



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial trimestral de la Federación Argentina de Cardiología

Versión electrónica:

ISSN 1666-5694

www.revistafac.org.ar

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



2018

QUÍA DE SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL ST

Federación Argentina de Cardiología

Actualización Octubre 2018

La Revista de la
Federación Argentina de
Cardiología, adhiere a los
principios éticos
del Grupo Heart.

Fundada en 1970

Editada en Buenos Aires, Argentina



Autoridades de la Revista

Editor Jefe

- Héctor Luciardi (2010-a la fecha)
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Editor del Suplemento de HTA

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario
- Luis Guzmán
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores

- Gianni Tognoni
Instituto Mario Negri de Milán. Italia
- Juan Badimón
Mount Sinai de Nueva York. USA

Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975)
- Horacio Cingolani (1975-1976)
- Osvaldo Robiolo (1976-1982)
- Carlos Baudino (1982-1985)
- Raúl Breglia (1985-2005)
- Luis Guzmán (2005-2010)

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe

Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Julio Bono
Sanatorio Allende. Córdoba

Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires

Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Carlos Cuneo
Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta

Sergio Chaín
Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán

Fernando de la Serna
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Rafael Díaz
ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica

Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Católica de Cuyo

Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Eduardo Farías
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Francisco Femenia
Hospital Español. Mendoza

Arturo Fernández Murga
Instituto de Cardiología. Tucumán

Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos. Rosario

Lilia Lobo Márquez
Instituto de Cardiología. Tucumán

Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Hugo Londero
Sanatorio Allende. Córdoba

Ricardo López Santi
Hospital Italiano de La Plata

Alberto Lorenzatti
Instituto Médico DAMIC. Córdoba

Stella Macín
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Felipe Martínez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Marcelo Orias
Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra. Córdoba

Raúl Bevacqua
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza

Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires

Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Sergio V. Perrone
UCA-Universidad Católica Argentina

Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires

Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Luis Ramos
Hospital Italiano. Rosario

Alberto Robredo
Hospital Público Materno Infantil. Salta

Ricardo Ronderos
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

José Sala
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Católica de Córdoba

Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal. Córdoba

Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad

Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Católica de Córdoba

Jorge Vilariño
USAL-Universidad del Salvador. Buenos Aires



Comité Editorial Internacional

Juan Badimon
Mount Sinai Hospital. New York, USA
Josep Brugada
Hospital Clinic. Barcelona, España
Alain Carpentier
Free University of Brussels, ULB Belgium
Juan Chachques
*Pompidou Hospital, University of Paris
Descartes, France*
Costantino Costantini
*Fundación Costantino Costantini Curitiba,
Brasil*
Adolfo De Bold
Universidad de Ottawa. Ontario, Canadá
Alejandro De La Sierra
University of Barcelona, España
Marcelo Di Carli
Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Valentín Fuster
*School of Medicine at Mount Sinai New York,
USA*
Mario García
*Montefiore Medical Center-Albert Einstein
College of Medicine, NYC, USA*
Carlos García Guevara
*Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La
Habana, Cuba*
Mario González
*Milton S. Hershey Medical Center Penn State
Health, USA*
Vicente Lahera
Universitat Autònoma de Barcelona, España
Robert Lang
University of Chicago hospital. Chicago, USA
Carlos Martínez Sánchez
Instituto Nacional de Cardiología, México

Alberto Morganti
University of Milan, Italia
Natesa Pandian
Tufts Medical Center - Boston, USA
Andrés Pérez Riera
*Fundação do ABC Faculdade de Medicina,
São Paulo, Brasil*
Julio Sandoval Zárate
Instituto Nacional de Cardiología, México
Julia Segura
Hospital 12 de Octubre, Madrid, España
Gianni Tognoni
*Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri,
Milan, Italia*
Héctor Ventura
University of Queensland New Orleans, USA
Raúl Weiss
Ohio State University, USA

Comité de Honor

Raúl Breglia (Córdoba)
Luis de la Fuente (Buenos Aires)

Sergio Hauad (Tucumán)
Juan Carlos Linares Casas (Rosario)

Emilio Kuschnir (Córdoba)
Adolfo Poliche (Tucumán)

Autoridades Mesa Directiva 2018

Presidente
Adrián H. D'Ovidio
Vicepresidente 1°
Jorge Camilletti
Vicepresidente 2°
Alberto Lorenzatti

Secretario
Gustavo Alcalá
Pro-Secretario
Juan Erriest

Tesorero
Gustavo Beder Farez
Pro-Tesorero
Diego Martínez Demaría

Vocales
Dr. Fausto Cerruti
Dr. Sergio Giménez
Dra. Moira Alvarez
Dr. Cristian Nuñez
Dr. Nicolás Rema

GUÍA DE SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL ST

FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA (FAC)

Actualización Octubre 2018.

Coordinador General

Dr. Julio Bono

jbonomd@sanatorioallende.com

Coordinadores del Capítulo

Dr. Gustavo Paterlini

gustavopaterlini@hotmail.com

Dr. Juan Muntaner

jamuntaner@gmail.com

Alejandro Amoroso, Lorena Atencio, Raúl Barcudi, Orlando Caruso, Gerardo Fernandez Cid, Arturo Fernández Murga, Stella Macín, Daniel Mauro, Mariela Onocko, Walter Quiroga Castro, Hugo Ramos, Esteban Rengel, Gerardo Zapata, Rodrigo Zoni

Miembros del Comité de Cardiopatía Isquémica 2018-2019

Presidente

Walter Quiroga Castro

Secretario

Alejandro Amoroso

Vocales

Sergio Argiró, Lorena Atencio, Guillermo Moisés Azize, Raúl Barcudi, Gerardo Fernández Cid, Javier Hasbani, Arturo Fernández Murga, Raúl Figueroa Pensa, Esteban Frontera, Juan Manazzoni, Daniel Mauro, Alejandro Meiriño, Mariela Onocko, Mauro Quiroga, Esteban Rengel

