantes en otras fuentes¹⁷¹.

5.3.1. Inhibidores indirectos de la cascada de coagulación

5.3.1.1. Fondaparinux

El único inhibidor selectivo del factor X activado (factor Xa) disponible para uso clínico es el fondaparinux, un pentasacárido sintético estructuralmente similar a la secuencia que se une a la antitrombina común a todas las formas de heparina. Inhibe el factor Xa de la coagulación uniéndose reversiblemente y de forma no covalente a la antitrombina, con alta afinidad. Cataliza la inhibición mediada por antitrombina del factor Xa, con lo que se evita la generación de trombina. El fondaparinux aumenta 300 veces la capacidad de la antitrombina para inhibir el factor Xa. La inhibición de 1 U de factor Xa previene la producción de 50 U de trombina.

La biodisponibilidad del fondaparinux es del 100% después de la inyección subcutánea, con un tiempo medio de eliminación de 17 h, por lo que puede administrarse una vez al día. Se elimina principalmente por vía renal, y está contraindicado cuando el ACr es < 20 ml/min. El fondaparinux es insensible a la inactivación por proteínas neutralizantes de heparina liberadas por las plaquetas. No se ha descrito ningún caso confirmado de trombocitopenia inducida por heparina con este fármaco, incluso tras un uso amplio en el contexto de la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa. Por lo tanto, la monitorización del recuento plaquetario no es necesaria. No se requiere ajuste de dosis ni monitorización de la actividad anti-Xa. El fondaparinux no tiene influencia significativa en las variables habituales que miden la actividad anticoagulante, como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPA), el tiempo de activación de la coagulación y el tiempo de protrombina y trombina.

En los SCA se recomienda una dosis diaria fija de 2,5 mg de fondaparinux. Esta dosis se ha seleccionado a partir de los resultados de Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA), un estudio de dosis de fondaparinux, y se ha probado posteriormente en dos grandes estudios clínicos en fase III (OASIS-5 y OASIS-6)¹⁷³⁻¹⁷⁵. En el estudio PENTUA, la dosis de 2,5 mg resultó ser al menos tan eficaz y segura como las dosis más elevadas. El fondaparinux también se ha probado en el contexto de la ICP de urgencia o electiva a dosis de 2,5 y 5 mg vía i.v. No se observaron diferencias significativas en la eficacia y la seguridad entre las dosis de 2,5 y 5 mg ni entre las dos dosis de fondaparinux y el grupo control de HNF¹⁷⁶; no obstante, con solo 350 pacientes incluidos, el estudio no tuvo suficiente potencia estadística. Hubo tendencia a que se produjera más frecuentemente el cierre abrupto del vaso y la aparición inesperada de un trombo angiográfico en los dos grupos de fondaparinux que en el grupo HNF (el 2,5 y el 5,1% para la dosis de 2,5 mg de fondaparinux y 0 y el 4,3% para la dosis de 5 mg de fondaparinux frente al 0,9 y el 0,9% para el grupo control de HNF)¹⁷⁶.

En el estudio OASIS-5, se aleatorizó a 20.078 pacientes con SCASEST a recibir 2,5 mg de fondaparinux subcutáneo una vez al día o enoxaparina subcutánea 1 mg/kg dos veces al día durante un máximo de 8 días (media, 5,2 frente a 5,4 días)¹⁷⁵. El resultado clínico principal de muerte, IAM o isquemia refractaria a los 9 días fue del 5,7% para enoxaparina frente al 5,8% para fondaparinux (HR = 1,01; IC95%, 0,90-1,13), de forma que cumplió los criterios de no inferioridad. En el mismo momento, los sangrados mayores fueron la mitad en el grupo de fondaparinux: el 2,2 frente al 4,1% con enoxaparina (HR = 0,52; IC95%, 0,44-0,61; p < 0,001). El sangrado mayor fue predictor inde-

pendiente de la mortalidad a largo plazo, y se redujo significativamente con fondaparinux a los 30 días (el 2,9 frente al 3,5%; HR = 0,83; IC95%, 0,71-0,97; p = 0,02) y a los 6 meses (el 5,8 frente al 6,5%; HR = 0,89; IC95%, 0,80-1; p = 0,05). A los 6 meses, el objetivo combinado de muerte, IAM o accidente cerebrovascular fue significativamente más baja con fondaparinux que con enoxaparina (el 11,3 frente al 12,5%; HR = 0,89; IC95%, 0,82-0,97; p = 0,007). En la población sometida a angioplastia, se observó una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores (incluidas las complicaciones del punto de acceso) a los 9 días en el grupo de fondaparinux comparado con el grupo de enoxaparina (el 2,4 frente al 5,1%; HR = 0,46; IC95%, 0,35-0,61; p < 0,001). Es interesante señalar que la tasa de hemorragia mayor no tuvo influencia del momento de la intervención después de la inyección de la última dosis de fondaparinux (el 1,6 frente al 1,3% para < 6 h frente a > 6 h, respectivamente). El trombo por catéter se observó más frecuentemente con fondaparinux (0,9%) que con enoxaparina (0,4%), pero se eliminó con la inyección de un bolo determinado empíricamente de HNF en el momento de la angioplastia. Como la tasa de episodios isquémicos fue similar en los grupos de fondaparinux y heparina a los 9 días, el beneficio clínico neto de muerte, IAM, accidente cerebrovascular y sangrado mayor favorece al grupo de fondaparinux frente a enoxaparina (el 8,2 frente al 10,4%; HR = 0,78; IC95%, 0,67-0,93; p = 0,004).

Se ha propuesto una explicación mecanística para la diferencia observada entre los regímenes de fondaparinux y enoxaparina¹⁷⁷. El fondaparinux, a una dosis de 2,5 mg diarios, produce un efecto anticoagulante medido por la actividad anti-Xa un 50% inferior que la enoxaparina a la dosis estándar. De forma parecida, la inhibición de la formación de trombina determinada por el potencial de generación de trombina es también 2 veces menor con fondaparinux. Esto indica que un nivel bajo de anticoagulación es suficiente para prevenir episodios isquémicos posteriores durante la fase aguda de los SCASEST en pacientes que reciben tratamiento antiplaquetario completo con ácido acetilsalicílico y clopidogrel más inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa en muchos casos, pues no hubo diferencias en el objetivo primario entre el grupo de fondaparinux y el grupo de enoxaparina a los 9 días en el estudio OASIS-5¹⁷⁵. Este bajo nivel de anticoagulación explica la reducción significativa en el riesgo de sangrado. No obstante, un nivel tan bajo de anticoagulación no es suficiente para prevenir la formación de trombos por catéter durante la angioplastia en un entorno altamente trombogénico. Esto también confirma la necesidad de administrar un bolo adicional de HNF en el momento de la ICP a los pacientes tratados inicialmente con fondaparinux.

El estudio Fondaparinux Trial With Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndromes (FUTURA)/OASIS-8 ha investigado la dosis óptima de HNF que se tiene que administrar en bolo durante la angioplastia a pacientes tratados inicialmente con fondaparinux¹⁷⁸. En este estudio, se aleatorizó a 2.026 pacientes inicialmente tratados con fondaparinux, sometidos a angioplastia en las 72 h siguientes al comienzo del tratamiento, a recibir un bolo i.v. de dosis baja de HNF (50 UI/kg), independientemente de la dosis de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa (en caso de administrarse alguno) o una dosis estándar de HNF, concretamente 85 UI/kg (que se redujo a 60 U/kg en caso de usar un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa), ajustado por el tiempo de activación de la coagulación determinado de manera enmascarada. La angioplastia se realizó poco después de la administración de la última dosis de fondaparinux (4 h). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al objetivo primario combinado (sangrado mayor, sangrado menor o complicaciones vasculares relacionadas con el punto de acceso) a las 48 h de la angioplastia (grupo de dosis baja frente a grupo de dosis estándar, el 4,7 frente al 5,8%; OR = 0,80; IC95%, 0,54-1,19; p = 0,27). La tasa de sangrado mayor no fue significativamente diferente entre los dos grupos (el 1,2 frente al 1,4% en el grupo de dosis estándar frente al grupo de dosis baja) y fue similar a la observada en pacientes sometidos a ICP en el grupo

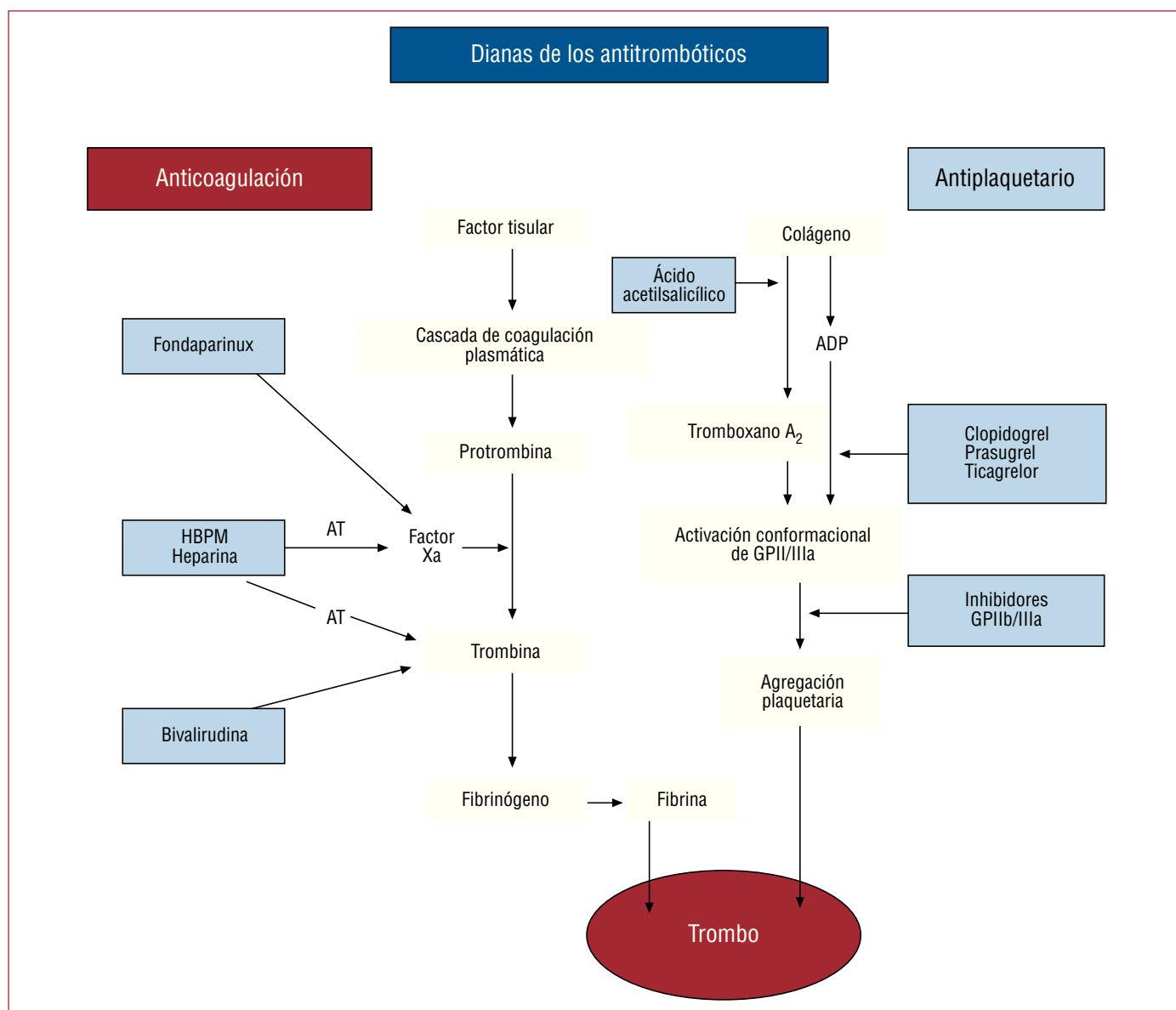


Figura 3. Dianas de los fármacos antitrombóticos. AT: antitrombina; GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

de fondaparinux del estudio OASIS-5 (el 1,5% a las 48 h, misma definición de sangrado). Los episodios de sangrado menor fueron menos frecuentes en el grupo de dosis baja (grupo de dosis baja frente a grupo de dosis estándar, el 0,7 frente al 1,7%; OR = 0,40; IC95%, 0,16-0,97; $p = 0,04$). El beneficio clínico neto (sangrado mayor a las 48 h o revascularización del vaso diana a los 30 días) favoreció al grupo de dosis estándar (grupo de dosis baja frente a grupo de dosis estándar, el 5,8 frente al 3,9%; OR = 1,51; IC95%, 1-2,28; $p = 0,05$). El objetivo secundario de muerte, IAM o revascularización del vaso diana también favoreció al grupo de dosis estándar (grupo de dosis baja frente a grupo de dosis estándar, el 4,5 frente al 2,9%; OR = 1,58; IC95%, 0,98-2,53; $p = 0,06$). La trombosis por catéter fue rara (el 0,5% en el grupo de dosis baja y el 0,1% en el grupo de dosis estándar; $p = 0,15$). Las implicaciones prácticas de estos resultados son que se debe recomendar un bolo de dosis estándar de HNF en el momento de la angioplastia para pacientes pretratados con fondaparinux basándose en un beneficio clínico neto más favorable y un menor riesgo de trombosis por catéter comparado con la dosis baja de HNF.

5.3.1.2. Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM son una clase de compuestos derivados de la heparina con unos pesos moleculares que varían entre 2.000 y 10.000 Da. Presentan una actividad anti-Xa y anti-IIa equilibrada, dependiendo del peso molecular, con mayor actividad anti-IIa a medida que aumenta el peso molecular. Las HBPM tienen diferentes propiedades farmacocinéticas y actividades anticoagulantes y, por lo tanto, no son clínicamente intercambiables. Las HBPM presentan diversas ventajas sobre la HNF, especialmente una absorción casi completa tras la administración subcutánea, menor unión a proteínas, menor activación plaquetaria y, en consecuencia, una relación dosis-efecto más predecible¹⁷¹. Además, hay menos riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con HBPM que con HNF. Las HBPM se eliminan, al menos parcialmente, por vía renal. El riesgo de acumulación aumenta según disminuye la función renal, lo que produce un aumento del riesgo de sangrado. La mayoría de las HBPM están contraindicadas en caso de insuficiencia renal con un ACr < 30 ml/min. Sin embargo, en el caso de la enoxaparina, se recomienda un ajuste

de dosis en pacientes con ACr < 30 ml/min (1 mg/kg una vez al día en lugar de dos veces al día).

Las dosis de HBPM usadas en los SCASEST están ajustadas al peso corporal y normalmente se administran subcutáneamente dos veces al día, aunque es posible administrar un bolo i.v. inicial en pacientes de alto riesgo¹⁷⁹⁻¹⁸². Con las dosis utilizadas actualmente en la práctica clínica, no es necesario monitorizar la actividad anti-Xa, excepto en poblaciones especiales, como los pacientes con insuficiencia renal u obesidad. El nivel óptimo de actividad anti-Xa que hay que alcanzar en el tratamiento de pacientes con SCASEST sigue sin estar bien definido. En pacientes tratados por tromboembolia venosa, el franja terapéutica es 0,6-1 UI/ml, sin que haya una relación clara entre la actividad anti-Xa y el resultado clínico. No obstante, el riesgo de sangrado aumenta cuando la actividad anti-Xa está por encima de 1 UI/ml¹⁸³. En los SCASEST, se ha probado la enoxaparina en un estudio de prueba de dosis a 1,25 y 1 mg/kg dos veces al día. El pico de la actividad anti-Xa fue de 1,5 UI/ml con la dosis más alta y 1 UI/ml con la dosis baja. Con la dosis de 1,25 mg/kg, la tasa de sangrado mayor durante 14 días fue del 6,5% (sobre todo en los puntos de instrumentación). Con la dosis de 1,0 mg/kg, la tasa de hemorragia mayor se redujo al 1,9%. Los pacientes con hemorragia mayor presentaron una actividad anti-Xa en la gama de 1,8-2 UI/ml¹⁸⁴. En una cohorte de gran tamaño con pacientes no seleccionados con angina inestable/IAMSEST, la actividad anti-Xa baja (< 0,5 UI/ml) después de administrar enoxaparina se asoció a un aumento de la mortalidad > 3 veces respecto a los pacientes que tenían unos niveles de anti-Xa dentro del objetivo de 0,5-1,2 UI/ml. Los valores bajos de anti-Xa (< 0,5 UI/ml) se asociaron de forma independiente a la mortalidad a los 30 días, lo que pone de manifiesto la necesidad de alcanzar cifras de anti-Xa de al menos 0,5 UI/ml con enoxaparina siempre que sea posible¹⁸⁵. Además, se ha demostrado, en estudios observacionales y en pequeños estudios clínicos en el contexto de una ICP, que la actividad anti-Xa > 0,5 UI/ml se asocia a una incidencia baja de episodios isquémicos y hemorrágicos^{186,187}.

Se han publicado varios metaanálisis sobre la eficacia de las HBPM frente a HNF en los SCASEST. El primero de ellos, que incluyó 12 estudios clínicos con diferentes fármacos y un total de 17.157 pacientes, confirmó que las heparinas en pacientes con SCASEST tratados con ácido acetilsalicílico confirieron un beneficio significativo sobre el placebo en cuanto a muerte o IAM (OR = 0,53; IC95%, 0,38-0,73; p = 0,0001). No hubo una ventaja significativa a favor de las HBPM respecto a la HNF en las variables de eficacia o seguridad¹⁷². Un metaanálisis de todos los estudios clínicos que han probado la enoxaparina frente a la HNF, con un total de 21.946 pacientes, no ha demostrado diferencias significativas entre los dos compuestos en cuanto a muerte a los 30 días (el 3 frente al 3%; OR = 1; IC95%, 0,85-1,17). Se ha observado una reducción significativa en el objetivo combinado de muerte o IAM a los 30 días a favor de la enoxaparina frente a HNF (el 10,1% frente al 11%; OR = 0,91; IC95%, 0,83-0,99). Un análisis *post-hoc* de subgrupos ha demostrado una reducción significativa en muerte o IAM a los 30 días en pacientes tratados con enoxaparina que no recibieron HNF previamente a la aleatorización frente al grupo de HNF (el 8 frente al 9,4%; OR = 0,81; IC95%, 0,70-0,94). No se han observado diferencias significativas en la población total en las transfusiones sanguíneas (el 7,2 frente al 7,5%; OR = 1,01; IC95%, 0,89-1,14) o hemorragias mayores (el 4,7 frente al 4,5%; OR = 1,04; IC95%, 0,83-1,30) a los 7 días de la aleatorización o en la población de pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante antes de la aleatorización. Un metaanálisis posterior, que ha abarcado todos los estudios clínicos con enoxaparina en los SCA, no solo en los SCASEST, ha obtenido los mismos resultados¹⁸⁸. Por último, en estudios clínicos de pequeño tamaño, se ha explorado la eficacia y la seguridad de las HBPM comparadas con la HNF cuando se prescriben combinadas con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa. En conjunto, no hubo diferencias significativas en las variables de seguridad. Ninguno de estos estudios demostró diferencias de eficacia en las variables importantes, excepto el estudio Integrilin and Enoxaparin

Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT), en el que se detectó una diferencia significativa a favor de la enoxaparina más eptifibatida sobre la HNF más eptifibatida¹⁸⁹⁻¹⁹¹. No obstante, ninguno de estos estudios clínicos tuvo el suficiente poder estadístico para obtener conclusiones definitivas.

La mayoría de estos estudios clínicos se han llevado a cabo en un momento en que la estrategia invasiva no era práctica habitual, y en algunos de ellos se desaconsejaba. Como resultado, se sometió a estrategia invasiva solo a una minoría de los pacientes en estos estudios, y es probable que cualquier conclusión que pueda extraerse de ellos esté desfasada. El único estudio que ha comparado la enoxaparina frente a HNF utilizando un enfoque contemporáneo, con una tasa elevada de angioplastia, revascularización, implantación de *stent* y tratamiento antiplaquetario activo con ácido acetilsalicílico, clopidogrel e inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa es el Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY)¹⁹². Este estudio incluyó a 10.027 pacientes de alto riesgo que se sometían a evaluación invasiva precoz más revascularización; de ellos, el 76% recibió anticoagulantes antes de la aleatorización. No se observaron diferencias significativas en muerte e IAM a los 30 días (enoxaparina frente a HNF, el 14 frente al 14,5%; OR = 0,96; IC95%, 0,86-1,06)¹⁹³. Hubo más episodios de sangrado con enoxaparina, con un aumento estadísticamente significativo de los sangrados mayores TIMI (el 9,1 frente al 7,6%; p = 0,008), pero sin un exceso significativo de los episodios de sangrado grave Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) (el 2,7 frente al 2,2%; p = 0,08) y transfusiones (el 17 frente al 16%; p = 0,16). Retrospectivamente, el exceso de sangrado probablemente se debiera a una tasa elevada de anticoagulación antes de la aleatorización y, también posiblemente, a un intercambio frecuente de un anticoagulante a otro después de la aleatorización.