Comité Asesor

Julio Bono, Ramiro Castellanos, Orlando Caruso, Eduardo Hasbani, Stella Macín, Juan Muntaner, Héctor Luciardi, Gustavo Paterlini, Hugo Ramos, Ramón Suasnabar, Jorge Vilariño, Gerardo Zapata, Rodrigo Zoni



INDICE

1. PREAMBULO	8
2. INTRODUCCION	8
3. DEFINICION	8
3.1. Definición universal de infarto agudo de miocardio.....	9
3.2. Angina inestable.....	9
3.3. Biomarcadores: troponinas.....	9
4. CLASIFICACION	12
4.1. Clasificación clínica.....	12
5. ESTRATIFICACION DE RIESGO	12
5.1. Riesgo isquémico.....	12
5.2. Riesgo de sangrado.....	12
6. TRATAMIENTO	15
6.1. Conducta terapéutica inicial.....	15
6.2. Administración de oxígeno.....	16
6.3. Morfina.....	16
6.4. Drogas anti isquémicas.....	16
6.4.1. Nitratos y nitroglicerina.....	16
6.4.2. Betabloqueantes.....	17
6.4.3. Bloqueantes cálcicos.....	17
6.5. Drogas antiplaquetarias.....	18
6.5.1. Aspirina.....	18
6.5.2. Inhibidores de los receptores P2Y12.....	18
6.5.2.1. Ticagrelor.....	19
6.5.2.2. Clopidogrel.....	19
6.5.2.3. Prasugrel.....	20
6.5.2.4. Cangrelor.....	21
6.5.3. Doble antiagregación plaquetaria y cirugía de revascularización miocárdica.....	21
6.5.4. Momento de la administración de los inhibidores de la P2Y12.....	21
6.5.5. Duración de la doble antiagregación plaquetaria.....	21
6.5.6. Cambio entre diferentes regímenes de doble antiagregación plaquetaria.....	23
6.5.6.1. Escalada (cambio de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor).....	24
6.5.6.2. Desescalada (cambio de prasugrel o ticagrelor a clopidogrel).....	24
6.5.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa.....	26

GUÍA DE SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL ST

FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA (FAC)

Actualización Octubre 2018.

► INDICE

6.6. Anticoagulantes.....	26
6.6.1. Anticoagulantes antitrombóticos indirectos.....	27
6.6.1.1. Heparina no fraccionada.....	28
6.6.1.2. Heparinas de bajo peso molecular.....	28
6.6.1.3. Fondaparinux.....	28
6.6.2. Anticoagulantes antitrombóticos directos.....	29
6.6.2.1. Bivalirudina.....	29
6.6.2.2. Antitrombóticos directos por vía oral.....	29
6.6.2.3. Fibrinolíticos.....	30
6.6.2.4. Anticoagulación oral prolongada en pacientes con doble antiagregación plaquetaria. ..	30
6.7. Inhibidores del SRA – Bloqueantes del SRA.....	32
6.8. Antagonistas del receptor de la aldosterona.....	33
7. ESTRATEGIAS DE MANEJO.....	33
7.1. Estrategia invasiva guiada por la isquemia o selectivamente invasiva.....	33
7.2. Estrategia invasiva.....	33
7.2.1. Momento de la estrategia invasiva.....	33
7.2.1.1. Estrategia invasiva de urgencia (menos de 2 hs).....	35
7.2.1.2. Estrategia invasiva temprana (menos de 24 hs).....	35
7.2.1.3. Estrategia invasiva diferida (menos de 72 hs).....	35
8. REVASCULARIZACION.....	35
9. TRATAMIENTO AL MOMENTO DEL ALTA.....	36
9.1. DAP al momento del alta.....	36
9.2. Tratamiento hipolipemiante.....	36
9.3. Inhibidores del SRA.....	37
9.4. Betabloqueantes.....	37
9.5. Antagonistas de los receptores de la aldosterona.....	37
9.6. Terapia antihipertensiva.....	38
9.7. Rehabilitación cardíaca.....	38
10. CONCLUSIONES.....	38
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACO: anticoagulantes orales	HBPM: heparina de bajo peso molecular
ACV: accidente cerebro vascular	HNF: heparina no fraccionada
ADP: adenosin difosfato	Hs: horas
AI: angina inestable	IAM: infarto agudo de miocardio
AIT: accidente isquémico transitorio	IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
APIAM: angina post infarto	IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
ATC: angioplastia transluminal coronaria	IC 95%: intervalo de confianza del 95%
AVK: antagonistas de la vitamina K	ICC: insuficiencia cardíaca crónica
BB: betabloqueantes	ICP: intervención coronaria percutánea
BCRI: bloqueo completo de rama izquierda	IGP IIb-IIIa: inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa
BRA: bloqueantes de los receptores de angiotensina	IM: infarto de miocardio
CPTP: ciclopentil-triazolopirimidina	LPM: latidos por minuto
CRVM: cirugía de revascularización miocárdica	MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
CV: cardiovascular	NOAC: nuevos anticoagulantes orales
CYP450: citocromo P450	PA: presión arterial
DAP: doble antiagregación plaquetaria	RRR: reducción del riesgo relativo
DBT: diabetes	SCA: síndrome coronario agudo
DT: doble terapia	SCACEST: síndrome coronario con elevación del ST
EC: enfermedad coronaria	SCASEST: síndrome coronario sin elevación del ST
ECG: electrocardiograma	SRA: sistema renina angiotensina
ECR: ensayo clínico randomizado	TAS: tensión arterial sistólica
EV: endovenoso	TCA: tiempo de coagulación activado
FA: fibrilación auricular	Tn-C: troponinas cardíacas
FC: frecuencia cardíaca	Tn-c-As: troponinas de alta sensibilidad
GDF 15: factor de diferenciación del crecimiento 15	TT: triple terapia

1. PREÁMBULO

El diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) tuvo importantes avances en las últimas décadas. Los mismos comprenden una serie de conceptos clínicos que tienen por objeto definir una de las patologías de más frecuente admisión hospitalaria.