Sin embargo, las HBPM, principalmente la enoxaparina, se usan habitualmente en el contexto de la angioplastia a pesar de que la anticoagulación no puede monitorizarse fácilmente. La enoxaparina i.v. tiene un perfil farmacocinético/farmacodinámico diferente que la subcutánea. En la angioplastia electiva, la enoxaparina se usa a dosis de 1 mg/kg como inyección i.v. Las dosis i.v. probadas en los estudios clínicos eran más bajas (normalmente 0,5 mg/kg) y alcanzaron el mismo pico de actividad anti-Xa en 3 min¹⁹⁴. La administración i.v. proporciona una anticoagulación inmediata y predecible durante 2 h. También se han probado dosis más bajas en el estudio Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention: an International Randomized Evaluation (STEEPLE)¹⁹⁵. Con dosis de 0,5 y 0,75 mg/kg, se alcanzaron tasas de sangrado menores que con HNF en estos pacientes que no tenían SCASEST. No obstante, el estudio no tuvo suficiente potencia estadística para detectar diferencias de eficacia entre los grupos de enoxaparina.

Para pacientes con SCASEST pretratados con enoxaparina, no se recomienda enoxaparina adicional durante la angioplastia cuando la última inyección de enoxaparina subcutánea se haya administrado menos de 8 h antes de la angioplastia, mientras que se recomienda un bolo i.v. adicional de 0,3 mg/kg cuando la última inyección subcutánea se haya realizado más de 8 h antes de la angioplastia. Se desaconseja totalmente el cambio a otro anticoagulante durante la ICP.

5.3.1.3. Heparina no fraccionada

La HNF es una mezcla heterogénea de moléculas polisacáridas, con un peso molecular que varía entre 2.000 y 30.000 (sobre todo 15.000-18.000) Da. Un tercio de las moléculas encontradas en una preparación estándar de HNF contiene la secuencia pentasacárida, que se une a la antitrombina y acelera la velocidad a la que la antitrombina inhibe el factor Xa. La inhibición del factor IIa requiere que la heparina se una simultáneamente a la trombina y la antitrombina para entrecruzar ambas moléculas. La HNF se absorbe mal por vía subcutánea, de forma que la infusión i.v. es la vía de administración

preferida. La ventana terapéutica es estrecha, lo que hace que se precise monitorización frecuente del TTPA, con un nivel diana óptimo de 50-75 s, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior del nivel normal. Con valores más elevados del TTPA se aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, sin beneficios antitrombóticos adicionales. Cuando los valores del TTPA son < 50 s, el efecto antitrombótico es escaso. Se recomienda una dosis de HNF ajustada por el peso, con un bolo inicial de 60-70 UI/kg y un máximo de 5.000 UI, seguido de una infusión inicial de 12-15 UI/kg/h, hasta un máximo de 1.000 UI/h. Esta pauta es la que se recomienda actualmente por ser la que permite alcanzar con mayor probabilidad los valores diana de tiempo de activación parcial de tromboplastina¹⁷¹. El efecto anticoagulante de la HNF se pierde rápidamente pocas horas después de interrumpir el tratamiento. Durante las primeras 24 h después de concluir el tratamiento, hay riesgo de que se reactive el proceso de coagulación y, por lo tanto, un riesgo transitoriamente elevado de episodios isquémicos recurrentes a pesar del tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Un análisis conjunto¹⁷² de los seis estudios clínicos que han probado la HNF de acción corta frente a placebo o controles no tratados ha demostrado una reducción del riesgo del 33% en muerte e IAM (OR = 0,67; IC95%, 0,45-0,99; p = 0,04). A la reducción del riesgo de IAM se atribuye prácticamente todo el efecto beneficioso. En estudios clínicos que han comparado la combinación de HNF más ácido acetilsalicílico frente a ácido acetilsalicílico solo en los SCASEST, se observó una tendencia a que hubiera un beneficio en la combinación HNF-ácido acetilsalicílico, aunque a costa de un aumento del riesgo de sangrado. La recurrencia de episodios tras la interrupción de la HNF explica por qué este beneficio no persiste, a menos que se revascularice al paciente antes de interrumpir la HNF.

En el contexto de la ICP, la HNF se administra como bolo i.v., ya sea guiado por el tiempo de activación de la coagulación (tiempo de activación de la coagulación en 250-350 s o 200-250 s si se administra un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa) o ajustado por el peso (normalmente 70-100 UI/kg o 50-60 UI/kg en combinación con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa)¹⁷¹. Debido a la gran variabilidad en la biodisponibilidad de la HNF, se prefiere la dosis guiada por el tiempo de activación de la coagulación, especialmente en procedimientos largos, en los que pueden ser necesarias dosis adicionales. No se recomienda una heparinización continua después de completar el procedimiento, ya sea antes o después de retirar el introductor.

Si el paciente llega al laboratorio de hemodinámica con una infusión de heparina i.v. en marcha, se debe adaptar el bolo i.v. de HNF adicional de acuerdo con los valores del tiempo de activación de la coagulación y con la utilización de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa.

5.3.2. Inhibidores directos de la trombina (bivalirudina)

Con el tiempo se han probado diversos inhibidores directos de la trombina, pero la bivalirudina es el único que ha llegado a tener uso clínico en el contexto de la angioplastia y los SCA. La bivalirudina se une directamente a la trombina (factor IIa), con lo que se inhibe la conversión inducida por trombina de fibrinógeno a fibrina. Inactiva la trombina unida a fibrina y la trombina libre. Como no se une a proteínas plasmáticas, su efecto anticoagulante es más predecible. La bivalirudina se elimina por el riñón. Las pruebas de coagulación (TTPA y el tiempo de activación de la coagulación) se correlacionan con las concentraciones plasmáticas, de forma que estas dos pruebas pueden utilizarse para monitorizar la actividad anticoagulante de la bivalirudina.

La bivalirudina se probó inicialmente en el contexto de la angioplastia. En el estudio Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events (REPLACE-2), se demostró que la bivalirudina más un inhibidor condicional del receptor de GPIIb/IIIa no es inferior a la HNF más un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa en cuanto

a la protección contra episodios isquémicos durante la ICP, y se asoció a tasas significativamente menores de complicaciones hemorrágicas (el 2,4 frente al 4,1%; p < 0,001). No se observaron diferencias significativas en las principales variables a 1 mes, 6 meses y 1 año. La bivalirudina actualmente está aprobada para la angioplastia de urgencia y electiva en forma de un bolo de 0,75 mg/kg seguido de 1,75 mg/kg/h. En pacientes con SCASEST, se recomienda una dosis de bivalirudina de 0,1 mg/kg en forma de bolo i.v. seguido de una infusión de 0,25 mg/kg/h hasta el momento de la angioplastia.

El estudio ACUITY es el único estudio clínico que ha probado la bivalirudina específicamente en el contexto de los SCASEST¹⁹⁶. Es un estudio aleatorizado, abierto, de 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto programados para estrategia invasiva. Se aleatorizó a los pacientes a uno de los tres grupos abiertos de tratamiento: tratamiento combinado estándar con HNF o HBPM con un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa (grupo control) (n = 4.603), bivalirudina con un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa (n = 4.604) o bivalirudina sola (n = 4.612). El tratamiento con bivalirudina se inició antes de la angiografía con un bolo i.v. de 0,1 mg/kg y una infusión de 0,25 mg/kg/h seguidos, antes de la angioplastia, de un bolo i.v. adicional de 0,5 mg/kg y una infusión de 1,75 mg/kg/h. El tratamiento se interrumpió después de la angioplastia. No hubo diferencias significativas entre el tratamiento estándar HNF/HBPM más inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa y la combinación de bivalirudina e inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa para las variables combinadas de isquemia a los 30 días (el 7,3 frente al 7,7%; RR = 1,07; IC95%, 0,92-1,23; p = 0,39) o hemorragia mayor (el 5,7 frente al 5,3%; RR = 0,93; IC95%, 0,78-1,10; p = 0,38). La bivalirudina sola no fue inferior al tratamiento estándar HNF/HBPM combinado con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa con respecto a las variables combinadas de isquemia (el 7,8 frente al 7,3%; RR = 1,08; IC95%, 0,93-1,24; p = 0,32), y se asoció a una tasa significativamente menor de hemorragia mayor (el 3 frente al 5,7%; RR = 0,53; IC95%, 0,43-0,65; p < 0,001). Por lo tanto, el resultado clínico neto a los 30 días fue significativamente mejor (el 10,1 frente al 11,7%; RR = 0,86; IC95%, 0,77-0,94; p = 0,02) con bivalirudina sola que con HNF/HBPM más inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa¹⁹⁶.

Los efectos de la monoterapia con bivalirudina en cuanto al resultado clínico neto fueron coincidentes entre la mayoría de los subgrupos preespecificados, excepto en los pacientes no pretratados con clopidogrel antes de la angioplastia, en los que se observó un exceso significativo de las variables combinadas de isquemia (el 9,1 frente al 7,1%; RR = 1,29; IC95%, 1,03-1,63) para bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa.

En conjunto, la bivalirudina más la utilización condicional de un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa muestra una eficacia parecida a la heparina/HBPM más la utilización sistemática del inhibidor del receptor de GP, IIb/IIIa, a la vez que reducía significativamente el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores¹⁹⁷. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos a corto y largo plazo en el estudio ACUITY entre estas dos estrategias anticoagulantes¹⁹⁸. Por último, los resultados indican que el cambio de HNF o HBPM a bivalirudina en el momento de la angioplastia no produce un exceso de sangrado, sino que incluso tiene un efecto protector¹⁹⁹.

5.3.3. Anticoagulantes en fase de investigación clínica

Actualmente se están investigando algunos anticoagulantes nuevos en el contexto de los SCA. La mayoría están dirigidos a la prevención secundaria más que a la fase inicial de la enfermedad. Los fármacos anti-Xa se han probado en estudios en fase II^{200,201}. Se han probado diferentes dosis de los inhibidores orales directos del factor Xa apixabán (estudio clínico Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events [APPRAISE])²⁰² y rivaroxabán (estudio clínico Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary

Syndrome-46 [ATLAS ACS-TIMI]²⁰¹ en pacientes con SCA reciente que ya tomaban ácido acetilsalicílico o antiagregación plaquetaria doble (ácido acetilsalicílico más clopidogrel) durante un periodo de 6 meses. En ambos estudios se ha observado un aumento relacionado con la dosis de la tasa de sangrado, con tendencia a disminución de episodios isquémicos, especialmente aparente en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico solo. Estos fármacos se han seleccionado para estudios clínicos en fase III (APPRAISE-2 y ATLAS-2) según estos hallazgos. El estudio APPRAISE-2 se interrumpió prematuramente debido a un exceso de sangrado en el grupo de apixabán.

El inhibidor directo de la trombina dabigatrán se ha investigado en un estudio clínico de búsqueda de dosis en fase II (Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes [ACS] Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel [RE-DEEM], no publicado). El otamixabán, un inhibidor i.v. directo del factor Xa, también se ha probado en un estudio en fase II²⁰³; está en marcha un estudio en fase III con este compuesto.

5.3.4. Combinación de anticoagulación y tratamiento antiplaquetario

Se recomienda la anticoagulación y el doble tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico y un inhibidor de P2Y₁₂ como tratamiento de primera línea en la fase inicial de los SCASEST. La anticoagulación debe limitarse a la fase aguda, mientras que el tratamiento antiplaquetario doble se recomienda durante 12 meses con o sin angioplastia e implantación de *stent*. Una considerable proporción de pacientes (6-8%) con SCASEST tienen indicación de anticoagulación oral a largo plazo con un antagonista de la vitamina K debido a varias afecciones, como fibrilación auricular con riesgo embólico moderado a alto, válvulas cardíacas mecánicas o tromboembolia venosa. El tratamiento doble (es decir, ácido acetilsalicílico o clopidogrel más antagonista de la vitamina K) o triple (doble antiagregación plaquetaria más antagonista de la vitamina K) se asocia a un aumento de 3-4 veces de las complicaciones hemorrágicas mayores. El manejo de estos pacientes es difícil debido a que se tiene que mantener un buen nivel de anticoagulación durante las fases aguda y crónica de la enfermedad. La interrupción del tratamiento con antagonistas de la vitamina K puede exponer al paciente a un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos. Determinadas intervenciones, como angiografía, angioplastia o CABG, pueden ser delicadas o imposibles de llevar a cabo con una anticoagulación completa con antagonistas de la vitamina K, y la exposición a largo plazo de estos pacientes al tratamiento triple está claramente asociada a un riesgo elevado de hemorragias. Por consiguiente, hay que tomar diversas precauciones en las intervenciones coronarias electivas y en el contexto agudo (IAMSEST o IAMCEST), tal como se indica en un artículo reciente de consenso de expertos²⁰⁴. Los *stents* farmacoactivos deben limitarse estrictamente a las situaciones clínicas o anatómicas en que se espera un beneficio mayor que con los *stents* metálicos, como lesiones largas, vasos pequeños, diabetes, etc. Si es necesario someter a una nueva angiografía a pacientes que reciben tratamiento doble o triple, se debe escoger el acceso radial para reducir el riesgo de sangrado periprocedimiento. También se ha indicado la conveniencia de realizar la angioplastia sin interrupción del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para evitar el tratamiento puente, que puede producir más complicaciones hemorrágicas o isquémicas.

En el contexto agudo, puede ser prudente interrumpir el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y administrar tratamiento antiplaquetario y anticoagulante, tal como se recomienda si el cociente normalizado internacional (INR) es < 2. A medio y largo plazo, se debe realizar una monitorización cuidadosa del INR cuando el tratamiento con antagonistas de la vitamina K tenga que combinarse con clopidogrel o dosis baja de ácido acetilsalicílico, con valores diana en 2-2,5. El tratamiento triple debe tener una duración limitada

Recomendaciones para los fármacos anticoagulantes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La anticoagulación está recomendada para todos los pacientes además del tratamiento antiplaquetario	I	A	171, 172
La anticoagulación se debe seleccionar según el riesgo isquémico y hemorrágico, y según el perfil de eficacia y seguridad del fármaco seleccionado	I	C	—
Está recomendado el fondaparinux (2,5 mg/día subcutáneo) por ser el fármaco con el perfil de eficacia y seguridad más alto en cuanto a la anticoagulación	I	A	173, 175
Si el anticoagulante inicial es fondaparinux, se debe añadir un único bolo de HNF en el momento de la ICP (85 UI/kg adaptado al tiempo de activación de la coagulación o 60 UI/kg en caso de uso concomitante de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa)	I	B	178
Está recomendada la enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) cuando no esté disponible el fondaparinux	I	B	175, 193
Cuando el fondaparinux o la enoxaparina no estén disponibles, está indicado administrar HNF con un TTPA diana de 50-70 s u otras HBPM a las dosis específicas recomendadas	I	C	—
Está recomendado administrar bivalirudina más inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa condicionales como alternativa a la HNF más inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa a pacientes que necesitan una estrategia invasiva urgente o precoz, sobre todo en casos con riesgo hemorrágico elevado	I	B	165, 196, 197
En una estrategia puramente conservadora, la anticoagulación debe mantenerse hasta el alta hospitalaria	I	A	175, 180-182
Se debe considerar interrumpir la anticoagulación tras un procedimiento invasivo, excepto si se indica lo contrario	IIa	C	—
No está recomendado el intercambio de heparinas (HNF y HBPM)	III	B	171, 183, 193

GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

dependiendo del contexto clínico, la implantación de un *stent* metálico o farmacoactivo y los riesgos isquémico o hemorrágico, evaluados por las clasificaciones de riesgo o las características basales (tabla 6). Debido a que un 50% de todos los sangrados espontáneos son gastrointestinales, se debe instaurar protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones.

5.4. Revascularización coronaria

La revascularización en los SCASEST alivia los síntomas, acorta el ingreso hospitalario y mejora el pronóstico. Las indicaciones y el momento para la revascularización miocárdica y la elección del manejo más adecuado (angioplastia o cirugía) dependen de muchos factores, como el estado del paciente, la presencia de características de riesgo, las comorbilidades y la extensión y la gravedad de las lesiones identificadas por angiografía coronaria.

La estratificación del riesgo debe realizarse lo antes posible para identificar rápidamente a los sujetos de alto riesgo y reducir el retraso en la realización de una estrategia invasiva precoz. No obstante, los pacientes con SCASEST constituyen una población heterogénea en cuanto al riesgo y el pronóstico, que va desde pacientes de bajo riesgo que se benefician de un tratamiento conservador y un enfoque invasivo selectivo a pacientes de alto riesgo de muerte y episodios cardiovasculares, a los que se debe derivar rápidamente a angiografía y revascularización. Por lo tanto, es crítico realizar una estratificación del riesgo para seleccionar la estrategia óptima de manejo. El análisis del perfil de riesgo del paciente puede llevarse a cabo mediante la evaluación de criterios de alto riesgo generalmente aceptados o aplicando clasificaciones de riesgo predefinidas, como la clasificación GRACE (véase la sección 4.4)²⁰⁵.

5.4.1. Enfoque invasivo frente a enfoque conservador

Muchos estudios clínicos controlados y aleatorizados y metaanálisis han evaluado los efectos de un enfoque invasivo sistemático frente a un enfoque conservador o invasivo selectivo a corto y largo plazo. El beneficio de la revascularización es difícil de comparar y tiende a estar subestimado en estos estudios clínicos, debido a diferentes proporciones de pacientes que se cambian del grupo de tratamiento conservador a la revascularización (las tasas de intercambio de un grupo a otro varían desde el 28 hasta el 58%). En general, el beneficio es más pronunciado cuando la diferencia en las tasas de revascularización entre los grupos de tratamiento conservador e invasivo es alta. Además, la selección de los pacientes puede haber estado sesgada, ya que muchos estudios han incluido a todos los pacientes consecutivos, mientras que otros han excluido a los pacientes muy inestables.

Un metaanálisis de siete estudios clínicos controlados y aleatorizados que han comparado la angiografía sistemática seguida de revascularización con una estrategia invasiva selectiva ha demostrado una reducción de la tasa del objetivo combinado de muerte e IAM, con una tendencia no significativa hacia menos muertes y una reducción significativa del IAM, a favor de la estrategia invasiva sistemática²⁰⁶. Se produjo, sin embargo, un aumento significativo del riesgo de muerte e IAM durante la hospitalización inicial asociado al manejo invasivo sistemático. No obstante, cuatro de los siete estudios clínicos incluidos en este metaanálisis no eran contemporáneos, dado el uso marginal de *stents* e inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa. Otro metaanálisis, que ha incluido siete estudios clínicos con una medicación más contemporánea, ha demostrado una reducción significativa del riesgo de muerte por cualquier causa e IAM no fatal en el grupo de enfoque invasivo precoz frente al enfoque conservador a los 2 años, sin exceso de muerte e IAM no fatal a 1 mes²⁰⁷. Un metaanálisis más reciente de ocho estudios clínicos controlados y aleatorizados ha demostrado una reducción significativa de muerte, IAM o rehospitalización a 1 año en los SCA manejados con estrategia invasiva²⁰⁸. No obstante, este beneficio se debió fundamentalmente a la mejoría clínica de los pacientes con biomarcadores positivos (pacientes de alto riesgo). En un análisis específico por sexos, se observó un beneficio parecido en mujeres con biomarcadores positivos respecto a los varones con biomarcadores positivos. Es importante señalar que las mujeres con biomarcadores negativos tendían a tener una tasa de episodios más elevada con la estrategia invasiva precoz, lo que indica que se debe evitar los procedimientos invasivos precoces en mujeres de bajo riesgo con troponinas negativas. Un metaanálisis reciente, basado en datos individuales de pacientes de los estudios FRISC-2, Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) y Randomized Intervention Trial of unstable Angina-3 (RITA-3), que han comparado la estrategia invasiva sistemática frente a la estrategia invasiva selectiva, ha revelado una reducción en la tasa de muerte e IAM no fatal a los 5 años de seguimiento; los pacientes de alto riesgo son los que presentaron la diferencia más pronunciada²⁰⁹. Edad, diabetes, IAM previo, depresión del segmento ST, hipertensión, índice de masa cor-

poral (< 25 o > 35) y tipo de tratamiento fueron predictores independientes de muerte e IAM no fatal durante el seguimiento²⁰⁹. Hubo una reducción absoluta de un 2-3,8% en muerte cardiovascular o IAM en los grupos de riesgo bajo e intermedio y una reducción absoluta del riesgo del 11,1% en los pacientes de riesgo más alto. Estos resultados respaldan el uso sistemático de una estrategia invasiva, a la vez que subrayan el papel de la estratificación del riesgo en el proceso de decisión del tipo de manejo.

Sobre los subgrupos de pacientes de alto riesgo que se benefician de una estrategia invasiva precoz (pacientes diabéticos, ancianos o con insuficiencia renal), se trata en las respectivas secciones.

5.4.2. Momento óptimo para realizar la angiografía y la intervención

El momento óptimo de la angiografía y la revascularización en los SCASEST se ha estudiado exhaustivamente. Sin embargo, los pacientes de muy alto riesgo, como aquellos con angina refractaria, insuficiencia cardiaca grave, arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida o inestabilidad hemodinámica, generalmente no han sido incluidos en los estudios clínicos controlados y aleatorizados para no ocultar el efecto potencialmente positivo de un tratamiento. Estos pacientes pueden tener un IAM en desarrollo y se debe someterlos a una evaluación invasiva inmediata (< 2 h), independientemente de los hallazgos del ECG o los biomarcadores.

Anteriormente se ha debatido si la angiografía precoz seguida de revascularización se asocia a un riesgo temprano²⁰⁶. Se ha probado una estrategia invasiva muy precoz (0,5-14 h) frente a una estrategia invasiva tardía (21-86 h) en cinco estudios clínicos prospectivos controlados y aleatorizados, de los cuales solo el estudio Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes (TIMACS) tuvo un tamaño adecuado (para una perspectiva general, véase las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre revascularización¹⁴⁸). En un metaanálisis de cuatro estudios clínicos —Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention (ABOARD)²¹⁰, Early or Late Intervention in unstable Angina (ELISA)²¹¹, Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off (ISAR-COOL)¹⁷⁰ y TIMACS²¹²—, se ha demostrado que la cateterización precoz seguida de ICP durante el primer día de hospitalización es segura y superior en términos de menor riesgo de isquemia recurrente (-41%) y menor tiempo de ingreso (-28%)²¹³. En cuanto a las principales variables, solo el estudio de pequeño tamaño Optimal Timing of PCI in Unstable Angina (OPTIMA) ha encontrado un aumento de la tasa de IAM relacionado con el procedimiento en pacientes con estrategia inmediata (30 min) comparados con la estrategia diferida (25 h)²¹⁴. Por el contrario, el estudio ABOARD no ha confirmado que haya diferencia en el IAM, definido por la liberación de troponinas, comparando una intervención inmediata (1,2 h) con una estrategia de intervención aplazada al siguiente día laborable (media, 21 h)²¹⁰.

Debido a la heterogeneidad en los perfiles de riesgo, el momento óptimo para la estrategia invasiva puede variar en las diferentes cohortes de riesgo. Cada vez hay más evidencia de beneficio de la estrategia invasiva antes de 24 h en pacientes con un perfil de riesgo elevado. El estudio TIMACS ha revelado una reducción significativa del 38% en muerte, IAM o accidente cerebrovascular a los 6 meses en pacientes de alto riesgo (clasificación GRACE > 140), en la estrategia precoz (≤ 24 h) frente a la diferida (≥ 36 h). No se observaron diferencias significativas en pacientes con perfil de riesgo bajo a intermedio (clasificación GRACE ≤ 140)²¹². Es importante señalar que en este estudio no se consideraron cuestiones de seguridad en la estrategia precoz. En el análisis de los resultados del estudio ACUITY, un retraso de la ICP > 24 h fue un factor predictor independiente de la mortalidad a los 30 días y a 1 año²¹⁵. Este aumento en la tasa de episodios isquémicos fue más evidente entre los pacientes de riesgo moderado y alto (según la clasificación de riesgo TIMI).

Tabla 9
Criterios de alto riesgo con indicación de manejo invasivo

<i>Primarios</i>
Aumento o disminución relevante de las troponinas*
Cambios dinámicos en el segmento ST u onda T (sintomáticos o silentes)
<i>Secundarios</i>
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal (TFGc < 60 ml/min/1,73 m ²)
Función ventricular izquierda reducida (fracción de eyección < 40%)
Angina postinfarto temprana
Angioplastia reciente
Previo a la cirugía de derivación aortocoronaria
Clasificación de riesgo intermedia a alta según puntuación GRACE (tabla 5)

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; TFGc: tasa de filtración glomerular calculada.

*Aumento/caída relevante de troponinas según la precisión de la determinación (véase la sección 3.2.3).

El tratamiento farmacológico coadyuvante óptimo es importante en la estrategia invasiva, pero el pretratamiento no debe retrasar la angiografía y la intervención¹⁵¹. No existe beneficio con el retraso intencionado de la estrategia invasiva para la estabilización y tratamiento con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa (estrategia de «enfriamiento»)^{151,170}.

En resumen, el momento óptimo para la angiografía y la revascularización debe basarse en el perfil de riesgo del paciente. Se debe considerar a los pacientes de riesgo muy elevado (tal como se los ha definido) angiografía coronaria de urgencia (< 2 h). En el caso de pacientes de alto riesgo con una clasificación GRACE > 140 o con al menos un criterio importante de riesgo alto, la ventana de tiempo más razonable para realizar la estrategia invasiva es menos de 24 h. Esto implica un traslado rápido de los pacientes ingresados en hospitales sin instalaciones para cateterismo. En subgrupos de más bajo riesgo con una clasificación GRACE < 140 pero con al menos un criterio de alto riesgo (tabla 9), se puede retrasar la evaluación invasiva sin aumentar el riesgo, pero debe realizarse durante el ingreso hospitalario, preferiblemente dentro de las primeras 72 h del ingreso. Para este tipo de pacientes no es obligatorio el traslado inmediato, aunque debe organizarse en un plazo de 72 h (p. ej., pacientes diabéticos). A otros pacientes de bajo riesgo sin síntomas recurrentes se les debe realizar una evaluación no invasiva de la isquemia inducible antes del alta hospitalaria. Si los resultados para la isquemia reversible son positivos, se debe realizar una angiografía coronaria.

5.4.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización aortocoronaria

No hay estudios clínicos específicos controlados y aleatorizados que comparen la angioplastia con la cirugía en pacientes con SCASEST. En todos los estudios que han comparado la estrategia precoz frente a la tardía o la estrategia invasiva frente al manejo médico, la decisión sobre la necesidad de realizar cirugía o angioplastia se ha dejado a discreción del investigador.

En pacientes estabilizados después de un episodio de SCA, la selección de la modalidad de revascularización puede hacerse como en la cardiopatía isquémica estable¹⁴⁸. En aproximadamente un tercio de los pacientes, la angiografía va a revelar enfermedad de un solo vaso, lo que permite realizar una angioplastia *ad-hoc* en la mayoría de los casos. Habrá enfermedad multivaso en un 50%^{181,182}. En estos casos, la decisión es más complicada y la elección debe hacerse entre ICP de la lesión causal, ICP multivaso, CABG o revascularización combinada (híbrida) en algunos casos. La estrategia de

revascularización debe basarse en el estado clínico y en la gravedad y la distribución de la enfermedad coronaria y de las características de las lesiones.

La ICP de la lesión causal suele ser la primera elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad multivaso. No se ha evaluado adecuadamente en estudios aleatorizados la estrategia de implantación de *stents* en múltiples vasos para las estenosis significativas candidatas frente a la implantación de un solo *stent* en la lesión causal. No obstante, en una base de datos de gran tamaño que incluye a 105.866 pacientes con enfermedad multivaso y SCASEST, se comparó la angioplastia de múltiples vasos frente a la angioplastia de un solo vaso²¹⁶. La angioplastia multivaso se asoció a menor éxito del procedimiento, pero a una mortalidad y una morbilidad hospitalarias similares, aunque no se describieron los resultados a largo plazo.

Se ha comparado la CABG con la ICP en un análisis por el método de *propensity score* en pacientes con enfermedad multivaso del estudio ACUITY²¹⁷. Los pacientes tratados con angioplastia tuvieron menores tasas de accidente cerebrovascular, IAM, hemorragia y daño renal, una mortalidad similar a 1 mes y 1 año y tasas significativamente más elevadas de revascularización no programada a 1 mes y a 1 año. Sin embargo, solo se pudo aparear al 43% de los pacientes que se sometieron a CABG y hubo una fuerte tendencia hacia una tasa más elevada de episodios adversos cardíacos mayores a 1 año con angioplastia que con cirugía (el 25 frente al 19,5%; p = 0,05). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX), que incluyó a un 28,5% de pacientes con SCA reciente, en ambos grupos, angioplastia y cirugía²¹⁸. De todas formas, no se ha descrito un subanálisis de estos pacientes.

La ICP de la lesión causal no requiere necesariamente una revisión del «Equipo del Corazón» (un equipo multidisciplinario de toma de decisiones) caso por caso cuando con base clínica o angiográfica el procedimiento tiene que ser realizado *ad-hoc* después de la angiografía¹⁴⁸. Sin embargo, los protocolos basados en la clasificación SYNTAX debe diseñarlos el «Equipo del Corazón» de cada institución, definiendo criterios anatómicos específicos y subgrupos clínicos que se puede tratar *ad-hoc* o derivar directamente a cirugía²¹⁹. Después de la angioplastia de la lesión causal, el «Equipo del Corazón» debe discutir sobre los pacientes con una clasificación dentro de los dos terciles más altos de la clasificación SYNTAX, de acuerdo con los resultados de la evaluación funcional de las lesiones remanentes. Esto también incluye la evaluación de las comorbilidades y de las características individuales.

5.4.4. Cirugía de revascularización aortocoronaria

La proporción de pacientes con SCASEST que se someten a CABG durante la hospitalización inicial es del ~ 10%²²⁰. Mientras que el beneficio de la angioplastia en pacientes con SCASEST está relacionado con su realización precoz, el beneficio de la cirugía es mayor cuando se puede operar a los pacientes después de varios días de estabilización médica, dependiendo del riesgo individual. Como no hay ningún estudio aleatorizado que compare la estrategia quirúrgica precoz frente a la tardía, el consenso general es esperar 48-72 h con los pacientes que tienen angioplastia de la lesión causal y además enfermedad coronaria grave. En un análisis de una gran base de datos de pacientes no seleccionados ingresados por SCA, la realización de CABG precoz, incluso en pacientes de mayor riesgo, se asoció a una mortalidad hospitalaria muy baja²²¹. En los registros CRUSADE y ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network)-Atenerse a los programas de cumplimiento de las guías en pacientes con IAMSEST, los análisis ajustados y no ajustados no mostraron diferencias en los resultados clínicos entre los pacientes sometidos a cirugía precoz (≤ 48 h) y los sometidos a cirugía tardía después del ingreso hospitalario (> 48 h), aunque la CABG se retrasó más fre-

cuentemente para los pacientes de mayor riesgo, lo que indica que el momento óptimo de la intervención se debe determinar mediante un juicio clínico multidisciplinario²²². Por lo tanto, en pacientes seleccionados para CABG, el momento de la intervención debe individualizarse según los síntomas, el estado hemodinámico, la anatomía coronaria y la isquemia inducible o la reserva de flujo. Cuando hay isquemia activa o recurrente, arritmias ventriculares o inestabilidad hemodinámica, la CABG debe realizarse inmediatamente. Se debe intervenir quirúrgicamente durante el mismo ingreso hospitalario a los pacientes con enfermedad del tronco común o enfermedad de tres vasos con afección de la descendente anterior izquierda proximal. En el proceso de decisión, es importante considerar el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a CABG que reciben inicialmente tratamiento antiplaquetario agresivo^{142,223,224}. No obstante, el pretratamiento con un régimen antiplaquetario doble o triple solo debe considerarse como una contraindicación relativa a la CABG precoz, aunque precisa medidas quirúrgicas específicas para reducir el sangrado. Para los pacientes que requieren cirugía de urgencia antes del periodo de eliminación de las tienopiridinas, se debe utilizar CABG sin circulación extracorpórea o circuitos cardiopulmonares minimizados, técnicas de recuperación de sangre y transfusión plaquetaria para reducir el riesgo de hemorragias y sus consecuencias.

5.4.5. Técnica de intervención coronaria percutánea

El resultado clínico después de una angioplastia en los SCASEST ha mejorado notablemente con el uso de los *stents* intracoronarios y los tratamientos antitrombóticos y antiplaquetarios actuales. Para todos los pacientes sometidos a ICP, la implantación de un *stent* en este contexto ayuda a reducir el riesgo de un cierre abrupto del vaso y reestenosis. La seguridad y la eficacia de los *stents* farmacoactivos no se ha probado de manera prospectiva en esta población específica, a pesar de que los pacientes con SCASEST reciente son hasta un 50% de los pacientes incluidos en la mayoría de los estudios clínicos sobre ICP. Debido a la activación plaquetaria y al sustrato inflamatorio presente en los SCA, los resultados de la implantación de un *stent* farmacoactivo pueden ser diferentes de los que se obtienen en pacientes estables. No obstante, en el estudio HORIZONS AMI, un estudio aleatorizado de *stents* farmacoactivos frente a metálicos en pacientes con IAMCEST, no se han puesto de manifiesto problemas relacionados con la seguridad, pero sí se observó una constante reducción de las reestenosis y las revascularizaciones repetidas no programadas después de la implantación de un *stent* farmacoactivo²²⁵. Como no hay estudios clínicos aleatorizados en pacientes con SCASEST, la elección entre *stent* sin recubrimiento o farmacoactivo debe basarse en la evaluación individual del beneficio frente al riesgo²²⁶. El tratamiento antiplaquetario doble debe mantenerse durante 12 meses independientemente del tipo de *stent*. En pacientes con una indicación clara de anticoagulación a largo plazo, se debe considerar la implantación de un *stent* metálico, angioplastia con balón o CABG para reducir la duración del tratamiento triple a 1 mes. Es posible realizar trombectomía por aspiración en el contexto del IAMCEST, pero su beneficio no se ha probado en estudios clínicos prospectivos aleatorizados en pacientes con SCASEST²²⁷. Sigue sin establecerse si es necesario intervenir mecánicamente en otros segmentos coronarios con estenosis no significativas pero con características de vulnerabilidad y, por lo tanto, no se puede recomendar. Véase la sección 3.2.4 para el uso de ultrasonido intravascular y reserva de flujo fraccional.

5.5. Poblaciones y condiciones especiales

5.5.1. Ancianos

El término «anciano» se usa arbitrariamente para describir diferentes grupos de edad. Aunque se ha considerado tradicionalmente

Recomendaciones para la evaluación invasiva y la revascularización

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Está indicada una estrategia invasiva (en las primeras 72 h tras la presentación) para pacientes con: • Al menos un criterio de alto riesgo (tabla 9) • Síntomas recurrentes	I	A	148
Está indicada la angiografía coronaria urgente (< 2 h) para pacientes con riesgo isquémico muy alto (angina refractaria, insuficiencia cardiaca asociada, arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida o inestabilidad hemodinámica)	I	C	148, 209
Está recomendada una estrategia invasiva precoz (< 24 h) para pacientes con una clasificación de riesgo GRACE > 140 o al menos un criterio principal de alto riesgo	I	A	212, 215
Está recomendada una determinación no invasiva de isquemia inducible en pacientes de bajo riesgo sin síntomas recurrentes antes de tomar la decisión de evaluación invasiva	I	A	54, 55, 148
La estrategia de revascularización (ICP <i>ad-hoc</i> de la lesión causal/ICP multivaso/CABG) debe basarse en el estado clínico y la gravedad de la enfermedad, es decir, distribución y características angiográficas de la lesión (p. ej., clasificación SYNTAX), de acuerdo con el protocolo local del «Equipo del Corazón»	I	C	—
Como no hay problemas de seguridad relacionados con el uso de <i>stents</i> farmacoactivos en los SCA, la indicación de estos se debe basar en las características basales individuales, la anatomía coronaria y el riesgo de hemorragia	I	A	225, 226
No está recomendada la ICP de lesiones no significativas	III	C	—
No está recomendada la evaluación invasiva por sistema de los pacientes de bajo riesgo	III	A	148, 208

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SYNTAX: SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

los 65 años como la edad de corte, con el envejecimiento de la población parece más apropiado establecer la edad de corte a los 75 o incluso a los 80 años. Más allá de la edad biológica, se debe tener en cuenta la existencia de comorbilidades y condiciones asociadas, como la fragilidad, el deterioro cognitivo y funcional y la dependencia física.

En los registros europeos de SCASEST, un 27-34% de los pacientes tienen más de 75 años^{228,229}. A pesar de la gran proporción de pacientes de edad avanzada en los registros, los pacientes de este grupo de edad (> 75 años) no representan más del 20% de todos los pacientes incluidos en los estudios clínicos recientes sobre SCASEST. Incluso cuando se incluye en los estudios clínicos a los pacientes de edad avanzada, los aleatorizados tienen muchas menos comorbilidades que los pacientes de la práctica clínica diaria²³⁰. Por lo tanto, la aplicabilidad de los hallazgos de los estudios clínicos a los pacientes de edad avanzada que se encuentran en la práctica clínica puede ser cuestionable.

Diagnóstico y estratificación del riesgo de los pacientes de edad avanzada

A menudo, la presentación clínica de los SCASEST en los pacientes ancianos es atípica y son más propensos a presentar síntomas leves¹⁵. Entre los pacientes de edad avanzada con presentación atípica de un SCASEST, el síntoma principal es la disnea, mientras que el síncope, el

Recomendaciones para pacientes ancianos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Debido a la frecuencia de presentación atípica en los pacientes ancianos (> 75 años), se debe investigar el SCASEST cuando haya un nivel bajo de sospecha	I	C	15, 230
Las decisiones terapéuticas en los ancianos (> 75 años) deben tomarse en el contexto de la esperanza de vida previsible, comorbilidades, calidad de vida y los propios deseos y preferencias del paciente	I	C	230
La selección de los antitrombóticos y sus dosis para pacientes ancianos debe ser individualizada para evitar efectos adversos	I	C	230
Se debe considerar a los pacientes ancianos para estrategia invasiva precoz con opción de revascularización, después de haber sopesado cuidadosamente los riesgos y los beneficios	Ila	B	233-235

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

malestar y la confusión son menos frecuentes. Es menos probable que los resultados del ECG demuestren una desviación marcada del segmento ST. Los pacientes de edad avanzada tienen SCASEST más frecuentemente que IAMCEST.

La edad es uno de los más importantes predictores de riesgo en los SCASEST⁵⁰. Los pacientes mayores de 75 años tienen por lo menos el doble de la tasa de mortalidad que los menores de 75 años. La prevalencia de complicaciones relacionadas con los SCA, como insuficiencia cardíaca, hemorragia, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal e infecciones, aumentan significativamente con la edad.

Consideraciones terapéuticas

Los ancianos tienen un riesgo aumentado de efectos secundarios debidos al tratamiento. Esto es especialmente cierto para el riesgo de hemorragias por fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes, pero también para hipotensión, bradicardia e insuficiencia renal. Además del riesgo intrínseco de sangrado asociado a la edad avanzada, los pacientes mayores están más expuestos a dosis excesivas de fármacos antitrombóticos de excreción renal²³¹.

El riesgo de hemorragias mayores asociado al tratamiento con HNF, enoxaparina, inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa e inhibidores de P2Y₁₂ está significativamente aumentado en los pacientes de edad avanzada. En el estudio SYNERGY, no se observaron diferencias en las tasas de mortalidad o IAM a los 30 días y a 1 año entre los grupos de HNF y enoxaparina en pacientes mayores de 75 años. Sin embargo, las tasas de hemorragias mayores TIMI y GUSTO fueron significativamente más elevadas en el grupo de enoxaparina. Como consecuencia, la enoxaparina debe usarse con precaución en los pacientes mayores y la dosis tiene que adaptarse a la función renal. Por encima de 75 años de edad, la dosis debe reducirse a 1 mg/kg una vez al día y se debe monitorizar la actividad anti-Xa²³². Se ha observado un riesgo significativamente menor de sangrado con fondaparinux que con enoxaparina en pacientes mayores de 65 años en el estudio OASIS-5¹⁷⁵.

Es mucho menos probable que se someta a los pacientes de edad avanzada a una estrategia invasiva después de un SCASEST. No obstante, los resultados de los estudios clínicos individuales indican que el beneficio de la estrategia invasiva se observa principalmente en pacientes mayores de 65 años de edad^{233,234}. En un análisis de subgrupos del estudio Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18, los pacientes mayores de 75 años con SCASEST fueron los más benefi-

ciados de la estrategia invasiva, tanto en la reducción relativa de riesgo como en la reducción absoluta, al precio de un aumento de las hemorragias mayores y la necesidad de transfusión²³⁵. Esto se ha confirmado en un metaanálisis reciente²⁰⁹.

Las decisiones sobre cómo manejar a cada paciente anciano concreto deben basarse en el riesgo isquémico y hemorrágico, esperanza de vida calculada, comorbilidades, calidad de vida, los deseos del propio paciente y la estimación de riesgos y beneficios de la revascularización.

5.5.2. Aspectos relacionados con el sexo

Las mujeres que acuden con un SCASEST son de más edad que los varones y tienen más diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades²³⁶⁻²³⁸. La presentación atípica, como la disnea o los síntomas de insuficiencia cardíaca, es más común^{228,239}. A pesar de las diferencias en el perfil basal de riesgo, las mujeres y los varones con SCASEST tienen un pronóstico similar, excepto a edad avanzada, cuando las mujeres parecen tener mejor pronóstico que los varones. Esto puede explicarse, en parte, por la mayor prevalencia de enfermedad coronaria no obstructiva identificada angiográficamente en las mujeres²³⁸. Por otra parte, las mujeres con SCASEST tienen mayor riesgo de sangrado que los varones.