Conforme se produjo un avance en el conocimiento fisiopatológico se pudieron desarrollar nuevas clasificaciones y más prácticas, optar por las intervenciones más apropiadas para cada caso, y valorar la modificación de la natural evolución de esta patología.

Las guías evalúan toda la evidencia disponible sobre una patología en particular en el momento del proceso de redacción, con el objetivo de ayudar a profesionales de la salud en la selección de las mejores estrategias para un paciente individual con una condición dada, teniendo en cuenta el impacto en el resultado, así como la relación riesgo-beneficio de medios diagnósticos o terapéuticos. Estas recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones en su práctica diaria. Sin embargo, las decisiones finales sobre el paciente deberán ser realizadas por el profesional de salud responsable y su equipo.

Al enfoque clásico de sociedades científicas, como la Sociedad Europea de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiólogos y la Asociación Americana del Corazón; la **Federación Argentina de Cardiología** agrega con el propósito de adecuar las mismas a nuestra realidad, la clasificación de los centros asistenciales según el nivel de complejidad que los mismos disponen^{1,2}.

- **Centros de Nivel A:** Centros que disponen de Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía Cardíaca y Hemodinamia.

- **Nivel A1:** aquellos centros que disponen de hemodinamia y cirugía cardiovascular los 7 días de la semana y las 24 horas (hs) del día y dispositivos de asistencia ventricular y/o circulatoria.

- **Nivel A2:** aquellos centros que no disponen de alguno de los requerimientos de los centros A1.

- **Centros de Nivel B:** centros que tienen solo Unidad de Cuidados Intensivos.

- **Centros de Nivel C:** centros que disponen de sala de guardia e internación en habitación de planta, y no disponen de la complejidad detallada para los centros A y B.

En el manejo y tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST), a cada una de las indicaciones o intervenciones terapéuticas propuestas se les asigna un **nivel de Recomendación (Clase I, II, IIa, IIb y III)** y un **nivel de Evidencia (A, B y C)**, universalmente aceptados. El nivel de **Recomendación clase I** señala que el beneficio supera claramente al riesgo, indicando que el tratamiento, intervención o estrategia debe implementarse. El nivel de **Recomendación clase II** indica que el beneficio supera al riesgo. Se

interpreta como **IIa** si es razonable implementar el tratamiento, intervención o estrategia; y **IIb** cuando en ocasiones podrían considerarse estas medidas. En el nivel de **Recomendación clase III** el tratamiento, intervención, o estrategia no debe administrarse o instrumentarse; bien por ausencia de beneficio o por provocar un daño.

En el **nivel de Evidencia A** los datos provienen de múltiples estudios clínicos aleatorizados o randomizados (ECR) de grandes dimensiones o metaanálisis. En el **nivel de Evidencia B** los datos derivan de un solo ECR o de varios estudios clínicos no aleatorizados. El **nivel de Evidencia C** lo aporta el consenso de opinión de expertos o referentes el tema en cuestión.

2. INTRODUCCIÓN

El término SCA involucra un grupo heterogéneo de entidades que, según las diferentes presentaciones clínicas, electrocardiográficas (ECG) y bioquímicas (marcadores biológicos), determinan las formas clásicas de clasificación de éste. La placa ateromatosa complicada con una trombosis sobreimpuesta genera desde el punto de vista del ECG dos formas de manifestaciones: **A) el síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST (SCACEST)** y **B) el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST (SCASEST)**. Éste último presenta a su vez dos variantes. Una de ellas es la que se presenta con **marcadores biológicos positivos**, definiendo el **Infarto Agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST)**, y otra en la cual los **marcadores bioquímicos son negativos, determinando el cuadro de Angina Inestable³ (AI)**.

El SCA se compone de una cascada de eventos clínicos iniciados por la ruptura o fisura de una placa de aterosclerosis coronaria con trombosis sobreimpuesta⁴, y asociada a distintos grados de inflamación sistémica⁵. Estos eventos pueden conducir a una obstrucción local de la arteria coronaria y también a una embolización distal del trombo. El trombo coronario no oclusivo se observa en SCASEST.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de los SCA y la natural evolución de los pacientes con este diagnóstico permitió el desarrollo de diferentes clasificaciones clínicas, opciones terapéuticas y se determinaron rasgos de valor pronóstico.

En resumen, estamos frente a una patología sumamente atractiva que continúa presentando aspectos controvertidos y cuya complejidad se intentará abarcar en su totalidad en el presente consenso.

3. DEFINICIÓN

El síntoma principal por el que consultan los pacientes con sospecha de SCA es el dolor precordial y basados en el ECG podemos dividirlo en dos grandes entidades:

I. Involucra a pacientes con dolor precordial agudo y con elevación persistente (más de 20 minutos) del segmento ST en el ECG. Esta entidad se denomina SCA-CEST y generalmente refleja una oclusión aguda total de una arteria coronaria. La mayoría de los pacientes finalmente desarrollan un infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). La base del tratamiento en estos pacientes es la reperfusión inmediata ya sea por angioplastia (ATC) primaria o terapia fibrinolítica que son motivo de discusión en otra guía.