Consideraciones terapéuticas

Aunque para la mayoría de los fármacos no se ha descrito un efecto de tratamiento específico de sexo, las mujeres con SCASEST tienen menor probabilidad que los varones de recibir un tratamiento basado en la evidencia, incluidos los procedimientos invasivos y revascularización^{236,237,240}.

Se han publicado resultados contradictorios sobre la influencia del sexo en el efecto del tratamiento de la estrategia invasiva en los SCASEST. Mientras que los estudios observacionales han señalado mejores resultados clínicos a largo plazo en mujeres no seleccionadas que se someten a estrategia invasiva precoz, un metaanálisis ha demostrado que el beneficio de las estrategias invasivas estaba restringido a los varones, sin que hubiera beneficio en mujeres después de 1 año de seguimiento²⁴¹. Además, varios estudios clínicos aleatorizados^{233,242} han revelado tasas más elevadas de muerte e IAM no fatal en mujeres con SCASEST sometidas a estrategia invasiva precoz. También se ha encontrado una interacción significativa del sexo en el estudio FRISC-2 durante un periodo de seguimiento de 5 años, en el que una estrategia invasiva demostró una mejoría significativa en la reducción de muerte e IAM en varones, pero no en las mujeres²³⁴.

El metaanálisis realizado por la Colaboración Cochrane ha señalado que las mujeres obtienen un beneficio significativo a largo plazo en cuanto a mortalidad o IAM (RR = 0,73; IC95%, 0,59-0,91) de la estrategia invasiva frente a la conservadora, aunque con un riesgo inicial²⁴³. Algunos estudios indican que solo las mujeres de alto riesgo, como las que presentan troponinas elevadas²⁴⁴ o enfermedad multi-vaso, obtienen beneficio de la estrategia invasiva precoz. Se han descrito hallazgos similares relacionados con el uso de inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa en mujeres²⁴⁵. De hecho, en una cohorte de 35.128 pacientes con datos angiográficos, procedentes de un análisis agrupado de 11 estudios clínicos, la mortalidad a los 30 días en muje-

Recomendaciones según el sexo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe evaluar y tratar de la misma forma a ambos sexos	I	B	246

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

res no fue significativamente diferente que la de los varones, independientemente del tipo de SCA, después de ajustar por la gravedad angiográfica de la enfermedad. Las diferencias por sexo en la mortalidad a los 30 días observadas en pacientes con SCA se atenúan notablemente después de ajustar por las características basales, los hallazgos angiográficos y las estrategias terapéuticas²⁴⁶.

Por lo tanto, los resultados indican que la estrategia invasiva precoz sistemática para las mujeres debe considerarse sobre los mismos principios que para los varones, es decir, después de la estratificación cuidadosa del riesgo tanto isquémico como hemorrágico, incluyendo evaluación clínica y ECG, análisis de biomarcadores, comorbilidades y uso de clasificaciones de riesgo (véase la sección 4).

5.5.3. Diabetes mellitus

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con SCASEST tiene diabetes conocida, y por lo menos la misma proporción tiene diabetes no diagnosticada o una alteración de la tolerancia a la glucosa²⁴⁷. El Euro Heart Survey ha revelado que el 37% de los pacientes con SCASEST tenía diabetes establecida o de nuevo diagnóstico²⁴⁸. Los pacientes con diabetes son de más edad, es más frecuente que sean mujeres, presentan comorbilidades como hipertensión e insuficiencia renal, tienen más probabilidad de tener síntomas atípicos y son más propensos a sufrir complicaciones, especialmente insuficiencia cardíaca y hemorragias²⁴⁸.

La diabetes mellitus es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con SCASEST. Los pacientes diabéticos tienen el doble de riesgo de muerte^{249,250}. Además, los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa o de la concentración sanguínea de glucosa en ayunas tienen peor pronóstico que los pacientes con metabolismo normal de la glucosa, pero su pronóstico es mejor que el de los pacientes con diabetes confirmada.

La hiperglucemia al ingreso o después durante la estancia hospitalaria es un firme marcador independiente de pronóstico adverso en los SCA, tanto si el paciente es diabético como si no lo es, e incluso puede ser un marcador de riesgo aún más fuerte que la diabetes diagnosticada²⁵¹.

Consideraciones terapéuticas

Los registros han demostrado de manera coincidente que los pacientes con SCASEST y diabetes tienen mayor riesgo de episodios cardiovasculares a corto y largo plazo, pero también que se los trata de modo subóptimo respecto a los pacientes no diabéticos. En los registros europeos, la revascularización (de cualquier tipo), las tienopiridinas y los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa se prescriben menos frecuentemente a los pacientes diabéticos que a los no diabéticos, con impacto claro en la mortalidad hospitalaria y a largo plazo (el 5,9 frente al 3,2% a 1 mes y el 15,2 frente al 7,6% a 1 año). Además, los pacientes diabéticos tienen menos probabilidad que los no diabéticos de recibir terapia de reperfusión o revascularización^{248,250}.

Los diabéticos son pacientes de alto riesgo y, como tales, necesitan un manejo invasivo y farmacológico agresivo. Además, el enfoque integral para la prevención secundaria debe incluir un tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida²⁵².

Los datos sobre el valor del control estricto de la glucemia en el IAM no son concluyentes²⁵¹. En el estudio Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), se ha demostrado que en pacientes con IAMCEST el control estricto de la glucemia mediante insulina i.v. reduce la mortalidad a 1 año en un 30%, pero este dato no se ha confirmado en el estudio DIGAMI-2. En pacientes predominantemente estables con diabetes que se encuentran en régimen de cuidados intensivos, los estudios recientes no han demostrado un mejor resultado clínico asociado al control estricto de la glucemia, sino más bien un aumento de la tasa de episodios de hipoglucemia en pacientes asignados a un control estricto de la glucosa san-

guínea²⁵³. Hasta que haya más datos disponibles, el tratamiento debe dirigirse a evitar la hiperglucemia grave (concentración de glucosa > 10-11 mmol/l [$> 180-200$ mg/dl]), así como la hipoglucemia (< 5 mmol/l [< 90 mg/dl]). No hay evidencia de que la glucosa-insulina-potasio mejore el resultado clínico, e incluso puede ser perjudicial²⁵⁴.

La revascularización en pacientes diabéticos causa problemas específicos. La enfermedad coronaria es típicamente difusa y extensa, y las tasas de reestenosis y oclusión después de una ICP y CABG son más elevadas. La repetición de los procedimientos de revascularización es más frecuente después de la angioplastia que tras la cirugía. Se ha demostrado que el enfoque invasivo precoz es beneficioso en este subgrupo de alto riesgo, y que el beneficio es mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos²⁵⁵.

En pacientes diabéticos no seleccionados con enfermedad multivascular, la CABG parece ofrecer un resultado clínico mejor que la angioplastia. En un metaanálisis de datos individuales de 7.812 pacientes de 10 estudios aleatorizados, la cirugía se asoció a una mortalidad a los 5,9 años de seguimiento significativamente menor que con la angioplastia en pacientes diabéticos²⁵⁶. En el conjunto de los pacientes, no hubo diferencias en la mortalidad en la CABG frente a la angioplastia (el 15 frente al 16%; HR = 0,91; IC95%, 0,82-1,02; $p = 0,12$), pero la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de cirugía entre los 1.233 pacientes con diabetes (el 23 frente al 29%; HR = 0,70; IC95%, 0,56-0,87; $p = 0,05$; número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio [NNT] = 17). En el estudio Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D), se aleatorizó a los pacientes diabéticos con angina estable a tratamiento médico intensivo o tratamiento médico intensivo más revascularización con cirugía o angioplastia (decisión del especialista). A los 5 años de seguimiento, en 763 pacientes del grupo de cirugía, las tasas de mortalidad de cualquier causa o IAM fueron significativamente menores que en el grupo que solo recibió tratamiento médico intensivo (el 21,1 frente al 29,2%; $p < 0,010$), y también lo fueron las tasas de muerte cardíaca o IAM (el 15,8 frente al 21,9%; $p < 0,03$) e IAM (el 10 frente al 17,6%; $p < 0,003$). No hubo diferencias significativas en el resultado clínico entre el tratamiento médico intensivo y el tratamiento médico intensivo más angioplastia^{257,258}. En el estudio SYNTAX —un estudio clínico que ha comparado la CABG con la angioplastia con *stent* farmacoactivo en el tronco común y en la enfermedad multivascular—, la diferencia en los episodios adversos mayores cardíacos y cerebrales a 1 año de seguimiento entre los grupos de cirugía y angioplastia fue el doble en la cohorte predefinida de diabetes, fundamentalmente por la repetición de la revascularización²⁵⁹. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las tasas de muerte o IAM. Finalmente, en el Registro de Nueva York, se ha documentado una tendencia hacia un mejor resultado clínico en pacientes diabéticos sometidos a CABG frente a los que recibieron un *stent* farmacoactivo (OR para muerte o IAM a los 18 meses = 0,84; IC95%, 0,69-1,01)²⁶⁰.

Todos estos estudios clínicos indican que la CABG ofrece un resultado clínico mejor que la angioplastia en pacientes diabéticos. No obstante, es importante señalar que estos estudios han incorporado fundamentalmente (si no exclusivamente) a pacientes crónicos estables, y no está claro que estos resultados puedan extrapolarse a pacientes con SCASEST. Con respecto a la elección del tipo de *stent*, en un metaanálisis los farmacoactivos se han mostrado al menos tan seguros como los metálicos, siempre que el tratamiento antiplaquetario doble se mantenga más de 6 meses, lo que de todas formas es una indicación para los SCA²⁶¹. La repetición de la revascularización del vaso diana fue considerablemente menos frecuente con los *stents* farmacoactivos que con los metálicos (OR = 0,29 para el *stent* liberador de sirolimus; OR = 0,38 para el *stent* liberador de paclitaxel). Se puede suponer que esto es similar en pacientes diabéticos con SCA. En cuanto a la selección de los conductos, los estudios observacionales indican que los injertos arteriales ofrecen mejor resultado clínico que los injertos de la vena safena. Sigue en debate el impacto que la revas-

Recomendaciones para pacientes diabéticos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe investigar una posible diabetes en todos los pacientes con SCASEST. Se debe monitorizar con frecuencia la concentración sanguínea de glucosa en pacientes con diabetes diagnosticada o hiperglucemia en el momento del ingreso	I	C	–
Durante el tratamiento de la elevación de la glucosa sanguínea, se debe evitar tanto la hiperglucemia excesiva (10-11 mmol/l [$>$ 180-200 mg/dl]) como la hipoglucemia (5 mmol/l [$<$ 90 mg/dl])	I	B	251, 253
Está indicado el tratamiento antitrombótico igual que para los pacientes no diabéticos	I	C	–
Se debe monitorizar rigurosamente la función renal después de la exposición a contraste	I	C	–
Se recomienda una estrategia invasiva precoz	I	A	233, 255
Se recomienda el uso de <i>stents</i> farmacoactivos para reducir la tasa de nuevas revascularizaciones	I	A	148, 261
Se debe favorecer la CABG por encima de la ICP para pacientes diabéticos con lesiones en el tronco común o enfermedad multivascular avanzada	I	B	259

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

cularización con injertos arteriales bilaterales tiene en el resultado clínico a largo plazo y las infecciones mediastínicas. Una vez más, no hay resultados disponibles que sean específicos para los pacientes con SCA.

No hay indicación de que el régimen antitrombótico deba ser diferente en pacientes diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, en el estudio TRITON-TIMI 38, el prasugrel se demostró superior al clopidogrel en la reducción del objetivo compuesto de muerte cardiovascular o IAM o accidente cerebrovascular sin exceso de hemorragia mayor²⁶². De forma similar, el ticagrelor, comparado con clopidogrel en el estudio PLATO, redujo la tasa de episodios isquémicos en los pacientes con SCA independientemente del estado diabético y el control glucémico sin aumentar los episodios hemorrágicos mayores²⁶³. El ticagrelor redujo la mortalidad de cualquier causa en pacientes con glucohemoglobina por encima de la mediana ($>$ 6%). Aunque en un metaanálisis previo se demostró que los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa (sin uso concomitante de tienopiridinas) tienen un impacto favorable en el resultado clínico de los pacientes diabéticos²⁶⁴, el más reciente estudio clínico EARLY-ACS no ha confirmado que dar sistemáticamente tratamiento previo sea beneficioso¹⁵¹. Por lo tanto, con el uso actual de dosis altas de fármacos antiplaquetarios orales, no parece que los pacientes diabéticos se beneficien de agregar sistemáticamente inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa.

La prevención de la nefropatía inducida por contraste es especialmente importante para los pacientes diabéticos sometidos a angiografía o angioplastia (véase la sección 5.5.4). No hay datos que respalden retrasar la angiografía en pacientes tratados con metformina, ya que el riesgo de acidosis láctica es despreciable²⁶⁵. Se debe monitorizar estrechamente la función renal después de la exposición al contraste.

5.5.4. Enfermedad renal crónica

Tienen disfunción renal un 30-40% de los pacientes con SCASEST^{266,267}. La mejor forma de evaluar la función renal es mediante el cálculo de la tasa de filtración glomerular de acuerdo con la ecuación

MDRD (modificación de la dieta en la enfermedad renal), que incluye la etnia y el sexo. Debe calcularse en todos los pacientes con enfermedad renal crónica o riesgo aumentado de tenerla. No obstante, en la práctica clínica diaria se puede usar el ACr calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault. Para las definiciones de enfermedad renal crónica, véase las guías previas³.

Los pacientes con enfermedad renal crónica se presentan más frecuentemente con insuficiencia cardíaca y sin el dolor torácico típico²⁶⁸. Los pacientes con SCASEST y enfermedad renal crónica a menudo no reciben el tratamiento recomendado en las guías. La enfermedad renal crónica se asocia a un pronóstico muy adverso^{266,268} y es un predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo y hemorragias mayores en pacientes con SCASEST²⁶⁷.

Consideraciones terapéuticas

A pesar de que los pacientes con SCASEST y enfermedad renal crónica a menudo están infrarrepresentados en los estudios clínicos, no hay ninguna razón especial para no tratar a estos pacientes de la misma forma que a los pacientes con función renal normal. Sin embargo, se debe tener precaución con el tratamiento antitrombótico en cuanto a sus complicaciones hemorrágicas^{168,269,270}. Los resultados de los registros muestran que los pacientes con enfermedad renal crónica suelen recibir dosis excesivas de antitrombóticos, sobre todo anticoagulantes e inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa y, por lo tanto, son más propensos al sangrado. Muchos fármacos con eliminación fundamental o exclusivamente renal tienen que ser titulados a la baja o incluso pueden estar contraindicados en pacientes con enfermedad renal crónica, como enoxaparina, fondaparinux, bivalirudina y los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa de molécula pequeña (tabla 10). En caso de insuficiencia renal grave, cuando el fondaparinux o la enoxaparina están contraindicados, se debe utilizar HNF. No obstante, en el registro GRACE, la HNF no protegió contra las complicaciones hemorrágicas y produjo un aumento gradual del riesgo de sangrado a medida que disminuía la función renal, de forma parecida a lo observado con las HBPM²⁶⁹. Las ventajas de la HNF sobre otros anticoagulantes en los pacientes con enfermedad renal crónica son que su actividad anticoagulante se monitoriza fácilmente con el tiempo de tromboplastina parcial activado, y puede neutralizarse rápidamente durante el sangrado. El fondaparinux tiene un perfil mucho más seguro que la enoxaparina en la enfermedad renal crónica, como se demuestra por el riesgo mucho menor de complicaciones hemorrágicas observado en el estudio OASIS-5 con fondaparinux comparado con enoxaparina. El ticagrelor, comparado con clopidogrel en el estudio PLATO, redujo significativamente las variables isquémicas y la mortalidad sin un aumento significativo de las hemorragias mayores, pero con un valor numérico superior de sangrados no relacionados con el procedimiento²⁷¹.

No están disponibles los datos del impacto de la estrategia invasiva en las variables clínicas en pacientes con SCASEST y enfermedad renal crónica, ya que muchos estudios de revascularización en SCASEST han excluido a los pacientes con enfermedad renal crónica. En un registro de gran tamaño y en subestudios de estudios clínicos en el contexto de los SCASEST, el resultado clínico de los pacientes con enfermedad renal crónica mejoró con la estrategia invasiva, no solo en la fase terminal de la insuficiencia renal, sino también en fases moderadas. En estudios observacionales, el tratamiento invasivo precoz se ha asociado a mayor supervivencia a 1 año en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, pero el beneficio se redujo con el empeoramiento de la función renal, y no se conoce en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen riesgo de nefropatía inducida por contraste. Este riesgo está aumentado en pacientes de más edad y en diabéticos. En caso de angiografía de urgencia, el riesgo de nefropatía inducida por contraste se tiene que sopesar frente al riesgo isquémico. La hidratación antes (12 h) y des-

Tabla 10

Recomendaciones para el uso de fármacos antitrombóticos en la enfermedad renal crónica

Fármaco	Recomendaciones
Clopidogrel	No hay información en pacientes con disfunción renal
Prasugrel	No se necesita ajuste de dosis, ni siquiera en pacientes con enfermedad terminal
Ticagrelor	No se necesita reducción de dosis; no hay información sobre pacientes en diálisis
Enoxaparina	En caso de insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min), se debe reducir la dosis a 1 mg/kg una vez al día. Considerarse monitorización de la actividad anti-Xa
Fondaparinux	Contraindicado en la insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). Es el fármaco de elección para pacientes con reducción moderada de la función renal (ACr 30-60 ml/min)
Bivalirudina	Los pacientes con disfunción renal moderada (30-59 ml/min) deben recibir una infusión de 1,75 mg/kg/h. Si el ACr es < 30 ml/min, se debe considerar reducir la infusión a 1 mg/kg/h. No se precisa reducir la dosis del bolo. Si el paciente está en hemodiálisis, la infusión debe reducirse a 0,25 mg/kg/h
Abciximab	No hay recomendaciones específicas para el abciximab o ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Antes de usar el fármaco, es necesario evaluar cuidadosamente el riesgo hemorrágico si hay insuficiencia renal
Eptifibatida	La dosis de la infusión debe reducirse a 1 µg/kg/min en pacientes con ACr < 50 ml/min. La dosis del bolo debe mantenerse en 180 µg/kg. Eptifibatida está contraindicada para pacientes con ACr < 30 ml/min
Tirofiban	Se requiere adaptar la dosis para pacientes con insuficiencia renal; si ACr < 30 ml/min, el 50% de la dosis del bolo e infusión

ACr: aclaramiento de creatinina.

Las recomendaciones para el uso de los fármacos que se enumeran en esta tabla pueden variar dependiendo de la clasificación exacta de cada fármaco en el país donde se usa.

pués (24 h) de la angiografía o la angioplastia es la estrategia que se ha demostrado con más impacto en la reducción del riesgo de nefropatía. La cantidad de contraste debe mantenerse < 4 ml/kg. En las Guías de Práctica Clínica sobre Revascularización de la ESC se describen más detalles¹⁴⁸. Debido a la falta de datos prospectivos, la elección de la forma de revascularización y el tipo de *stent* debe hacerse igual que en pacientes con enfermedad coronaria estable, con una consideración especial del riesgo individual del paciente y su esperanza de vida.

5.5.5. Disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una de las complicaciones más frecuentes y mortales de los SCASEST²⁷⁴, aunque su incidencia puede estar disminuyendo⁵⁰. Tanto la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como la insuficiencia cardíaca son predictores independientes de la mortalidad y otros episodios cardíacos adversos mayores en los SCASEST.

La insuficiencia cardíaca es más común en pacientes de más edad, y está asociada a peor pronóstico cuando se presenta durante el ingreso o la hospitalización²⁷⁴. En los pacientes con insuficiencia cardíaca sin dolor torácico, el SCA puede ser difícil de diagnosticar debido a que el aumento de troponinas está relacionado con la insuficiencia cardíaca aguda. En estos pacientes puede ser imposible distinguir entre insuficiencia cardíaca aguda y IAMSEST complicado con insuficiencia cardíaca. Puede ser necesario realizar una angiografía coronaria para distinguir entre las dos afecciones.

Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal crónica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La función renal debe evaluarse por ACr o TFGc en pacientes con SCASEST, prestando especial atención a ancianos, mujeres y pacientes con bajo peso corporal, ya que una concentración sérica de creatinina casi normal se puede asociar a cifras de ACr y TFGc más bajas de lo esperado	I	C	—
Los pacientes con SCASEST y enfermedad renal crónica deben recibir el mismo tratamiento antitrombótico de primera línea que los pacientes sin enfermedad renal, con los ajustes de dosis adecuados a la gravedad de la disfunción renal	I	B	269, 270
Dependiendo del grado de disfunción renal, puede estar indicado un ajuste de dosis o un cambio a HNF con fondaparinux, enoxaparina o bivalirudina, así como un ajuste de dosis con inhibidores de molécula pequeña del receptor de GPIIb/IIIa	I	B	269, 270
Está recomendada la infusión con HNF ajustada a TTPA cuando el ACr sea < 30 ml/min o la TFGc sea < 30 ml/min/1,73 m ² con la mayoría de los anticoagulantes (fondaparinux < 20 ml/min)	I	C	—
En pacientes con SCASEST y enfermedad renal crónica considerados para estrategia invasiva, se recomienda la hidratación y medio de contraste hipoosmolar o isoosmolar a bajo volumen (< 4 ml/kg)	I	B	148, 272
La CABG o la angioplastia están recomendadas para pacientes con enfermedad renal crónica susceptibles de revascularización después de una valoración cuidadosa del cociente riesgo/beneficio en relación con la gravedad de la disfunción renal	I	B	273

ACr: aclaramiento de creatinina; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TFGc: tasa de filtración glomerular calculada; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

Consideraciones terapéuticas

Los pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca reciben con menos frecuencia los tratamientos basados en la evidencia, incluidos bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), angiografía coronaria y revascularización^{50,274}. Todas las recomendaciones que se derivan de los estudios tras IAM pueden extrapolarse a los pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca y se encuentran en las respectivas Guías de Práctica Clínica²⁷⁵.

5.5.6. Pesos corporales extremos

El peso corporal bajo está asociado a un aumento del riesgo de muerte o IAM y, especialmente, de hemorragias, que a menudo se deben a una dosificación inadecuada de los fármacos antitrombóticos²⁷⁹. La concentración normal de creatinina en pacientes con bajo peso corporal puede ocultar una insuficiencia renal, sobre todo en pacientes ancianos, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad o de efectos secundarios de los fármacos de excreción renal. Por lo tanto, está recomendado calcular el ACr en pacientes con bajo peso corporal y ajustar las dosis de los fármacos de acuerdo con este parámetro.

Aunque la obesidad se asocia a un riesgo más alto de episodios coronarios en la población general, los pacientes obesos con SCASEST

Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardíaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Está indicado administrar bloqueadores beta e IECA/BRA titulados adecuadamente a pacientes con SCASEST y disfunción ventricular izquierda con o sin signos de insuficiencia cardíaca	I	A	275
Los inhibidores de la aldosterona, preferiblemente la eplerenona, están indicados para pacientes con SCASEST, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca	I	A	275, 277
Está recomendada la revascularización coronaria para pacientes con SCASEST y disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca si son candidatos para ello	I	A	209
Se debe considerar a los pacientes con SCASEST y disfunción ventricular izquierda después de 1 mes para tratamiento con dispositivo (TRC o desfibrilador implantable) además de tratamiento médico óptimo, siempre que esté indicado	Ila	B	275, 278

BRA: bloqueadores del receptor de la angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TRC: tratamiento de resincronización cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

tienen mejores resultados clínicos durante la estancia hospitalaria y a 1 año, incluido un menor riesgo de sangrado, lo que se conoce como la «paradoja de la obesidad»^{279,280}. Los pacientes obesos tienen más factores de riesgo, pero son más jóvenes. En general, estos pacientes tienen más probabilidad de recibir tratamientos basados en la evidencia, lo que puede explicar que los resultados clínicos sean mejores²⁸⁰.

5.5.7. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva

Una proporción considerable de pacientes (~15%) con SCASEST tienen arterias coronarias normales o lesiones no obstructivas. La fisiopatología de los SCASEST no es homogénea y los posibles mecanismos involucrados son espasmo arterial coronario (angina de Prinzmetal), una placa intramural complicada por una trombosis aguda con posterior recanalización, émbolos coronarios y «síndrome X».

En pacientes ingresados con sospecha de SCASEST, la existencia de arterias coronarias angiográficamente normales o casi normales dificulta el diagnóstico. No obstante, los cambios en el segmento ST y la liberación de biomarcadores en pacientes con dolor torácico típico y arterias coronarias sin lesiones estenóticas significativas pueden deberse a una necrosis real más que a resultados falsos positivos. Esto tiende a ser más habitual en mujeres. Puede haber una carga aterosclerótica relevante incluso en ausencia de estenosis angiográficamente significativas porque puede ocurrir de forma difusa y originar una remodelación de la pared arterial en la que la pared se engrosa y se expanda hacia fuera sin invadir la luz. El pronóstico de estos pacientes parece ser mejor que el de los pacientes con SCASEST y aterosclerosis coronaria significativa y, por lo tanto, deben recibir tratamiento antitrombótico óptimo y prevención secundaria con fármacos antiplaquetarios y estatinas²⁸¹.

La angina variante de Prinzmetal se refiere a un síndrome, que suele pasar inadvertido, de dolor torácico secundario a isquemia miocárdica que no se precipita por el ejercicio físico o el estrés emocional y se asocia a una elevación transitoria del segmento ST. El mecanismo fisiopatológico subyacente es el espasmo de una arteria coronaria epicárdica que puede tener lugar en puntos de estenosis focal severa, pero se observa típicamente en la angiografía en puntos de enferme-

dad aterosclerótica mínima. Los pacientes con angina variante tienden a ser más jóvenes que los que tienen un SCASEST convencional y suelen ser fumadores importantes. Los síntomas suelen ser graves y pueden acompañarse de síncope. Los episodios de angina de Prinzmetal tienden a aparecer entre la medianoche y las 8 de la mañana. El espasmo puede ser espontáneo o provocado por acetilcolina, una prueba de frío o hiperventilación. Uno de los pilares del tratamiento de la angina de Prinzmetal es la administración de antagonistas del calcio, que se han demostrado efectivos en la prevención del espasmo coronario solos o en combinación con nitratos. Se debe prescribirlos a las máximas dosis toleradas.

El término «síndrome X» se usa para describir a pacientes con angina precipitada por el ejercicio, depresión del segmento ST en la prueba de estrés y arterias coronarias no obstruidas en la angiografía. El dolor torácico puede aumentar en frecuencia o intensidad o puede ocurrir en reposo. Los pacientes se presentan con los típicos síntomas de una angina inestable. El pronóstico suele ser excelente. No se sabe cuál es la verdadera causa de este síndrome, pero la mayoría de las veces se asocia a disfunción de la vasodilatación arterial dependiente de endotelio, disminución de la producción de óxido nítrico y aumento de la sensibilidad a la estimulación simpática. Hay cada vez más evidencia de que este tipo de pacientes tienen una respuesta al dolor aumentada. Debido a que el pronóstico es excelente, el tratamiento fundamental consiste en tranquilizar al paciente y aliviar los síntomas, para lo cual los nitratos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio se han demostrado efectivos.

La miocardiopatía de *tako-tsubo* (deformación apical) puede tener una presentación clínica de IAMCEST o SCASEST, y se caracteriza por arterias coronarias angiográficamente normales y acinesia apical y, en ocasiones, medioventricular o basal, no relacionada con la distribución de la arteria coronaria. Es más frecuente en mujeres y ocurre típicamente después de un estrés emocional. La disfunción ventricular izquierda acostumbra ser reversible en un plazo de días o semanas.

En casos raros, los SCASEST con arteriograma coronario normal o casi normal están asociados a embolia coronaria, debido a fibrilación auricular o *flutter* auricular. Como la fibrilación auricular suele pasar clínicamente inadvertida, la frecuencia de este mecanismo de desarrollo de un SCASEST puede estar infravalorada.

5.5.8. Anemia

La anemia se asocia a peor pronóstico (muerte cardiovascular, IAM o isquemia recurrente) en todo el espectro de SCA⁶⁹. Más allá de la fase hospitalaria, la anemia persistente o que empeora está asociada a un aumento de la mortalidad o insuficiencia cardíaca respecto a los pacientes que no tienen anemia o la han resuelto²⁸². La anemia se asocia a más comorbilidades, como una edad más avanzada, diabetes e insuficiencia renal, pero también a afecciones no cardiovasculares (diátesis hemorrágica o malignidad), que pueden ser, en parte, origen del pronóstico más adverso. Cuanto menor sea la hemoglobina basal, mayor es el riesgo de sangrado, tanto relacionado con el procedimiento como no relacionado²⁸³.

El manejo de los pacientes con SCASEST y anemia es empírico. Es importante identificar la causa de la anemia, sobre todo si se debe a una hemorragia oculta. Se debe prestar especial atención al tratamiento antitrombótico. Los *stents* farmacoactivos deben usarse de forma restringida debido a la necesidad de doble antiagregación plaquetaria a largo plazo. La indicación de angiografía y el lugar de acceso (vía radial) deben considerarse de forma crítica para evitar posteriores pérdidas de sangre^{284,285}. Las transfusiones de hemáties solo deben realizarse cuando haya indicación estricta, ya que hay evidencia de que están asociadas a un aumento de la mortalidad en pacientes con SCASEST. Los estudios observacionales indican que se debe evitar las transfusiones siempre que el hematocrito sea > 25% y se tolere la anemia²⁸⁶.

Recomendaciones para la anemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
La hemoglobina basal baja es un marcador independiente del riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos y, por lo tanto, la determinación de hemoglobina está recomendada para la estratificación del riesgo	I	B	69, 283
La transfusión de sangre solo está recomendada en caso de deterioro hemodinámico o hematocrito < 25% o concentración de hemoglobina < 7 g/dl	I	B	287

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

5.5.9. Hemorragia y transfusión

Las hemorragias son la complicación no isquémica más frecuentemente observada en el manejo de los SCASEST, así como en otros contextos clínicos como el IAMCEST, la ICP y la cirugía cardiaca. En el documento previo³, la importancia del sangrado se trató en detalle y se ha confirmado en estudios nuevos. Por lo tanto, este documento se va a centrar únicamente en los nuevos hallazgos.

Debido a la ausencia de definiciones universalmente aceptadas de sangrado, su frecuencia verdadera sigue siendo difícil de evaluar en los diversos estudios clínicos y registros. La «Definición Universal» de sangrado, tal como propone el *Bleeding Academic Research Consortium*, puede ayudar a evaluar el sangrado de forma más objetiva en el futuro²⁸⁸.

Es interesante señalar que la tasa de sangrado observada en los registros ha disminuido en los últimos 7 años, a pesar de un uso más frecuente de los tratamientos farmacológicos agresivos con antiagregación plaquetaria doble y triple más anticoagulación y mayor uso de estrategias invasivas con propósitos diagnósticos o terapéuticos²⁸⁹. Esto puede indicar que los clínicos se han vuelto más conscientes del riesgo que supone el sangrado en el manejo de los SCA, y pueden haber adaptado sus estrategias de manejo a este riesgo.

Independientemente de la escala utilizada para evaluar el sangrado, muchos estudios han confirmado la asociación dosis-dependiente entre el riesgo hemorrágico y el riesgo de muerte u otros episodios isquémicos. Se ha demostrado que las hemorragias mayores están asociadas a un aumento de 4 veces en el riesgo de muerte, de 5 veces en el riesgo de IAM recurrente y de 3 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular a los 30 días²⁹⁰. Estos datos se han confirmado en análisis posteriores del registro GRACE y en estudios clínicos, como los estudios OASIS-5²⁹¹ y ACUITY²⁹². El sangrado menor también puede modificar el resultado clínico, aunque en menor grado.

El sangrado se ha estudiado ampliamente en la fase inicial de los SCA (es decir, en los primeros 30 días), mientras que el riesgo hemorrágico debido a tratamiento antiplaquetario potente a largo plazo (desde los 30 días hasta el final del seguimiento o 1 año) no lo ha sido tanto. En el estudio CURE¹¹¹, el riesgo de hemorragia mayor fue del 1,54% en el grupo placebo y el 2,01% en el grupo de clopidogrel en los primeros 30 días; los datos correspondientes al periodo de los 30 días a 1 año fueron del 1,18% para el placebo y el 1,75% para el clopidogrel. En el estudio TRITON, con un protocolo invasivo, la tasa de sangrado mayor fue del 1,23% para el clopidogrel y el 1,71% para el prasugrel desde los 30 a los 450 días²⁹³. Los datos equivalentes correspondientes al estudio PLATO no están disponibles. No hubo diferencias en la tasa total de hemorragia mayor, pero hubo un exceso gradual de sangrado mayor no relacionado con la cirugía cardiaca a lo largo del tiempo, con HR = 1,19 (IC95%, 1,02-1,38; p < 0,03) a 1 año¹³². En la enfermedad vascular estable, se ha observado un aumento gradual similar en el riesgo de sangrado con clopidogrel frente a placebo, HR = 1,88 (IC95%, 1,45-2,45; p = 0,001) a 1 año de seguimiento²⁹⁴. Por lo tanto, el riesgo

de sangrado es máximo durante los primeros 30 días, pero una exposición a largo plazo a un tratamiento antiplaquetario potente produce un aumento persistente en el riesgo hemorrágico.

Los predictores independientes de sangrado mayor, establecidos por los estudios clínicos y registros, son las características basales, sobre todo la edad, el sexo femenino, una historia clínica de sangrado, la hemoglobina basal, diabetes e insuficiencia renal. La disminución de la función renal, especialmente cuando el ACR es < 60 ml/min, tiene un gran impacto en el riesgo de hemorragias. Las modalidades de tratamiento también desempeñan un papel importante. El riesgo de sangrado aumenta con el número de fármacos antitrombóticos utilizados, incluidos anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, inhibidores del receptor P2Y₁₂ y, sobre todo, inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa, así como con el uso del acceso femoral en lugar del radial^{1284,285}. Además, una dosis farmacológica excesiva, frecuente en pacientes que tienen más riesgo hemorrágico, como las mujeres, los ancianos o los pacientes con insuficiencia renal, tiene un gran impacto en el riesgo de sangrado¹⁶⁸. La combinación de doble antiagregación plaquetaria con antagonistas de la vitamina K, que a menudo está indicada formalmente en los pacientes con SCA, también tiene el potencial de aumentar el riesgo de sangrado²⁹⁵. Para las clasificaciones del riesgo de hemorragias, véase la sección 4.4.

Siguen sin conocerse los mecanismos del impacto negativo que el sangrado tiene en el resultado clínico. El principal componente del riesgo probablemente sea la necesidad de interrumpir el tratamiento antiplaquetario y antitrombótico cuando se produce la hemorragia, y esto aumenta el riesgo de episodios isquémicos, sobre todo trombosis del *stent* tras la angioplastia. Además, como los factores de riesgo de episodios hemorrágicos e isquémicos suelen coincidir en gran parte, es posible que los pacientes de mayor riesgo estén expuestos a ambos riesgos y se los someta a las estrategias médicas e invasivas más agresivas. En el registro GRACE, el riesgo de sangrado asociado al empeoramiento de la función renal aumentó en paralelo con el riesgo de muerte. Este hallazgo se ha confirmado en un análisis *post-hoc* del estudio OASIS-5, en el que se demostró que el riesgo de sangrado coincidía con el aumento del riesgo según la puntuación GRACE²⁹⁶. Por lo tanto, que se produzca sangrado puede ser simplemente un factor precipitante de un peor resultado clínico en una población que ya es frágil. Hay otros factores que pueden contribuir a un mayor riesgo de muerte en pacientes que sangran, principalmente las consecuencias hemodinámicas de la hemorragia, los efectos potencialmente deletéreos de una transfusión sanguínea y el estado protrombótico y proinflamatorio desencadenado por la hemorragia^{297,298}.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas

La prevención de las hemorragias se ha convertido en un objetivo tan importante como la prevención de los episodios isquémicos. Por lo tanto, la evaluación del riesgo en pacientes con SCASEST tiene que dirigirse tanto a las complicaciones hemorrágicas como a las isquémicas. La prevención de las hemorragias debe abarcar desde la selección de los fármacos más seguros hasta la prescripción de las dosis adecuadas (teniendo en cuenta edad, sexo y aclaramiento de creatinina), reducción de la duración del tratamiento antitrombótico, uso de una combinación de fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios según las indicaciones y selección de la vía radial mejor que la femoral cuando se utilice una estrategia invasiva²⁹⁹. En un análisis de datos agrupados procedentes de los estudios ACUITY y HORIZONS³⁰⁰, se ha demostrado que el uso de dispositivos de cierre y bivalirudina reduce el riesgo de sangrado más que los anticoagulantes convencionales con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa.

Las hemorragias gastrointestinales constituyen un 50% de todos los episodios hemorrágicos espontáneos durante la fase inicial de los SCA. Los inhibidores de la bomba de protones están indicados durante la fase inicial de los SCA, especialmente en pacientes con historia de

sangrado gastrointestinal o úlcera péptica. La interacción potencial del clopidogrel con el omeprazol y, en menor grado, otros inhibidores de la bomba de protones no parece ser clínicamente importante (véase la sección 5.2.2).

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

La HNF se puede inhibir con una concentración equimolar de sulfato de protamina. El sulfato de protamina tiene un impacto menor en la neutralización de enoxaparina y no tiene efecto en el fondaparinux o la bivalirudina. La bivalirudina tiene una vida media muy corta, por lo que la neutralización puede no ser necesaria. En el caso del fondaparinux, se ha recomendado el factor VIIa recombinante, aunque se puede asociar a un aumento del riesgo de complicaciones tromboticas³⁰¹. No existe un antídoto conocido para los fármacos antiplaquetarios irreversibles como el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel o el prasugrel. Por lo tanto, su acción solo puede neutralizarse mediante transfusión de plaquetas frescas. Esto es muy parecido a lo que ocurre poco después (< 3 días) de retirar el ticagrelor.

Los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa tienen diferentes propiedades farmacológicas que es importante considerar a la hora de evaluar las opciones de reversibilidad. Las moléculas pequeñas (tirofiban y eptifibatida) se unen reversiblemente al receptor y se eliminan rápidamente por vía renal, por lo que la función plaquetaria normal se recupera en las primeras 4-8 h después de interrumpir la infusión. Con el abciximab, la recuperación de la función plaquetaria normal tarda unas 48 h después de interrumpir el tratamiento.

No se debe reintroducir los fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes hasta que se haya conseguido un control estricto de la hemorragia durante al menos 24 h.

Impacto de la transfusión sanguínea

La transfusión sanguínea tiene efectos perjudiciales (exceso de muerte e IAM y también infecciones pulmonares) en muchos contextos clínicos, como SCA, ICP, cirugía cardiaca y situaciones agudas de cuidados críticos^{286,298}. Los mecanismos de los efectos deletéreos de las transfusiones sanguíneas son multifactoriales y están relacionados, en la mayoría de los casos, aunque no exclusivamente, con el almacenamiento de la sangre. El impacto negativo de las transfusiones sanguíneas en el resultado clínico depende en gran medida del hematocrito mínimo o de la concentración de hemoglobina cuando se administra la transfusión. La transfusión sanguínea tiene un impacto favorable si se aplica cuando los valores de hematocrito son < 25%, pero no por encima de este valor^{286,298}. En este sentido, se ha demostrado que un esquema de transfusión restrictiva con un valor diana establecido en 7 g/dl y una concentración diana de hemoglobina de 9-10 g/dl produce un resultado clínico mejor que uno liberal de transfusión en el contexto del cuidado intensivo^{287,302}. En pacientes hemodinámicamente estables, se recomienda cada vez más considerar la transfusión solo en casos de una concentración basal de hemoglobina < 7 g/dl, mientras que no debe haber restricciones en el caso de pacientes en situación hemodinámicamente inestable.

Tratamiento con hierro y eritropoyetina

El tratamiento con hierro es necesario cuando la anemia está asociada a deficiencia de hierro o a hemorragia con pérdida masiva de

Recomendaciones para las complicaciones hemorrágicas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Está recomendada la evaluación individual del riesgo hemorrágico basándose en las características basales (usando clasificaciones de riesgo), tipo y duración de la farmacoterapia	I	C	83
Están indicados los fármacos o combinaciones de fármacos y procedimientos no farmacológicos (acceso vascular) de los que se sabe conllevan riesgo reducido de sangrado en pacientes con alto riesgo de hemorragia	I	B	196, 285, 299
Está indicada la interrupción o neutralización de los tratamientos anticoagulantes y antiplaquetarios en caso de hemorragia mayor, excepto cuando se pueda controlar adecuadamente con medidas hemostáticas específicas	I	C	—
Está recomendada la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones y antitrombóticos a pacientes con riesgo aumentado de hemorragias gastrointestinales	I	B	125-127
Se debe manejar las hemorragias menores preferiblemente sin interrumpir los tratamientos activos	I	C	—
Está recomendado interrumpir los antiplaquetarios y neutralizar su actividad con transfusión plaquetaria, dependiendo del tipo de fármaco del que se trate y de la gravedad de la hemorragia	I	C	—
La transfusión sanguínea puede tener efectos deletéreos en el resultado clínico, por lo que está indicada únicamente después de la evaluación individual, pero no para pacientes hemodinámicamente estables con hematocrito > 25% o concentración de hemoglobina > 7 g/dl	I	B	287, 298
La eritropoyetina no está indicada para el tratamiento de la anemia o la pérdida de sangre	III	A	303

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

sangre. El tratamiento de la deficiencia de hierro consiste en la administración por vía oral de suplementos de hierro a largo plazo. La administración de hierro i.v. se puede utilizar cuando no se tolere bien la administración oral. No se debe realizar una administración concomitante de eritropoyetina o derivados en el contexto de los SCA debido a un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda, accidentes cerebrovasculares y episodios coronarios agudos³⁰³.