II. Aquellos pacientes con dolor precordial agudo y sin elevación persistente del segmento ST en el ECG. Los cambios del ECG pueden incluir elevación transitoria del segmento ST (menos de 20 minutos), depresión persistente o transitoria del segmento ST, inversión de la onda T, ondas T planas o pseudo-normalización de ondas T o el ECG puede ser normal⁶. Estos pacientes pueden cursar este cuadro clínico con necrosis miocárdica lo cual se denomina IAMSEST o, con menor frecuencia hoy en día, isquemia miocárdica sin necrosis lo cual se denomina AI⁷.

3.1. Definición Universal de infarto agudo de miocardio

El término injuria miocárdica se debe usar cuando hay evidencia de elevación de los valores de troponina cardíaca (Tn-C) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia. La injuria miocárdica se considera aguda si hay un aumento y/o caída de los valores de Tn-C.

El infarto agudo de miocardio (IAM) se define por la presencia de injuria miocárdica aguda en el contexto clínico de isquemia miocárdica aguda⁸ y para su diagnóstico se requiera la combinación de:

- La detección de un aumento y/o disminución de un biomarcador cardíaco, preferiblemente Tn-C (T o I) de alta sensibilidad, con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes:

- a) Síntomas de isquemia.
- b) Nuevos o presumiblemente nuevos cambios significativos en el segmento ST-T o bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) nuevo en el ECG de 12 derivaciones.
- c) Desarrollo de ondas Q patológicas en ECG.
- d) Evidencia, por algún método de imagen de nueva o presuntamente nueva pérdida de miocardio viable, o anormalidad regional en el movimiento parietal del miocardio.

- e) Trombo intracoronario detectado en angiografía o autopsia (no para los de infarto de miocardio tipo 2 y 3).

Es importante resaltar que hoy en día en los países desarrollados se tiende a no utilizar la banda miocárdica de la enzima CPK (CPK-MB) para el diagnóstico de infarto de miocardio⁹, si bien en nuestro medio aún con-

tinúa siendo un elemento útil en ausencia de disponibilidad de otros biomarcadores cardíacos. Se recomienda fuertemente el uso de Tn-C para el diagnóstico de IM, de acuerdo con lo expuesto previamente.

Según el mecanismo fisiopatológico implicado, el infarto de miocardio puede ser de 5 tipos como se observa en la *Tabla 1*.

Se debe tener presente que existen elevaciones de Tn-C no relacionadas a infarto de miocardio, las cuales se detallan en la *Tabla 2*.

3.2. Angina Inestable

Se define este cuadro ante la presencia de dolor anginoso y/o cambios electrocardiográficos, asociados a la ausencia de detección en la sangre de biomarcadores que cumplan con los criterios de la definición universal de IM. Con el advenimiento de las Tn-C de alta sensibilidad (Tn-c-As), hubo un descenso en el diagnóstico de AI a expensas de un aumento del diagnóstico de IAMSEST (aproximadamente un 4% en valores absolutos y un 20% en valores relativos)^{10,11,12,13}.

3.3. Biomarcadores: Troponinas

La lesión miocárdica se detecta cuando las concentraciones sanguíneas de los biomarcadores sensibles y específicos, como Tn-C o la CK-MB, aumentan por encima del percentil 99 de la población de referencia. Las Tn-C I y T son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón. Aunque las elevaciones de estos biomarcadores en la sangre reflejan una lesión que resulta en necrosis de las células miocárdicas, no indican el mecanismo subyacente. Se han propuesto varias posibilidades para liberar las proteínas estructurales del miocardio, incluida la recuperación normal de las células miocárdicas, apoptosis, liberación celular de productos de degradación de la troponina, aumento de la permeabilidad de la pared celular, formación y liberación de ampollas membranosas y necrosis miocítica^{14,15}. Independientemente de la fisiopatología, la necrosis miocárdica debida a isquemia miocárdica se designa como IM. La evidencia histológica de la lesión miocárdica con necrosis también puede detectarse en condiciones clínicas asociadas a injuria miocárdica predominantemente no isquémica. Se pueden detectar pequeñas cantidades de lesión miocárdica con necrosis, asociadas a insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, miocarditis, arritmias, embolia pulmonar, etc. No se debe calificar estos casos como IM, sino simplemente como injuria miocárdica. En este contexto, es importante distinguir las causas agudas de la elevación de la Tn-C (con el consiguiente aumento y reducción de los valores de éstas) de los aumentos crónicos, que tienden a no cambiar de modo rápido.

TABLA 1.**Tipos de Infarto de Miocardio.****Tipo 1: Infarto de miocardio espontáneo**

La detección de un aumento y/o disminución de Tn-C, con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes:

Síntomas de isquemia miocárdica aguda;

Nuevos cambios isquémicos en el ECG;

Desarrollo de ondas Q patológicas;

Evidencia de imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o nuevos trastornos de la motilidad miocárdica

Trombo intracoronario detectado en angiografía o autopsia

Tipo 2: Infarto de miocardio secundario a un desequilibrio isquémico

La detección de un aumento y/o disminución de Tn-C, con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y evidencia de un desequilibrio entre el suministro de oxígeno del miocardio y la demanda (no relacionada con la trombosis coronaria), y que requiere al menos uno de los siguientes:

Síntomas de isquemia miocárdica aguda;

Nuevos cambios isquémicos en el ECG;

Desarrollo de ondas Q patológicas;

Evidencia de imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o nuevos trastornos de la motilidad miocárdica.

Tipo 3: Infarto de miocardio que causa la muerte cuando los valores de los biomarcadores no están disponibles

Pacientes que sufren muerte de causa cardíaca, con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica acompañada de presuntos nuevos cambios isquémicos en el ECG o fibrilación ventricular, pero fallece antes de que se puedan tomar las muestras de sangre para biomarcadores, o antes de que pueda ser identificado el aumento en los biomarcadores cardíacos o IM detectado en la autopsia

Tipo 4a: Infarto de miocardio relacionado con intervención coronaria percutánea (ICP)

IM relacionado con la intervención coronaria percutánea se define arbitrariamente por una elevación de los valores de Tn-C más de cinco veces el percentil 99 en pacientes con valores basales normales. En pacientes con Tn-C elevada previa al procedimiento en quienes el nivel de Tn-C es estable (variación menor del 20%) o en descenso, la Tn-C en el post procedimiento debe aumentar más del 20%. Sin embargo, el valor absoluto de la Tn-C post procedimiento debe ser al menos cinco veces mayor al percentil 99. Además, debe presentar al menos uno de los siguientes elementos:

Nuevos cambios isquémicos en el ECG;

Desarrollo de nuevas ondas Q patológicas;

Evidencia de imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o nuevos trastornos de la motilidad miocárdica,

Hallazgos angiográficos consistentes con una complicación del procedimiento que produzca una limitación del flujo como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica principal u oclusión o trombo de alguna rama, interrupción de flujo colateral o embolización distal.

Tipo 4b: Infarto de miocardio relacionado con la trombosis del stent

Según lo documentado por angiografía o autopsia usando los mismos criterios utilizados para el tipo 1. Según el tiempo transcurrido desde la ATC puede ser: Agudo: 0-24 h; subaguda: > 24hs a 30 días; tardía:> 30 días a 1 año; y muy tardía: > 1 año luego del implante del stent

Tipo 4c. Re-estenosis del Stent asociada a intervención coronaria percutánea (ICP)

Re-estenosis focal o difusa, o una lesión compleja asociado con un aumento y/o descenso de los valores de Tn-C por encima del percentil 99 y los mismos criterios utilizados para el tipo 1.

Tipo 5: Infarto de miocardio relacionado con cirugía de revascularización miocárdica (CRM)

El IM relacionado con cirugía de revascularización miocárdica (CRM) se define arbitrariamente por una elevación de los valores de Tn-C más de diez veces el percentil 99 en pacientes con valores basales normales. En pacientes con Tn-C elevada previa a la cirugía en quienes el nivel de Tn-C es estable (variación menor del 20%) o en descenso, la Tn-C; en el postoperatorio debe aumentar más del 20%. Sin embargo, el valor absoluto de la Tn-C post- operatorio debe ser al menos diez veces mayor al percentil 99. Además, debe presentar al menos uno de los siguientes elementos:

Nuevos cambios isquémicos en el ECG;

Desarrollo de nuevas ondas Q patológicas;

Evidencia de imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o nuevos trastornos de la motilidad miocárdica

TABLA 2.

Causas de elevación de Tn-C, exceptuado el SCA
Insuficiencia renal aguda y crónica. Insuficiencia cardíaca severa aguda o crónica. Crisis Hipertensiva
Bradicardia o taquicardia.
Embolismo Pulmonar, con severa Hipertensión pulmonar. Enfermedad inflamatoria. Ej. Miocarditis.
Accidente cerebro vascular. Ej. ACV o hemorragia subaracnoidea.
Diseccción aórtica. Enfermedad valvular aórtica. Miocardiopatía hipertrófica. Contusión cardíaca. Ablación. Cardioversión. Biopsia endomiocárdica. Hipotiroidismo.
Síndrome Tako-Tsubo.
Enfermedad Infiltrativa: amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, esclerodermia.
Drogas tóxicas miocárdicas: Adriamicina, 5 Fluorouracilo.
Quemaduras: si afectan más del 30% superficie corporal.
Rabdomiólisis
Pacientes críticos, especialmente con enfermedad respiratoria o sepsis.

En la *Figura 1* se puede observar un flujograma que ayuda a la interpretación diagnóstica de la elevación de Tn-C⁸.

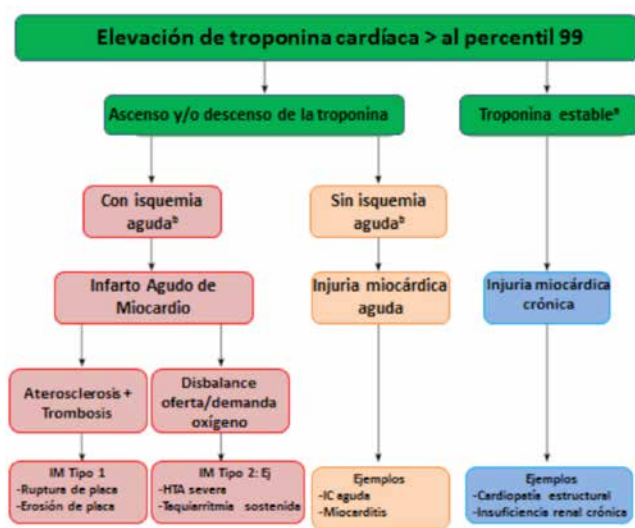


FIGURA 1.

Modelo para interpretar la elevación de Tn-C. Los umbrales isquémicos varían sustancialmente en relación con la magnitud del factor estresante y el grado de enfermedad cardíaca subyacente. a- Variación de Tn-C-As $\leq 20\%$ en contexto clínico apropiado. b- Isquemia significa síntomas y/o signos de isquemia miocárdica. IM: infarto de miocardio. Ej.: ejemplo. HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardíaca⁸.