5.5.10. Trombocitopenia

La trombocitopenia puede ocurrir durante el tratamiento de los SCA. La trombocitopenia se define como una reducción del recuento plaquetario hasta < 100.000/ml o una caída > 50% del recuento plaquetario basal. Se considera trombocitopenia moderada cuando el recuento plaquetario está entre 20.000 y 50.000/ml y grave cuando es < 20.000/ml.

En el contexto de los SCA, existen dos tipos principales de trombocitopenia inducida por fármacos, la trombocitopenia inducida por heparina y la trombocitopenia inducida por inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa, con un pronóstico diferente en cada caso. En las guías previas se puede encontrar información completa de cada tipo de trombocitopenia³.

Se debe sospechar trombocitopenia inducida por heparina cuando haya una caída del recuento plaquetario > 50% o una reducción del recuento plaquetario hasta < 100.000/ml. Ocurre hasta en un 15% de

Recomendaciones para la trombocitopenia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicada la interrupción inmediata de los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa o heparina (HNF o HBPM) en casos de trombocitopenia significativa (< 100.000/μl o > 50% de caída en el recuento plaquetario) durante el tratamiento	I	C
Está indicada la transfusión plaquetaria, con o sin suplemento de fibrinógeno, con plasma fresco congelado o crioprecipitado en caso de hemorragia cuando haya trombocitopenia grave (< 10.000/μl) inducida por inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa	I	C
Está indicada la interrupción de la heparina (HNF o HBPM) en caso de sospecha o confirmación de TIH y su sustitución por inhibidores directos de la trombina en caso de complicaciones trombóticas	I	C
Está recomendada la administración de anticoagulantes con bajo riesgo de TIH (como fondaparinux o bivalirudina) o la administración breve de heparina (HNF o HBPM), cuando se haya seleccionado estos compuestos como anticoagulantes, para prevenir la TIH	I	C

GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

los pacientes tratados con HNF, es menos frecuente con HBPM y no se ha observado con fondaparinux. Se debe interrumpir el tratamiento con HNF o HBPM en cuanto se sospeche la aparición de trombocitopenia inducida por heparina. Se debe introducir un tratamiento anti-trombótico alternativo, incluso en ausencia de complicaciones trombóticas. Se puede usar heparinoides como el danaparinoide sódico, aunque se han observado reacciones cruzadas *in vitro* con la HNF o HBPM, que no parece que causen trombosis. La alternativa es utilizar inhibidores directos de la trombina, como el argatrobán, la hirudina o derivados, que no conllevan ningún riesgo de trombocitopenia y permiten mantener una actividad antitrombótica persistente y controlable que se puede monitorizar por el TTPA, aunque la curva dosis-respuesta no es lineal y se aplanan a dosis altas. El fondaparinux también se puede utilizar en este tipo de situaciones, ya que tiene un efecto antitrombótico potente, sin ninguna reacción cruzada con las plaquetas; a pesar de ello, no está aprobado para esta indicación.

En los estudios clínicos se ha descrito una incidencia de trombocitopenia inducida por los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa que oscila entre el 0,5 y el 5,6%, dependiendo del tipo de compuesto. La trombocitopenia grave y profunda debida a inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa puede permanecer asintomática, con solo un sangrado menor en el lugar de acceso. Los sangrados mayores son raros, pero pueden poner en riesgo la vida. Se recomienda para todos los pacientes tratados con inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa un recuento plaquetario en las primeras 8 h desde el inicio de la infusión del fármaco o en caso de sangrado. Cuando el recuento plaquetario caiga por debajo de 10.000/ml, se recomienda la interrupción de los inhibidores del receptor de GPIIb/IIIa, así como de HNF o enoxaparina. Las transfusiones plaquetarias están recomendadas en caso de hemorragia. También se ha señalado la conveniencia de suplementar con fibrinógeno de plasma fresco congelado o crioprecipitado, ya sea solo o en combinación con la transfusión de plaquetas.

5.6. Manejo a largo plazo

La prevención secundaria es de importancia capital, ya que los episodios isquémicos continúan ocurriendo en una tasa elevada después de la fase aguda. En una base de datos de 16.321 pacientes con SCA, se rehospitalizó al 20% de todos los pacientes, y el 18% de los varones y el

23% de las mujeres de más de 40 años de edad murieron durante el primer año después del episodio isquémico principal³⁰⁴.

En este contexto, la prevención secundaria tiene un impacto importante en el resultado clínico a largo plazo. El manejo a largo plazo tras un SCASEST se ha descrito en detalle en la versión previa de esta guía y sigue siendo válido³. Además, las recomendaciones detalladas sobre prevención secundaria se han descrito ampliamente en las Guías de la ESC sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica²⁵². Las Guías de la ESC se dirigen a todos los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular declarada. La enfermedad cardiovascular establecida coloca al paciente en un grupo de alto riesgo. Las Guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) sobre prevención secundaria se dirigen específicamente al grupo de pacientes que ha sufrido un episodio cardíaco agudo (es decir, prevención secundaria)³⁰⁵. Por lo tanto, esta sección se va a centrar únicamente en las novedades que hay en este campo. Para información más detallada, se puede consultar los documentos que ya mencionados. Para aspectos específicos de la prevención secundaria y el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular, se puede consultar la tabla disponible en internet que se presenta en los anexos (www.escardio.org/guidelines).

Se debe implementar todas las medidas y los tratamientos con eficacia probada en la prevención secundaria: cambios en el estilo de vida, control de los factores de riesgo y prescripción de las clases farmacológicas de eficacia probada, concretamente ácido acetilsalicílico, inhibidores del receptor P2Y₁₂, bloqueadores beta, estatinas, IECA o BRA y eplerenona. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con SCASEST sin liberación de biomarcadores cardíacos (angina inestable) tienen menos probabilidad de recibir una prevención secunda-

Recomendaciones farmacológicas en prevención secundaria (véase las recomendaciones particulares para el tratamiento antitrombótico)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Los bloqueadores beta están recomendados para todos los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida (FEVI ≤ 40%)	I	A	314
Los IECA están recomendados en las primeras 24 h para todos los pacientes con FEVI ≤ 40% y en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes, hipertensión o enfermedad renal crónica, excepto si están contraindicados	I	A	315, 316
Los IECA están recomendados para todos los demás pacientes para prevenir la recurrencia de episodios isquémicos, dando prioridad a los fármacos y las dosis de eficacia probada	I	B	309, 310
Los BRA están recomendados en pacientes intolerantes a los IECA, dando prioridad a los fármacos y las dosis de eficacia probada	I	B	311, 317
Está indicado el bloqueo de la aldosterona con eplerenona para pacientes que han sufrido un IAM, ya están en tratamiento con IECA y bloqueadores beta y tienen una FEVI ≤ 35%, con diabetes o insuficiencia cardíaca, sin disfunción renal significativa (creatinina sérica > 221 μmol/l [> 2,5 mg/dl] los varones y > 177 μmol/l [> 2 mg/dl] las mujeres) o hiperpotasemia	I	A	276, 277
Está recomendado el tratamiento con estatinas precoz tras el ingreso con el objetivo de alcanzar una concentración diana de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)	I	B	313

BRA: bloqueadores del receptor de la angiotensina; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias.

Tabla 11
Medidas de actuación en pacientes con IAMSEST

• Uso de ácido acetilsalicílico
• Uso de clopidogrel/prasugrel/ticagrelor
• Uso de HNF/enoxaparina/fondaparinux/bivalirudina
• Bloqueadores beta en el momento del alta para pacientes con disfunción ventricular izquierda
• Uso de estatinas
• Uso de IECA o BRA
• Uso de procedimientos invasivos precoces en pacientes de riesgo intermedio a alto
• Aconsejar/orientar sobre interrupción del consumo de tabaco
• Inclusión en un programa de prevención secundaria/rehabilitación cardíaca

BRA: bloqueadores del receptor de la angiotensina; HNF: heparina no fraccionada; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

ria farmacológica orientada por las guías en comparación con los pacientes con IAMCEST⁵⁹. Por lo tanto, es importante hacer hincapié en que todos los pacientes con SCA se benefician de una prevención secundaria completa.

Entrar a formar parte de un programa de prevención secundaria/rehabilitación cardíaca puede aumentar el cumplimiento del paciente con el régimen médico y es especialmente aconsejable para quienes tienen factores de riesgo múltiples y modificables o pacientes de riesgo moderado a alto en los que es importante una orientación supervisada. El grado de beneficio asociado a las medidas de prevención secundaria se ha documentado en un estudio de seguimiento de pacientes procedentes del estudio OASIS-5. En él, se animó a los pacientes con SCASEST a seguir una dieta saludable, actividad física regular y abandono del tabaquismo 30 días después del inicio de los síntomas. Los pacientes que se adhirieron a dieta y ejercicio mostraron una RRR del 54% de IAM, accidentes cerebrovasculares o muerte (OR = 0,46; IC95%, 0,38-0,57; $p < 0,0001$) y para quienes dejaron de fumar la RRR fue del 43% para IAM (OR = 0,57; IC95%, 0,36-0,89; $p = 0,0145$)³⁰⁶. Otros dos estudios confirmaron que la implementación de las medidas de prevención secundaria después de un SCA salva al menos el mismo número de vidas que el tratamiento administrado durante la fase aguda^{307,308}.

Los IECA y los BRA están bien establecidos en la prevención secundaria^{309,310}, y están especialmente indicados en pacientes con función ventricular izquierda reducida. En pacientes con intolerancia a los IECA, la administración de un BRA es una alternativa establecida, y en un estudio de gran tamaño, el telmisartán se ha demostrado no inferior al ramipril, con menos efectos secundarios que los IECA³¹¹. No se recomienda en general la combinación de IECA y BRA. Al igual que con los IECA, se debe asumir que las conclusiones para los BRA se aplican a pacientes con SCASEST reciente.

Se ha demostrado que los antagonistas de la aldosterona, concretamente la eplerenona, disminuyen la mortalidad cardiovascular después de un IAM en pacientes con función ventricular izquierda reducida (FEVI $\leq 35\%$), incluso en los casos en que los síntomas son leves²⁷⁷. Por lo tanto, estos resultados pueden extrapolarse también a los pacientes con SCASEST y función ventricular izquierda reducida.

Las estatinas están recomendadas en todos los pacientes con SCASEST (en ausencia de contraindicaciones), independientemente de la concentración de colesterol, y el tratamiento debe iniciarse precozmente (en 1-4 días) después del ingreso, con el objetivo de alcanzar una concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl). Esto se basa en varios estudios clínicos a gran escala con atorvastatina y pravastatina. Un metaanálisis del tratamiento precoz con estatinas no ha encontrado un beneficio en el resultado clínico en los primeros 4 meses³¹². No obstante, en un

Recomendaciones para las medidas de actuación

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el desarrollo de programas regionales y nacionales para medir sistemáticamente los indicadores de actuación y proporcionar respuestas individualizadas a cada hospital	I	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

seguimiento que se ha alargado más de 2 años, se ha podido demostrar una reducción del número de muertes y episodios cardiovasculares del 19%. Se ha documentado una reducción adicional de la tasa de episodios con la disminución de la concentración de cLDL a $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl)³¹³. La dosis necesaria para alcanzar el máximo beneficio es elevada (p. ej., 80 mg de atorvastatina). El efecto parece ser independiente y adicional al efecto antiinflamatorio (reducción de PCR-as) de las estatinas. No se sabe si los resultados obtenidos con atorvastatina y pravastatina representan un efecto de clase.

6. MEDIDAS DE ACTUACIÓN

Las variaciones en la aplicación de las estrategias basadas en la evidencia se asocian a diferencias en los resultados clínicos. Varios registros de gran tamaño han mostrado deficiencias en el tratamiento de los pacientes con IAMSEST cuando se lo compara con las recomendaciones de las guías actuales. Es habitual que se produzca una infrutilización de los tratamientos basados en la evidencia. La adherencia a las guías se ha correlacionado con una mejora en los resultados clínicos de los pacientes con SCA, incluida una reducción de la mortalidad³¹⁸. Por lo tanto, se debe dar prioridad a mejorar la aplicación de las guías basadas en la evidencia.

Como se indica en la figura 4, es posible evaluar el cociente beneficio/riesgo de los tratamientos recomendados en cuanto al NNT para beneficios y efectos adversos.

Es muy aconsejable la monitorización continua de los indicadores de actuación para aumentar la calidad del tratamiento y minimizar las variaciones injustificadas en el manejo basado en la evidencia. Una aplicación consistente de los tratamientos que se basan en evidencias robustas (fig. 4) puede tener más efecto en la salud cardiovascular en la vida real que el observado en poblaciones seleccionadas para estudios clínicos, especialmente con la implementación combinada de varias modalidades terapéuticas efectivas. Este tipo de programas se ha implementado con éxito en diversos países, como Suecia (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions [RIKS-HIA]), Reino Unido (registro Myocardial Infarction National Audit Project [MINAP]), Alemania, Italia e Israel a escala regional, o en programas intermitentes en muchos otros países. La ESC también ha propuesto y ha desarrollado estos programas sobre medidas de actuación a través del registro continuo de los SCA dentro del Programa Euro Heart Survey.

En la tabla 11 se enumeran los indicadores de actuación más útiles para la monitorización y la mejora de la estandarización del manejo del IAMSEST.

7. ESTRATEGIA DE MANEJO

En esta sección se resumen los pasos diagnósticos y terapéuticos tratados en detalle en las secciones previas y se presentan los elementos clave en forma de listados y flujo de trabajo. De esta forma se puede estandarizar el trabajo clínico habitual y mejorar la calidad del manejo. No obstante, los hallazgos específicos en pacientes individuales pueden acabar en desviaciones de la estrategia propuesta, ya que los SCASEST engloban un espectro heterogéneo de pacientes con distintos niveles de riesgo de muerte, IAM o recurrencia de IAM. El

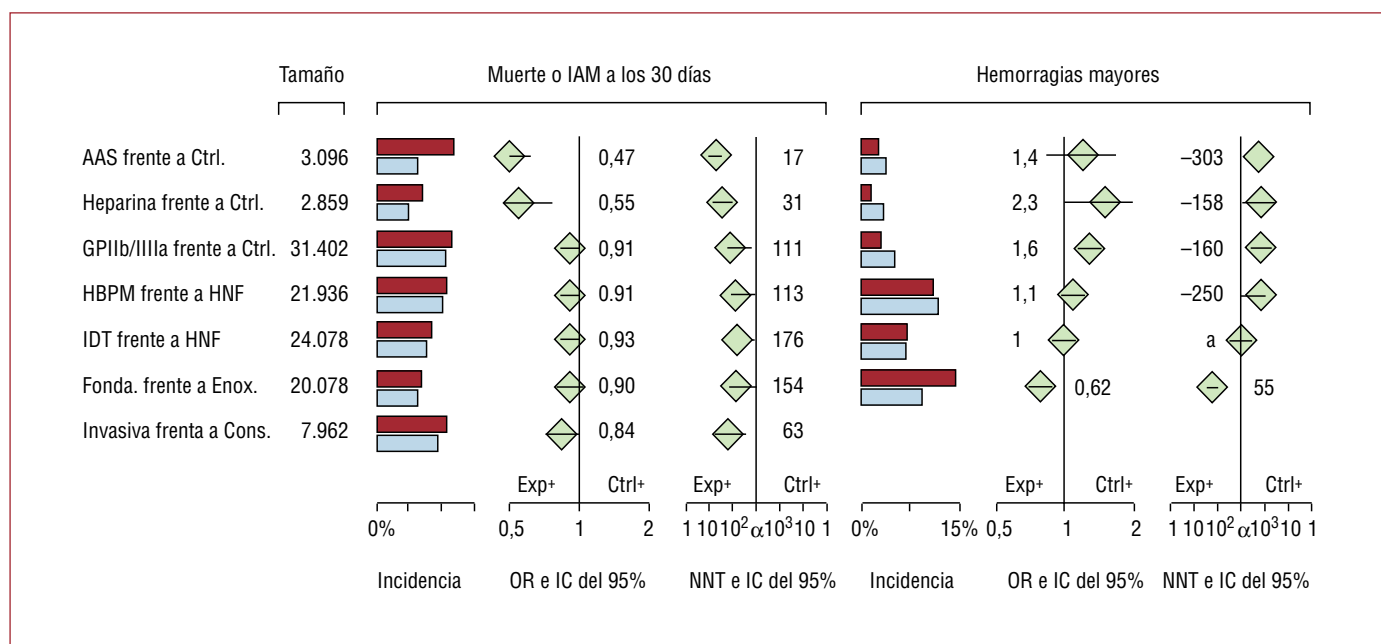


Figura 4. Beneficio y riesgo de las diferentes modalidades de tratamiento. AAS: ácido acetilsalicílico; Cons: estrategia conservadora; Ctrl: control; IDT: inhibidor directo de la trombina; Enox: enoxaparina; Exp +: tratamiento experimental; Fonda: fondaparinux; GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNH: número de pacientes que es necesario tratar para detectar efectos adversos; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio; OR: odds ratio.

médico debe tomar una decisión individual para cada paciente, teniendo en cuenta su historia clínica (comorbilidades, edad, etc.), su condición clínica, los hallazgos en la evaluación inicial durante el primer contacto y las opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas disponibles.

Paso 1: evaluación inicial

El dolor torácico o el malestar que indica SCA u otros síntomas, tal como se describen en la sección 3.1, van a llevar al paciente a buscar atención médica u hospitalización. Un paciente con sospecha de SCASEST tiene que ser evaluado en un hospital y debe ser visitado inmediatamente por un especialista cualificado. Las unidades de dolor torácico especializadas o las unidades coronarias son las que ofrecen una mejor y más rápida atención⁴⁷.

El paso inicial es asignar sin demora al paciente a un proceso diagnóstico en el que debe basarse la estrategia terapéutica. Los criterios de evaluación son los siguientes:

- Tipo de dolor torácico y exploración física orientada por los síntomas.
- Evaluación de la probabilidad de cardiopatía isquémica (p. ej., edad, factores de riesgo, IAM previo, CABG previa, angioplastia previa).
- ECG (para detectar una desviación del segmento ST u otras anomalías).

Según estos hallazgos, que deben estar disponibles 10 min después del primer contacto, se puede asignar al paciente a uno de los tres procesos diagnósticos principales:

- IAMCEST.
- SCASEST.
- SCA (altamente) improbable.

El tratamiento de los pacientes con IAMCEST se aborda en las respectivas guías². La asignación a la categoría «improbable» debe

hacerse con precaución y solo cuando haya una explicación alternativa (p. ej., traumatismo torácico). Las medidas terapéuticas iniciales se resumen en la tabla 12.

Se debe extraer sangre en el momento en que el paciente llega al hospital y los resultados deberían estar disponibles en un plazo de 60 min para poder usarlos en el paso 2. El análisis sanguíneo inicial debe incluir por lo menos troponina T o I, creatinina, hemoglobina, glucosa sanguínea y recuento de células sanguíneas, además de las pruebas bioquímicas estándar.

La asignación del paciente a la categoría SCASEST va a conducir al paso 2: validación del diagnóstico y evaluación del riesgo.

Paso 2: validación del diagnóstico y evaluación del riesgo

Una vez se ha asignado al paciente al grupo SCASEST, se debe iniciar el tratamiento con antitrombóticos orales e i.v. de acuerdo con la tabla 13.

El manejo posterior del paciente se va a basar en información/datos adicionales:

- Respuesta al tratamiento antianginoso.
- Bioquímica clínica habitual, especialmente troponinas (en el momento de la presentación y después de 6-9 h) y otros marcadores, de acuerdo con el diagnóstico de trabajo (p. ej., dímeros D, BNP, NT-proBNP); cuando se disponga de pruebas de determinación de troponinas de alta sensibilidad, se puede implementar un protocolo ultrarrápido de exclusión (3 h) (fig. 5).

Tabla 12
Medidas terapéuticas iniciales

Oxígeno	Insuflar (4-8 l/min) cuando la saturación de oxígeno sea < 90%
Nitratos	Por vía sublingual o intravenosa (precaución si la presión arterial sistólica es < 90 mmHg)
Morfina	3-5 mg por vía intravenosa o subcutánea cuando haya dolor intenso

- Repetir o continuar la monitorización del segmento ST (cuando se pueda realizar).
- Evaluar y puntuar el riesgo isquémico (clasificación GRACE).
- Ecocardiograma.
- Opcionalmente, radiografía de tórax, TC, RM o imagen nuclear para diagnósticos diferenciales (p. ej., disección aórtica, embolia pulmonar, etc.).
- Evaluación del riesgo hemorrágico (clasificación CRUSADE).

Durante el paso 2, se pueden confirmar o excluir otros diagnósticos, como embolia pulmonar y aneurisma aórtico (véase la tabla 4 y la sección 3.3).