Desde el año 2000 se ha recomendado el uso de las Tn-C como los biomarcadores para la evaluación de los pacientes con posible diagnóstico de IAM¹⁶. En un principio, la mayor parte de los inmunoanálisis para medir Tn-C carecían de la sensibilidad analítica recomendable

para determinar con exactitud el límite superior de referencia, esto es el valor del percentil 99, que constituye el punto de corte para diagnosticar lesión miocárdica. Dichos métodos no podían detectar valores de Tn-C ligeramente superiores al percentil 99 presentes en las fases iniciales del infarto de miocardio o incluso no alcanzaban a detectar algunos infartos de pequeño tamaño. Este inconveniente llevó al desarrollo de los métodos de Tn-c-As, que determinan concentraciones de Tn-C 5 a 10 veces menores que las detectadas por los métodos previos y con menor imprecisión analítica. Con estos análisis el diagnóstico de IAM continúa siendo específico, ofreciendo una importante mejora en la sensibilidad. Los métodos de Tn-c-As miden actualmente el límite superior de referencia (el percentil 99) con una imprecisión analítica menor 10%, lo cual hace que la detección de cambios en sus valores sea más fiable.

Los biomarcadores complementan la evaluación clínica y el ECG de 12 derivaciones en el diagnóstico, la estratificación de riesgo y el tratamiento de pacientes con sospecha de SCASEST¹⁴. La medición de un biomarcador de injuria miocárdica, preferiblemente Tn-c-As es obligatoria en todos los pacientes con sospecha de SCASEST, por presentar mayor sensibilidad y especificidad. Si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica, una elevación dinámica de la Tn-C por encima del percentil 99 en individuos sanos indica IM. Debido a la mayor sensibilidad y especificidad para la detección de IAM mediante el uso de Tn-c-As, el intervalo de tiempo para la segunda evaluación de Tn-C se puede acortar. Esto puede reducir sustancialmente la demora en el servicio de urgencias y costos más bajos. Otra alternativa, es la estrategia de marcador doble que combina niveles normales de Tn-C y de copeptina (< 10 pmol/L) en la presentación, lo que mostró un valor predictivo negativo muy alto para la exclusión de pacientes con sospecha de IAM^{17,18}.

La aplicación de algoritmos específicos siempre debe integrarse con una evaluación clínica detallada y electrocardiograma de 12 derivaciones. Adicionalmente, el muestreo de sangre repetido es obligatorio en caso de dolor torácico recurrente.

Se recomienda utilizar el algoritmo de 0/3¹⁹ hs y como alternativa, se recomiendan evaluaciones de 0/1 hs cuando se disponga de Tn-c-As con algoritmos validados.

Los algoritmos de 0/1^{20,21} hs se basan en dos conceptos: primero, Tn-c-As es una variable continua y la probabilidad de IM aumenta al aumentar los valores de Tn-c-As. Cambios absolutos tempranos de los niveles dentro de 1 hora pueden usarse como sustitutos de cambios absolutos durante 3 horas o 6 horas y proporcionan un valor de diagnóstico incremental para la evaluación de la Tn-C en la presentación.

4. CLASIFICACIÓN

4.1. Clasificación Clínica.

La característica de inestabilidad con que se presenta un SCASEST permite clasificar distintas formas clínicas de presentación:

- **Angina de reciente comienzo:** cuando han transcurrido menos de tres meses desde el inicio de los episodios de dolor²².

- **Angina Progresiva:** cuando el dolor cambia sus características rápidamente haciéndose más intenso, más frecuente, dura mayor tiempo o se acompaña de un deterioro de la capacidad física del sujeto en relación con la tolerancia al esfuerzo, en aquellos con angina crónica estable previa.

- **Angina de reposo:** si bien la misma está comprendida en la clasificación mencionada previamente, ésta puede resultar en un elemento de riesgo mayor. El dolor aparece en reposo, dura más de 20 minutos, perdiendo su característica típica de hacerlo únicamente durante los esfuerzos. Esto puede constituir el grado más avanzado de la angina de pecho típica o formar parte de la angina variante o angina de Prinzmetal, debida a vasoespasmos coronario²³.

- **Angina post-IAM (APIAM):** cuando el dolor reaparece luego de las 24 horas de ocurrido el evento índice (infarto) y antes de los 30 días después del mismo.

5. ESTRATIFICACION DE RIESGO

Como se mencionó anteriormente, una vez realizado el diagnóstico clínico, es preciso establecer los rasgos que acompañan al SCASEST y que, analizados en forma conjunta, permiten establecer el riesgo de complicaciones *esperables* a menos que no se tomen las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas. Este riesgo denominado clásicamente como "*riesgo isquémico*", está determinado por la posibilidad del paciente de sufrir muerte, infarto, re-infarto, accidente cerebro vascular (ACV) isquémico, revascularización de urgencia, etc. Por otra parte, es de suma importancia establecer el "*riesgo de sangrado*" que posee cada paciente *per se* y el *riesgo de sangrado añadido* por cada intervención terapéutica indicada. La aparición de sangrado mayor en el contexto de un SCASEST aumenta casi tres veces el riesgo de muerte^{14,24}, y es claro que ciertas intervenciones terapéuticas podrán o no aumentar dicha posibilidad según estén mejor o peor articuladas. Es así como la estratificación de riesgo consiste en valorar para cada paciente el grado de *riesgo isquémico* en contraposición con el *riesgo de sangrado mayor*. De este balance debe surgir la elección terapéutica más acorde para mantener ambos riesgos en el mínimo posible. Es importante enfatizar que la valoración de ambos riesgos debe ser realizada en forma individual, dinámica y continua a través del tiempo.

Se han desarrollado diferentes scores de riesgo para valorar tanto el riesgo isquémico como el de sangrado, todo ellos con validación intrínseca y extrínseca en grandes grupos poblacionales. Las estratificaciones que se detallan son básicamente las elaboradas por distintos grupos de trabajo, entendiendo que son complementarias. En tal sentido al determinar el riesgo individual, deberá considerarse que un sólo elemento constitutivo de estas escalas no determina en forma absoluta el riesgo del paciente; por lo que nos permitimos declarar que la responsabilidad médica es indelegable y que cada caso deberá requerir una valoración única, dinámica e individual.