El tratamiento del paciente individual se debe hacer a la medida de su riesgo particular de sufrir episodios ulteriores, que se debe evaluar precozmente durante la presentación inicial y repetirse después si los síntomas persisten o reaparecen y según la información adicional obtenida a partir de la bioquímica clínica o las modalidades de imagen.

La evaluación del riesgo es un componente importante del proceso de toma de decisiones y está sujeto a una revisión constante. Engloba la evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico. Los factores de riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos presentan un solapamiento considerable, lo que hace que un paciente con riesgo alto de episodios isquémicos también tenga un riesgo hemorrágico alto. Por lo tanto, la elección del tratamiento farmacológico (tratamiento antiplaquetario doble o triple o anticoagulantes) es importante, como también lo son las dosis de los fármacos y las vías de acceso en el caso

Tabla 13

Listado de tratamientos cuando el diagnóstico de SCA parece probable

Ácido acetilsalicílico	Dosis inicial de 150-300 mg formulación no entérica seguida por 75-100 mg/día (la administración i.v. es aceptable)
Inhibidor P2Y ₁₂	Dosis de carga de ticagrelor o clopidogrel*
Anticoagulación	La elección entre las diferentes opciones depende de la estrategia: <ul style="list-style-type: none"> • Fondaparinux 2,5 mg/día por vía subcutánea • Enoxaparina 1 mg/kg dos veces día por vía subcutánea • HNF bolo i.v. 60-70 UI/kg (máximo 5.000 UI), seguido de infusión de 12-15 UI/kg/h (máximo 1.000 UI/h) titulado para TTPA 1,5-2,5 veces el control • La bivalirudina sólo está indicada para pacientes con estrategia invasiva programada
Bloqueador beta oral	Cuando haya taquicardia o hipertensión sin signos de insuficiencia cardíaca

HNF: heparina no fraccionada; i.v.: vía intravenosa; UI: unidades internacionales; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

*El prasugrel no se menciona, ya que no está aprobado como tratamiento médico antes de la estrategia invasiva, sino solo después de la angiografía cuando se conoce la anatomía.

de la angiografía. Se debe prestar especial atención a la disfunción renal, que se ha demostrado especialmente frecuente en pacientes ancianos y diabéticos. Las opciones farmacológicas se resumen en la tabla 13.

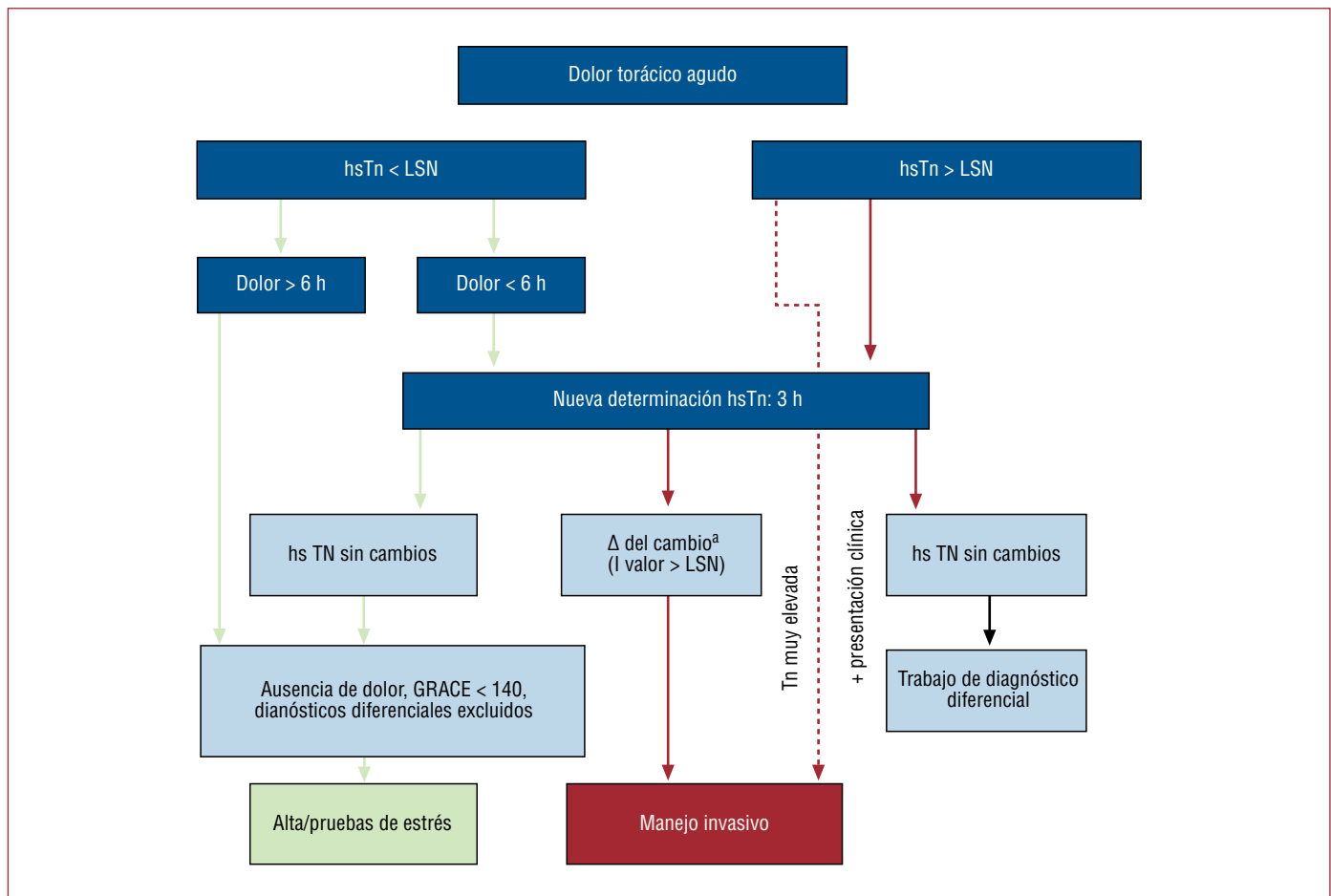


Figura 5. Exclusión rápida de síndrome coronario agudo con troponinas de alta sensibilidad. GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; hsTn: troponinas de alta sensibilidad; LSN: límite superior normal, percentil 99 de los controles sanos.

^aΔ del cambio, depende del tipo de ensayo (véase las secciones 3.2.3. y 4.3). Al final de este paso, se debe decidir si se somete al paciente a cateterismo cardíaco (fig. 6).

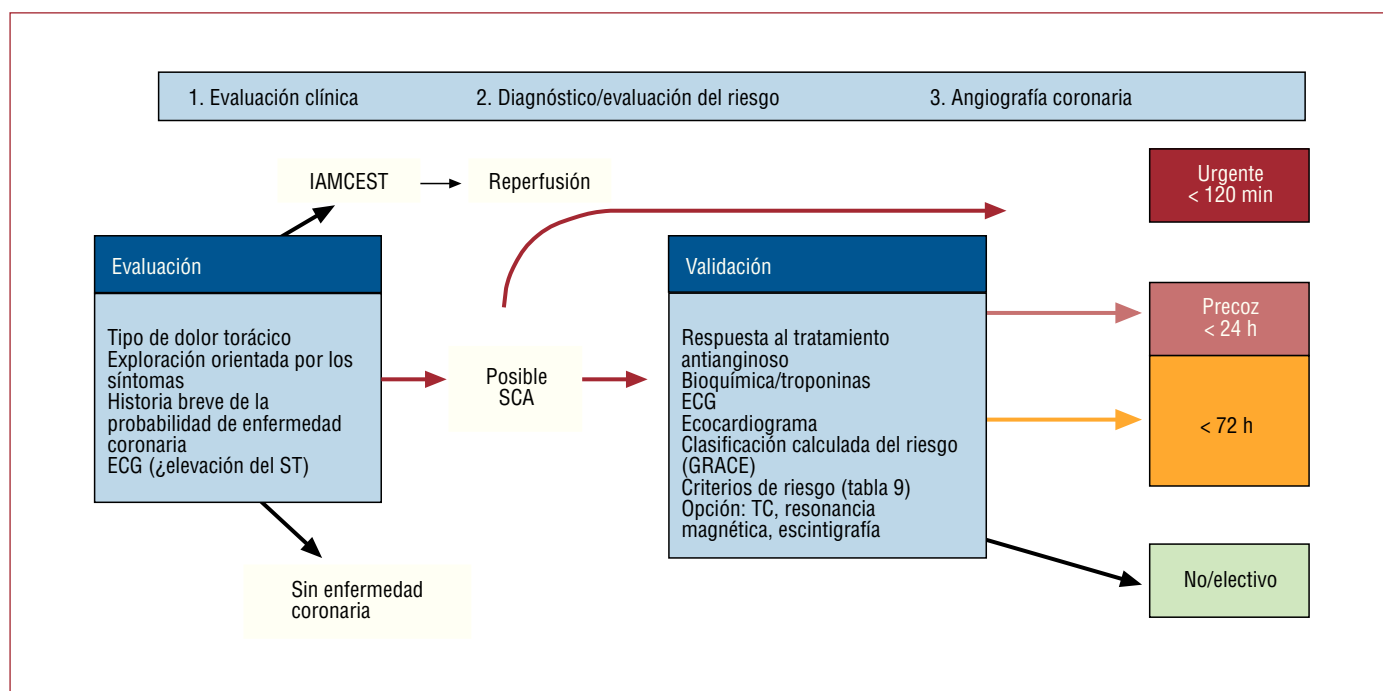


Figura 6. Algoritmo de toma de decisión en el SCA. ECG: electrocardiograma; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; TC: tomografía computarizada.

Paso 3: estrategia invasiva

Se ha demostrado que el cateterismo cardíaco seguido de revascularización previene la isquemia recurrente o mejora los resultados clínicos a largo plazo. Se han identificado varios factores de riesgo (elevación de las troponinas, diabetes, depresión del segmento ST, insuficiencia renal, etc.) capaces de predecir el beneficio a largo plazo de la estrategia invasiva. Dependiendo de lo agudo que sea el riesgo, se puede ajustar el momento óptimo de la angiografía según cuatro categorías de riesgo (fig. 6):

- Invasiva (< 72 h):
 - Invasiva urgente (< 120 min).
 - Invasiva precoz (< 24 h).
- Principalmente conservadora.

El momento óptimo depende del perfil de riesgo del paciente individual y se puede calcular mediante diversas variables.

Estrategia invasiva urgente (< 120 min después del primer contacto médico)

Esta estrategia debe seguirse en pacientes de muy alto riesgo. Estos pacientes se caracterizan por:

- Angina refractaria (indicio de un IAM en curso sin anomalías ST).
- Angina recurrente a pesar de tratamiento antianginoso intenso, asociada a depresión del segmento ST (2 mm) u ondas T negativas profundas.
 - Síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o inestabilidad hemodinámica (*shock*).
 - Arritmias que ponen en riesgo la vida (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular).

Se puede considerar la administración de un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa (eptifibatida o tirofiban) a pacientes con estas características como estrategia de puente hasta la cateterización. En la tabla 14 se enumeran tratamientos antitrombóticos previos a la angioplastia.

Estrategia invasiva precoz (< 24 h después del primer contacto médico)

Muchos pacientes responden inicialmente al tratamiento antianginoso, pero se encuentran en una situación de riesgo aumentado y necesitan angiografía seguida de revascularización. Se debe someter en un plazo de 24 h a evaluación invasiva a los pacientes de alto riesgo, identificados por una puntuación de riesgo según la clasificación GRACE > 140 o con presencia de al menos un criterio principal de alto riesgo (tabla 9).

Estrategia invasiva (< 72 h después del primer contacto médico)

En pacientes con un riesgo menos agudo, según la tabla 9, y sin recurrencia de síntomas, la angiografía puede realizarse dentro de una ventana de tiempo de 72 h. A este tipo de pacientes se los debe someter a la primera oportunidad a una evaluación invasiva electiva, dependiendo de las circunstancias locales.

Estrategia conservadora (sin angiografía o con angiografía electiva)

Se puede considerar de bajo riesgo a los pacientes que cumplen todos los criterios siguientes, y no se debe someterlos sistemáticamente a evaluación invasiva precoz:

- Ausencia de recurrencia del dolor torácico.
- Ausencia de signos de insuficiencia cardíaca.
- Ausencia de anomalías en el ECG inicial o en el segundo ECG (a las 6-9 h).
- Ausencia de elevación de las troponinas (en el momento de llegar al hospital y a las 6-9 h).
- Ausencia de isquemia inducible.

Tabla 14

Listado de tratamientos antitrombóticos previos a la angioplastia

AAS	Confirmar la dosis de carga antes de la angioplastia
Inhibidor P2Y ₁₂	Confirmar la dosis de carga de ticagrelor o clopidogrel antes de la angioplastia. Cuando no haya sido tratado con P2Y ₁₂ , considérese prasugrel (si < 75 años de edad, > 60 kg, sin accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previos)
Anticoagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Pretratado con fondaparinux: añadir HNF para angioplastia • Pretratado con enoxaparina: añadir si está indicado • Pretratado con HNF: titular hasta TAC > 250 s o cambiar a bivalirudina (bolo de 0,1 mg/kg seguido por 0,25 mg/kg/h)
Inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa	<ul style="list-style-type: none"> • Considérese tirofiban o eptifibatida en pacientes con anatomía de alto riesgo o elevación de troponinas • Abciximab solo previamente a la angioplastia de pacientes de alto riesgo

AAS: ácido acetilsalicílico; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; TAC: tiempo de activación de la coagulación.

En una estrategia conservadora, el riesgo bajo evaluado por un sistema de clasificación y puntuación de riesgo (véase la sección 4.4) debe apoyar el proceso de toma de decisiones. El manejo posterior de estos pacientes debe hacerse de acuerdo con la evaluación de enfermedad coronaria estable³¹⁹. Es útil realizar una prueba de estrés de isquemia inducible para planificar el tratamiento antes del alta hospitalaria y debe hacerse siempre antes de una angiografía electiva.

Paso 4: modalidades de revascularización

Hay que derivar a los pacientes a tratamiento médico cuando el angiograma muestre carga ateromatosa pero ausencia de lesiones coronarias críticas. Antes del alta hospitalaria se debe reconsiderar el diagnóstico de SCASEST y prestar especial atención a otras causas posibles de los síntomas en el momento de la presentación. A pesar de ello, la ausencia de lesiones coronarias críticas no excluye el diagnóstico cuando la presentación inicial indicaba dolor torácico isquémico y los biomarcadores eran positivos. En esta situación, los pacientes deben recibir tratamiento de acuerdo con las recomendaciones para SCASEST.

Las recomendaciones para la selección de la modalidad de revascularización en los SCASEST son similares a las de los procedimientos de revascularización electiva. En pacientes con enfermedad de un solo vaso, la angioplastia con *stent* de la lesión causal es la primera elección. En pacientes con enfermedad multivaso, la decisión de realizar angioplastia o CABG debe ser individualizada, de acuerdo con los protocolos institucionales designados por el «Equipo del Corazón». En algunos pacientes puede ser ventajoso realizar un enfoque secuencial, que consiste en tratar la lesión causal con angioplastia seguida de CABG electiva con prueba de isquemia o evaluación funcional de las lesiones distintas de la causal.

No se debe cambiar el anticoagulante durante la ICP. Para pacientes pretratados con fondaparinux, se debe añadir HNF antes de la angioplastia. Se puede considerar un inhibidor del receptor de GPIIb/IIIa cuando las troponinas estén elevadas o cuando haya un trombo visible en la angiografía. Cuando esté planeado realizar CABG, se debe

Tabla 15

Medidas comprobadas en el momento del alta

AAS	Continuar de por vida
Inhibidor P2Y ₁₂	Continuar durante 12 meses (excepto si hay riesgo elevado de hemorragia)
Bloqueador beta	Cuando la función ventricular izquierda esté deprimida
IECA/BRA	Cuando la función ventricular izquierda esté deprimida. Considerar en pacientes que no tengan la función ventricular izquierda deprimida
Antagonista de la aldosterona/ eplerenona	Si la función ventricular izquierda está deprimida (FEVI ≤ 35%) y hay diabetes o insuficiencia cardíaca sin disfunción renal significativa
Estatina	Titular hasta alcanzar una concentración diana de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
Estilo de vida	Orientar sobre los factores de riesgo, derivar a un programa de rehabilitación cardíaca/prevención secundaria

AAS: ácido acetilsalicílico; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

interrumpir los inhibidores del P2Y₁₂ y aplazar la cirugía hasta que el estado clínico y los hallazgos angiográficos la permitan.

En caso de que la angiografía no muestre ninguna opción de revascularización, debido a la extensión de las lesiones o a un flujo distal escaso, se debe alcanzar la resolución de la angina en reposo mediante tratamiento médico intensivo y se debe instaurar medidas preventivas secundarias.

Paso 5: alta hospitalaria y manejo después del alta

Aunque en los SCASEST la mayor parte de los episodios adversos tienen lugar en la fase temprana, el riesgo de IAM o muerte se mantiene elevado durante meses. Los pacientes tratados con revascularización precoz tienen un riesgo bajo (2,5%) de sufrir arritmias que pongan en peligro la vida, y un 80% de los casos se producen durante las primeras 12 h después del inicio de los síntomas³²⁰. De acuerdo con esto, no es necesario monitorizar sistemáticamente a los pacientes más allá de las 24-48 h. Se debe hospitalizar a los pacientes con SCASEST durante al menos 24 h después de la implantación con éxito de un *stent* en la lesión causal.

Es necesario realizar una modificación intensa de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida de todos los pacientes diagnosticados con SCASEST (véase la sección 5.6).

La inclusión de un paciente en un programa de rehabilitación cardíaca puede mejorar su adherencia al régimen médico y puede ser de apoyo para la modificación de los factores de riesgo. En la tabla 15 se enumeran medidas necesarias en el momento del alta hospitalaria.

AGRADECIMIENTOS

Estamos muy agradecidos al Dr. Sebastian Szardien por su valioso apoyo y ayuda editorial durante la preparación del manuscrito.

El texto CME «Guías de la ESC para el manejo de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), que es una institución de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento de las guías del EBAC/EACCME, todos los autores que han participado en este programa han declarado cualquier conflicto de intereses que pueda causar un sesgo en el artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de las actividades del CME.

Las preguntas CME para este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupme_node;ehj) y *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155-65.
- Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart*. 2010;96:1095-101.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-13.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-93.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26:18-26.
- Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. En: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editores. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2.ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-3.
- Van Domburg RT, Van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1534-9.
- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248-53.
- Culic V, Terovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012-7.
- Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126:461-9.
- Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol*. 2003;91:224-7.
- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram .10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97:437-42.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.
- Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:465-70.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-77.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-67.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56:642-50.
- Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162:81-8.
- Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538-47.
- De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:2503-12.
- Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2010;159:972-8.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31:2197-204.
- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:2941-5.
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:2047-52.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997;337:1648-53.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999;45:1104-21.
- Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011;377:1077-84.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146-62.
- Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scalfidi G, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol*. 2007;100:1068-73.
- Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:531-7.
- Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2693-700.
- Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers JS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1642-50.
- Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115:1762-8.
- Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, Van Pelt N, et al. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007;93:1386-92.
- Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, et al. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*. 2009;16:693-8.
- Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *Am Heart J*. 2008;156:375-83.
- Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545-56.
- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRAGmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999;354:708-15.

44. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
45. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-20.
46. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24:623-9.
47. Hsin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J*. 2005;26:1676-82.
48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
50. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
51. Carrillo X, Curos A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:1244-50.
52. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:905-15.
53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:64-71.
54. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol*. 1993;39:131-42.
55. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:251-6.
56. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1411-21.
57. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*. 2001;22:1997-2006.
58. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342-9.
59. Kontos MC, De Lemos JA, Ou FS, Wiwiot SD, Foody JM, Newby LK, et al. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J*. 2010;160:819-25.
60. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
61. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med*. 2009;122:107-8.
62. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2011;10.1093/eurheartj/eh509.
63. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.
64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
65. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47.
66. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart*. 2008;94:457-62.
67. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104:1013-7.
68. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111:754-60.
69. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-9.
70. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, et al. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med*. 2008;23:310-6.
71. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80.
72. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.
73. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003;349:1595-604.
74. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:962-71.
75. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, De Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J*. 2008;29:1096-102.
76. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2590-8.
77. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J*. 2010;159:570-6.
78. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60-8.
79. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-72.
80. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
81. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J*. 2010;160:88-94.
82. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290:2174-81.
83. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-82.
84. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556-66.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-71.
86. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2:57-66.
87. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1:1225-8.
88. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:18A-25A.
89. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:2088-93.
90. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebocontrolled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6:199-226.
91. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120:685-92.

92. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med.* 2010;17:1-10.
93. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1622-32.
94. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol.* 1998;81:678-81.
95. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, et al. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2010;31:430-8.
96. Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzko E, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med.* 1998;16:219-24.
97. Theroux P, Taeymans Y, Morrisette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:717-22.
98. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-cross-over, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 1986;57:899-906.
99. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs.* 1991;42 Suppl 2:43-53.
100. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol.* 1991;68:429-33.
101. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1269-75.
102. Borer JS. Therapeutic effects of (f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res.* 2006;53:440-5.
103. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007;297:1775-83.
104. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
105. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, De Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation.* 1993;88:2045-8.
106. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313:1369-75.
107. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
108. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376:1233-43.
109. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:2906-13.
110. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
111. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107:966-72.
112. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA.* 2008;299:532-9.
113. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
114. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:931-8.
115. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, Van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2007;154:221-31.
116. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:631-8.
117. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:930-42.
118. Taubert D, Von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:486-501.
119. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet.* 2010;376:1312-9.
120. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:1821-30.
121. Breet N, Van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010;303:754-62.
122. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27:2420-5.
123. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1925-34.
124. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305:1097-105.
125. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009;374:989-97.
126. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2010;122:2619-33.
127. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17.
128. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, et al; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation.* 2007;116:2923-32.
129. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:475-84.
130. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
131. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation.* 2009;120:2577-85.
132. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; en representación de PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
133. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, et al; the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375:283-93.
134. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672-84.
135. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006;27:1038-47.
136. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1844-51.
137. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecor R, Butler K, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:185-93.

138. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhilb SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1693-701.
139. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J*. 2005;26:576-83.
140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:281-6.
141. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1965-72.
142. Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2008;156:886-92.
143. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, et al. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol*. 2009;25:683-9.
144. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2361-7.
145. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813-8.
146. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
147. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
148. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
149. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
150. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY Timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
151. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al; the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
152. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al; for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
153. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*. 2000;140:206-11.
154. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol*. 1999;61:205-8.
155. Lajus S, Clouet-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemost*. 2010;103:651-61.
156. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
157. Merlino PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*. 2004;109:2203-6.
158. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al; the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:1888-94.
159. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet*. 2002;360:355-60.
160. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1668-73.
161. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, Van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31:35-49.
162. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:678-85.
163. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, et al. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol*. 2006;22:511-5.
164. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:468-76.
165. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:807-14.
166. Lincoff AM, Steinhilb SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, et al. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:639-48.
167. Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, et al. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2007;153:960-9.
168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al; for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108-16.
169. Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J*. 2002;143:725-32.
170. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1593-9.
171. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:S670-707.
172. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-42.
173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2183-90.
174. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
175. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
176. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation*. 2005;111:1390-7.
177. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost*. 2010;8:243-9.
178. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339-49.
179. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
180. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.

181. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354:701-7.
182. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet*. 1996;347:561-8.
183. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S188-203.
184. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1474-82.
185. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation*. 2004;110:392-8.
186. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V, et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1943-50.
187. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001;103:658-63.
188. Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2077-86.
189. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.
190. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. 2002;144:470-7.
191. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation*. 2003;107:238-44.
192. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
193. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.
194. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, et al. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:364-73.
195. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1006-17.
196. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
197. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial. *Lancet*. 2007;369:907-19.
198. Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, et al. en representación de ACUTY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA*. 2007;298:2497-506.
199. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1734-41.
200. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119:2877-85.
201. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38.
202. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. For the APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119:2877-85.
203. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saaiman A, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374:787-95.
204. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010;31:1311-8.
205. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol*. 2005;96:913-6.
206. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.
207. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1319-25.
208. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, De Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
209. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, De Winter RJ, Tijssen JG, 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;55:2435-45.
210. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947-54.
211. Van't Hof AW, De Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24:1401-5.
212. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-75.
213. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, Van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;32:32-40.
214. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, Ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95:807-12.
215. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1416-24.
216. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J*. 2008;155:140-6.
217. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, et al. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1059-67.
218. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
219. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219-27.
220. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselmann PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.
221. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation*. 2006;114:1467-72.
222. Parikh SV, De Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, et al. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:419-27.
223. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1536-41.
224. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology*. 2005;103:44-7.
225. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010;363:2310-9.
226. Greenhalgh J, Hockenfull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD004587.

227. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, De Smet BJ, Van den Heuvel AF, et al. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:937-42.
228. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006;27:789-95.
229. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2873-8.
230. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007;115:2549-69.
231. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005;294:3108-16.
232. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J.* 2008;29:1827-33.
233. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet.* 2000;356:9-16.
234. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet.* 2006;368:998-1004.
235. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186-95.
236. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:663-70.
237. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2007;93:1357-62.
238. Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J.* 2010;31:684-90.
239. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J.* 2010;160:80-87.e83.
240. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, et al. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98:160-6.
241. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol.* 2004;93:830-5.
242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360:743-51.
243. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004815.
244. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:3124-9.
245. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet.* 2002;360:342-3.
246. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2009;302:874-82.
247. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1990-7.
248. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med.* 2005;22:1542-50.
249. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007;298:765-75.
250. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;103:772-8.
251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J.* 2010;31:1557-64.
252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
253. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97.
254. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007;298:2399-405.
255. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
256. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1190-7.
257. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120:2529-40.
258. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-15.
259. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1067-75.
260. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med.* 2008;358:331-41.
261. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1331.
262. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, 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;118:1626-36.
263. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010;31:3006-16.
264. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104:2767-71.
265. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD002967.
266. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;23:1190-201.
267. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med.* 2010;170:888-95.
268. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med.* 2010;268:40-9.
269. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2005;26:2285-93.
270. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2007;147:304-10.
271. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122:1056-67.
272. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA.* 2006;295:2765-79.

273. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120:851-8.
274. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494-9.
275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31:2677-87.
276. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
277. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
278. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
279. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr, Kirk JD, Gibler WB, et al. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2006;152:140-8.
280. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the 'obesity paradox' in the Get With The Guidelines database. *Am J Cardiol*. 2007;100:1331-5.
281. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:147-52.
282. Hasin T, Sorokin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104:486-91.
283. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;31:50-8.
284. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008;94:1019-25.
285. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, De Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349-56.
286. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;155:1047-53.
287. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002042.
288. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). *Circulation*. 2011;123:2736-47.
289. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, et al. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J*. 2010;31:667-75.
290. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
291. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:655-61.
292. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-66.
293. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-33.
294. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation*. 2010;121:2575-83.
295. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374:1967-74.
296. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J*. 2009;157:502-8.
297. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007;116:2793-801.
298. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
299. Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation*. 2010;121:1960-70.
300. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, et al. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;303:2156-64.
301. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med*. 2011;154:529-40.
302. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
303. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-98.
304. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:461-8.
305. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
306. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8.
307. Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart*. 2009;95:1844-50.
308. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
309. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-8.
310. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:787-96.
311. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
312. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:1814-21.
313. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
314. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
315. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
316. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet*. 1999;354:9-12.
317. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
318. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297:1892-900.
319. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
320. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J*. 2006;27:1706-11.

ANEXO 1. REFERENCIAS

2.1. Epidemiología e historia natural

• Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-13.

3.1. Presentación clínica

• Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.

• Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80:410-14.

• Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102:118-22.

• Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:574-81.

• Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1286-92.

3.2. Herramientas diagnósticas

• Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, Kaski JC. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2004;90:847-52.

• Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-306.

• Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, Umans VA, Visser CA, de Winter RJ. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:596-602.

• Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:133-40.

• Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56:642-50.

• Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with preexisting moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24:623-9.

• Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, Pena A, Ferencik M, Chae CU, Cury RC, Butler J, Abbara S, Brown DF, Manini A, Nichols JH, Achenbach S, Brady TJ. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation*. 2006;114:2251-60.

• Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1427-32.

• Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:976-982.

• Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:282-6.

• Möllmann H, Nef HM, Kostin S, Dragu A, Maack C, Weber M, Troldl C, Rolf A, Elsasser A, Böhm M, Brantner R, Hamm CW, Holubarsch CJ. Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *Int J Cardiol*. 2010;143:289-97.

• Nef HM, Möllmann H, Elsasser A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart*. 2007;93:1309-15.

• Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1274-81.

• Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004;110:2875-80.

• Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-8.

• Sylven C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J*. 1998;135:677-83.

• Takakuwa KM, Halpern EJ. Evaluation of a 'triple rule-out' coronary CT angiography protocol: use of 64-Section CT in low-to-moderate risk emergency department patients suspected of having acute coronary syndrome. *Radiology*. 2008;248:438-46.

• White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart J*. 2010;159:933-6.

4.1. Evaluación del riesgo clínico

• Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101:2557-67.

• Kurz DJ, Bernstein A, Hunt K, Radovanovic D, Erne P, Siudak Z, Bertel O. Simple point-of-care risk stratification in acute coronary syndromes: the AMIS model. *Heart*. 2009;95:662-8.

• Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for post myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*. 2002;106:2309-14.

4.2. Indicadores del electrocardiograma

• Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med*. 1986;314:1214-9.

• Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol*. 1999;84:379-85.

- Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J*. 2000;21:1464-72.

- Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med*. 1993;234:293-301.

- Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, Sparrow J, Wicks M, Hubbard W, Thomas R, Sutton GC, Hendry G, Purcell H, Fox K. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart*. 1996;75:222-8.

- De Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J*. 1989;117:657-65.

4.3. Biomarcadores

- Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, Beyar R, Markiewicz W, Hammerman H. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:1289-96.

- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.

- Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:29-34.

- De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.

- DeWinter RJ, Koch KT, van Straalen JP, Heyde G, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, Sanders GT, Fischer J, Tijssen JG, Piek JJ. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med*. 2003;115:85-90.

- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Koostra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-9.

- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Lancet*. 1999;354:1757-62.

- Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:3206-12.

- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:437-45.

- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.

- Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:979-86.

- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.

- James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Wallentin L, Lindahl B. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1146-54.

- Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Swiatkowski A, Kowalski O, Stabryla-Deska J, Honisz G, Lekston A, Kalarus Z, Kukulski T. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;105:611-8.

- Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147:623-9.

- Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1081-7.

- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.

- Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR, Sanchez PL, Beiras AC, Orbe PM, Kaski JC. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;209:300-5.

- Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;37:695-700.

- Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*. 2006;95:270-80.

- Wong JA, Goodman SG, Yan RT, Wald R, Bagnall AJ, Welsh RC, Wong GC, Kornder J, Eagle KA, Steg PG, Yan AT. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J*. 2009;30:549-57.

4.4. Clasificaciones de riesgo

- Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117:31-9.

- Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna MJ, Jaffe AS. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem*. 2006;52:812-8.

5.1. Fármacos antiisquémicos

- Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006;113:2462-72.

- DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med.* 1982;142:1806-9.
- Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol.* 1987;60:203-9.
- Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ.* 1989;299:1187-92.
- Jespersen CM. The effect of verapamil on major events in patients with impaired cardiac function recovering from acute myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 1993;14:540-5.
- Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol.* 1983;51:694-8.
- Mega JL, Hochman JS, Scirica BM, Murphy SA, Sloan S, McCabe CH, Merlini P, Morrow DA. Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). *Circulation.* 2010;121:1809-17.
- Morrow DA, Scirica BM, Sabatine MS, de Lemos JA, Murphy SA, Jarolim P, Theroux P, Bode C, Braunwald E. B-type natriuretic peptide and the effect of ranolazine in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1189-96.
- Norris RM, Clarke ED, Sammel NL, Smith WM, Williams B. Protective effect of propranolol in threatened myocardial infarction. *Lancet.* 1978;2:907-9.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA.* 1995;274:620-5.
- Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med.* 1982;12:598-602.
- Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, Every NR, Koepsell TD. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1305-11.
- Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:717-22.
- Yusuf S, Sleight P, Rossi P, Ramsdale D, Peto R, Furze L, Sterry H, Pearson M, Motwani R, Parish S, Gray R, Bennett D, Bray C. Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. *Circulation.* 1983;67:132-141.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA.* 1988;260:2259-63.
- Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehring M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2008;1:631-8.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
- Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tchong JE. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation.* 1997;95:809-13.
- Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, Auquier P, Sampol J, Dignat-George F, Barragan P, Camoin-Jau L. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1630-6.
- Bouman HJ, Schomig E, vanWerkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhauser C, Waldmann C, Schmalz HG, ten Berg JM, Taubert D. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med.* 2011;17:110-6.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Castelli C, Poyet R, Bali L, Morange P-E, Alessi M-C, Bonnet J-L. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol.* 2009;104:1078-82.
- Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1965-72.
- Farid N, Payne C, Small D, Winters K, Ernest CS 2nd, Brandt J, Darstein C, Jakubowski J, Salazar D. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:735-41.
- Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson D, Simon R. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA.* 2004;292:3017-23.
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H-P, Fischer B, Valina C, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner H, Neumann F-J. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1742-50.
- Judge HM, Patil SB, Buckland RJ, Jakubowski JA, Storey RF. Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y12 receptor blockade and inhibition of platelet aggregation following clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1820-7.
- Lajus S, Clofent-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. *Thromb Haemost.* 2010;103:651-61.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DGM, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation.* 2004;109:166-71.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet.* 2010;376:1312-9.
- Möllmann H, Nef HM, Hamm CW, Elsasser A. How to manage patients with need for antiplatelet therapy in the setting of (un-) planned surgery. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:8-15.

5.2. Fármacos antiplaquetarios

- Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth.* 2006;97:580-2.

- Moliterno DJ, Topol EJ. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J*. 2000;140:722-6.

- Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schomig A, Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*. 2001;85:92-3.

- Ramanuja S, Breall J, Kalaria V. Approach to 'aspirin allergy' in cardiovascular patients. *Circulation*. 2004;110:e1-e4.

- Schrör K, Weber A. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15:71-80.

- Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849-56.

- Unger EF. Weighing benefits and risks—the FDA's review of prasugrel. *N Engl J Med*. 2009;361:942-5.

- Von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, Ludington KJ, Teirstein PS, Simon RA. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2039-43.

- White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:807-14.

5.3. Anticoagulantes

- Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, Appleby P, Godwin J, Yusuf S, Peto R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ*. 1996;313:652-9.

- Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999;20:1553-62.

- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ, American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):110S-112S.

- James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Niemminen M, Pfisterer M, Simoons ML, Wallentin L. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2002;23:1538-45.

- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaiasson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation*. 1997;96:61-8.

- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, De Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.

- Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, Peters RJ, Budaj A, Afzal R, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S.

Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1742-51.

- Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-5.

- Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.

- Petitou M, Duchaussoy P, Herbert JM, Duc G, El Hajji M, Branellec JF, Donat F, Necciari J, Cariou R, Bouthier J, Garrigou E. The synthetic pentasaccharide fondaparinux: first in the class of antithrombotic agents that selectively inhibit coagulation factor Xa. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:393-402.

- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999;340:1555-64.

- Turpie AG. Fondaparinux: a factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1373-84.

- Wessler S, Yin ET. On the antithrombotic action of heparin. *Thromb Diath Haemorrh*. 1974;32:71-8.

- Yin ET, Wessler S, Stoll PJ. Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. *J Biol Chem*. 1971;246:3703-11.

5.4. Revascularización coronaria

- Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J*. 2004;25:1471-2.

- De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.

- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1593-9.

- O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.

- Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Cheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1416-24.

5.5. Poblaciones y condiciones especiales

- Alter DA, Manuel DG, Gunraj N, Anderson G, Naylor CD, Laupacis A. Age, risk-benefit trade-offs, and the projected effects of evidence-based therapies. *Am J Med*. 2004;116:540-5.

- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998;339:584-90.

- Buettner HJ, Mueller C, Gick M, Ferenc M, Allgeier J, Comberg T, Werner KD, Schindler C, Neumann FJ. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:1694-701.
- Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz*. 2005;30:3-7.
- Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166:1391-5.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117:1610-9.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31:2677-87.
- Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, Massie BM, Wasserman SM, Trotman ML, Sun Y, Knusel B, Armstrong P. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008;117:526-35.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
- Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98:160-6.
- Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004;110:1890-5.
- Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69:739-56.
- Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1763-71.
- Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;303:2156-64.
- Mollmann H, Elsasser A, Nef H, Schneider S, Nienaber CA, Richardt G, Weber M, Kelm M, Levenson B, Bonzel T, Tebbe U, Sabin G, Pfannebecker T, Senges J, Hamm CW. Treatment of in-stent restenosis with sirolimus-eluting-stents: results from the prospective German Cypher stent registry. *Clin Res Cardiol*. 2008;97:432-40.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-23.
- Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, Buettner HJ. Women do have an improved longterm longterm outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:245-50.
- Mikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007;28:1936-45.
- O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;295:293-8.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88.
- Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1978;88:155-61.
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1101-6.
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heesch C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segmentelevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
- Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth*. 2005;52:30-7.
- Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, Kieffer Y, Anguenot T, Bernard Y, Bassand JP. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 1995;50:20-5.
- Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003967.
- Wong CK, Newby LK, Bhapker MV, Aylward PE, Pfisterer M, Alexander KP, Armstrong PW, Hochman JS, Van de Werf F, Califf RM, White HD. Use of evidence-based medicine for acute coronary syndromes in the elderly and very elderly: insights from the Sibrifab vs aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events postacute cOroNary sYndromes trials. *Am Heart J*. 2007;154:313-21.

Anexo 2

Objetivos de la prevención secundaria después de un SCA/IAMCEST

Factor de riesgo	Objetivo	Intervención
Tabaquismo	Dejar de fumar No exponerse al tabaco ambiental (tabaquismo pasivo)	Registrar el estado del hábito tabáquico en cada visita Aconsejar abandonar el tabaco y evitar la exposición al humo del tabaco Desarrollar un plan para abandonar el hábito tabáquico. Considerar programas especiales, farmacoterapia (parches de nicotina, bupropión) Preguntar sobre el estado del hábito tabáquico a cada paciente Valorar el grado de adicción y la disposición para abandonar el hábito Aconsejar taxativamente abandonar el hábito de fumar Ayudar en la estrategia de abandono del hábito, incluyendo orientación sobre la actitud, tratamiento de sustitución con nicotina e intervención farmacológica
Hipertensión	< 140/90 mmHg < 130/90 mmHg en pacientes diabéticos e insuficiencia renal crónica	Modificación del estilo de vida con aumento de la actividad física, reducción de la ingesta de sal, dieta saludable, moderación en el consumo de alcohol, productos lácteos desnatados Fármacos antihipertensivos si la presión arterial es \geq 140/90 mmHg Medicación para controlar la presión arterial, preferiblemente bloqueadores beta y/o IECA/BRA Está justificado el tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad cardiovascular y presión arterial 130-139/85-89 mmHg
Hiperlipemia	cLDL < 70 mg/dl cuando sea factible	Se recomienda iniciar tratamiento con estatinas, con un objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), precozmente tras el ingreso
Inactividad física	Ejercicio aeróbico regular > 30 min al día la mayoría de los días de la semana	Evaluar el riesgo mediante historia de actividad física o prueba de esfuerzo para guiar la prescripción Animar a realizar 30-60 min de actividad aeróbica de intensidad moderada durante la mayoría o, preferiblemente, todos los días de la semana, acompañada de un aumento de la actividad diaria Animar a realizar entrenamiento de resistencia 2 días a la semana Aconsejar realizar programas supervisados médicamente a pacientes de alto riesgo (p. ej., SCA reciente o revascularización, insuficiencia cardíaca) Ejercicio moderadamente vigoroso 30 min durante la mayoría de los días de la semana
Sobrepeso/obesidad	Reducción del peso IMC 18,5-24,5 Perímetro de la cintura: Varones, < 94 cm Mujeres, < 80 cm	Evaluar el IMC y/o el perímetro de la cintura en cada visita y animar continuamente a perder/mantener el peso mediante un equilibrio adecuado de actividad física, ingesta calórica y programas formales de comportamiento para alcanzar/mantener un IMC entre 18,5 y 24,9 Si el perímetro de la circunferencia es > 80 cm en mujeres y > 94 cm en varones, iniciar cambios en el estilo de vida y considerar un tratamiento para síndrome metabólico como está indicado Reducción de peso si el IMC es \geq 25, sobre todo si IMC \geq 30 Evitar ganancia de peso si el perímetro de la cintura es 80-88 cm en mujeres y 94-102 cm en varones Aconsejar perder peso si el perímetro de la cintura es > 88 cm en mujeres y > 102 cm en varones
Diabetes	HbA _{1c} < 7% HbA _{1c} < 6,5% Glucosa en ayunas < 6 mg/dl Posprandial < 7,5 mg/dl	Iniciar estilo de vida y farmacoterapia para alcanzar una concentración de HbA _{1c} casi normal Iniciar modificación intensa de otros factores de riesgo Instruir a los pacientes para que realicen autocontroles regulares de la glucosa sanguínea Énfasis en la orientación sobre el estilo de vida y pérdida de peso Manejo agresivo del riesgo: presión arterial < 130/80 mmHg, colesterol total < 175 mg/dl (< 155 mg/dl si es factible), cLDL < 100 mg/dl (< 80 mg/dl si es factible)
Alimentación	Dieta saludable	Amplia variedad de alimentos Ingesta energética ajustada para evitar sobrepeso Fomentar el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, pan, pescado (sobre todo azul), carne magra y productos lácteos desnatados Sustituir las grasas saturadas por grasas monosaturadas o poliinsaturadas (vegetales y marinas) Las personas hipertensas deben reducir el consumo de sal

BRA: bloqueadores del receptor de la angiotensina; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IAMCEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; SCA: síndrome coronario agudo.