Si bien el uso de scores de riesgo permite uniformizar poblaciones, conductas y criterios; es importante realzar la importancia que aún tienen los criterios clínicos de gravedad. Al momento de la presentación del cuadro la presencia de edad mayor a 75 años, diabetes, insuficiencia renal, taquicardia, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia mitral severa; determinan mal pronóstico y riesgo aumentado de muerte por lo cual deben acompañarse de conductas precozmente invasivas.

5. Riesgo Isquémico.

El ECG inicial es predictor de riesgo. Pacientes con depresión del segmento ST tienen un peor pronóstico que los pacientes con un ECG normal. El número de derivaciones que muestran depresión del segmento ST y la magnitud de la depresión del ST son indicativos de la extensión de la isquemia y se correlacionan con el pronóstico. Estos pacientes se benefician con una estrategia invasiva cuando presentan una depresión del segmento ST $\geq 0,05$ mV en dos o más derivaciones contiguas y en un contexto clínico apropiado. La elevación del ST transitoria identifica un subgrupo alto riesgo, mientras que la inversión de la onda T asociada no agrega el valor pronóstico de la depresión del segmento ST.

En relación con los **Biomarcadores**, más allá de la utilidad diagnóstica, los niveles de Tn-C añaden información pronóstica. Si bien la Tn-c-As T e I parecen tener precisión diagnóstica comparable, la Tn-c-As T tiene mayor valor pronóstico^{25,26}. En general, puede resumirse que la elevación de las Tn-C confiere un riesgo aumentado en 4 veces de muerte o recurrencia de infarto de miocardio entre los pacientes con SCASEST²⁷.

En la *Tabla 3* se detallan los principales criterios clínicos de valoración de riesgo isquémico. En las *Tablas 4 y 5* las características de los principales scores de riesgo.

5.2 Riesgo de sangrado.

Los eventos hemorrágicos mayores se asocian con una mayor mortalidad en SCASEST^{28,29}. Los puntajes de riesgo de sangrado se han desarrollado a partir de cohortes de registros o ensayos clínicos en los contextos de SCA y ATC. La estratificación de riesgo de sangra-

TABLA 3. Estratificación de riesgo isquémico en SCASEST^{31(#)}.

Modificada de Brawunwald. Comité de Cardiopatía Isquémica. Federación Argentina de Cardiología

PACIENTES DE RIESGO MUY ALTO	
Factor Evaluado	Criterio de riesgo
Historia	Inicio o progresión de síntomas anginosos (últimas 48 hs)
Características del Dolor	Dolor prolongado > 20 minutos de reposo y que no cede con tratamiento.
Hallazgos clínicos	Inestabilidad hemodinámica – Shock Cardiogénico – Arritmias malignas – Parada cardíaca – Complicaciones mecánicas
Cambios en segmento ST/ ECG	Supradesnivel Transitorio del ST
Marcadores biológicos	Elevación de Tn-C por encima de Percentil 99*

* Opinión del Comité Cardiopatía Isquémica FAC

PACIENTES DE RIESGO ALTO	
Factor Evaluado	Criterio de riesgo
Historia	Edad > 65 años.
Características del Dolor	Dolor prolongado > 20 minutos de reposo.
Hallazgos clínicos	Edema Pulmonar. Soplo nuevo, aumento de uno preexistente. Tercer ruido. Rales de Novo, o aumento de Rales previos.
Cambios en segmento ST/ ECG	Cambios dinámicos del ST mayores a 0,05 mV - Nuevo bloqueo de rama.
Marcadores biológicos	Elevación de Tn-C por encima de Percentil 99*

* Opinión del Comité Cardiopatía Isquémica FAC

PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO	
Factor Evaluado	Criterio de riesgo
Historia	Infarto previo, enfermedad cerebro vascular, o periférica, cirugía de revascularización previa. Uso previo de aspirina.
Características del Dolor	
Hallazgos clínicos	
Cambios en segmento ST/ ECG	Inversión de onda T > 0,02 mV. Ondas Q patológicas.
Marcadores biológicos	Negativos

* Opinión del Comité Cardiopatía Isquémica FAC

PACIENTES DE RIESGO BAJO	
Factor Evaluado	Criterio de riesgo
Historia	
Características del Dolor	Angina de reciente comienzo de más de 48 hs y menos de 14 días.
Hallazgos clínicos	
Cambios en segmento ST/ ECG	ECG normal o sin cambios durante episodio de dolor.
Marcadores biológicos	Normales.

* Opinión del Comité Cardiopatía Isquémica FAC

TABLA 4. Características de los distintos scores de riesgo isquémico.

Características	TIMI ³²	GRACE ³³	PURSUIT ³⁴
Edad	>65 años	Riesgo aumenta con c/ década	Riesgo aumenta con c/ década
Historia de angina	≥dos eventos en 24 hs		Deterioro de la clase funcional en las seis semanas previas
Perfil de riesgo cardíaco	≥de tres factores de riesgo para EC	Historia de insuficiencia cardíaca e infarto	
Hallazgos del examen físico		Riesgo aumenta con el incremento de la FC y la disminución de la TAS.	Signos de falla cardíaca
Hallazgos del ECG	Desviación del ST	Depresión del ST	Depresión del ST
Biomarcadores	Positivos aumentan el riesgo	Positivos aumentan el riesgo	Positivos aumentan el riesgo
Enfermedad coronaria previa	Obstrucción coronaria preexistente de al menos un 50%		
Otros exámenes de laboratorio		El riesgo aumenta con los niveles de creatinina	
Medicación utilizada o intervención	Aspirina dentro de los 7 primeros días	El riesgo aumenta si no se realiza intervención percutánea	

TABLA 5. Clasificación del nivel del riesgo de acuerdo con el Score de Riesgo GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) y su valor pronóstico sobre la mortalidad intrahospitalaria.

Nivel de riesgo	Score GRACE	Mortalidad intrahospitalaria
Bajo	<108	<1%
Intermedio	109-140	1-3%
Alto	>140	>8%

do **CRUSADE**³⁰ (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*) se desarrolló a partir de una cohorte de 71277 Pacientes con SCASEST (cohorte de derivación) y posteriormente validados en una cohorte de 17857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro.

El puntaje de riesgo de sangrado **CRUSADE**³⁵ considera las características basales del paciente (sexo, antecedente de diabetes -DBT-, antecedente de enfermedad vascular periférica -enfermedad vascular o ACV-), variables clínicas de admisión (frecuencia cardíaca -FC-, PA sistólica, signos de insuficiencia cardíaca) y el laboratorio de admisión (hematocrito, clearance de creatinina calculado). Mediante ellas estima la probabilidad del paciente de tener un evento hemorrágico mayor durante su estadía hospitalaria. Sin embargo, el rendimiento del modelo para el puntaje de riesgo fue modesto (C-estadística 0,68 en pacientes con tratamiento conservador y 0,73 en pacientes sometidos a un enfoque invasivo).

El sangrado mayor se define en este score como la presencia de hemorragia intracraneal o retroperitoneal, una caída en el hematocrito superior o igual al 12%, cualquier transfusión sanguínea (cuando el hematocrito fuese igual o superior al 28%), o una trasfusión cuando el hematocrito fuese inferior al 28% con sospecha de sangrado. Esta escala de riesgo tiene unas puntuaciones de 0 a 100 que se corresponden con respectivas probabilidades de sangrado (Tabla 6). Es de notar que este Score no incluye el riesgo de sangrado relacionado a drogas antitrombóticas. Esta escala de riesgo tiene unas puntuaciones de 0 a 100 que se corresponden con la siguiente probabilidad de sangrado (Tabla 7).

El impacto de la terapéutica antitrombótica ha sido estudiado con mayor profundidad en el score de riesgo de sangrado **ACUITY**²⁸ (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*). En el mismo se estudiaron las variables relacionadas a sangrado mayor en los pacientes de los estudios **ACUITY** (n=13819; SCASEST del moderado y alto riesgo) y **HORIZONS-AMI** (*The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*), n=3602; SCACEST. Pudo establecer que se relaciona con la aparición de sangrado mayor la presencia de: *sexo femenino, edad avanzada, aumento de la creatinina plasmática, leucocitosis, anemia, biomarcadores elevados y el SCACEST*. Desde el punto de vista de la terapéutica mostró asociación de sangrado mayor en el uso de heparina no fraccionada (HNF) + Inhibidores de GP IIb-IIIa (IGP IIb-IIIa) en relación con el uso único de bivalirudina. De acuerdo con la presencia o no de dichas variables se asigna un score que determina la probabilidad de aparición de sangrado mayor a 30 días. Sus resultados se resumen en las Tablas 8 y 9.

Cambios en la práctica intervencionista como el aumento del uso del acceso radial, la reducción de la dosis de HNF, uso de bivalirudina, disminución de IGP IIb-IIIa y administración de inhibidores receptor P2Y12 pueden modificar el valor predictivo de los puntajes de riesgo. El

TABLA 6.
Score de riesgo hemorrágico CRUSADE.

Variables usadas para calcular el score CRUSADE y su puntuación	
Predictor	Score
Hematocrito basal, %	
< 31	9
31-33.9	7
34-36.9	3
37-39.9	2
≥ 40	0
Clearance 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	
Masculino	0
Femenino	8
Signos de Insuficiencia Cardíaca al ingreso	
No	0
Si	7
Enfermedad vascular previa^b	
No	0
Si	6
Diabetes mellitus	
No	0
Si	6
Presión Arterial Sistólica, mmHg	
≤90	10
90-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	5

^a Estimada con la fórmula de Cockcroft- Gault.

^b Definida como ACV previo o enfermedad arterial periférica.

TABLA 7.
Puntaje CRUSADE y Riesgo de Sangrado.

Puntaje CRUSADE	Riesgo	Probabilidad Sangrado %
0-20 puntos	Muy Bajo	3,1%
21-30 puntos	Bajo	5,5%
31-40 puntos	Moderado	8,6%
41-50 puntos	Alto	11,9%
Mas de 50 puntos	Muy Alto	19,5%

TABLA 8.
Score de Sangrado ACUITY.

Características	Puntaje asignado					
	Masculino 0			Femenino +8		
Género						
Edad (años)	<50 0	50-59 +3	60-69 +6	70-79 +9	≥80 +12	
Creatinina sérica (mg/ml)	1.0 0	1.0- +2	1.2- +3	1.4- +5	1.6- +6	1.8- +8 ≥2.0 +10
Glóbulos Blancos/mm ³ *	<10 0	10- +2	12- +3	14- +5	16- +6	18- +8 ≥20 +10
Anemia			NO 0		SI +6	
Tipo de SCA		SCACEST +6		IAM SEST +2		AI 0
Antitrombóticos		HNF + Inhibidor GP 0			Bivalirudina Sola -5	
TOTAL						

TABLA 9.
Probabilidad de Sangrado Mayor y puntaje ACUITY.

Score Acuity	% de Probabilidad de tener Sangrado Mayor a 30 días
0	0.9
5	1.6
10	2.8
15	4.7
20	7.9
25	12.9
30	20.4
35	30.7
40	43.5

riesgo isquémico y hemorrágico debe evaluarse en el paciente individual, y siempre habrá que tener presente que muchos de los predictores de eventos isquémicos también se asocian con complicaciones hemorrágicas.

En general, los puntajes de **CRUSADE** y **ACUITY** aplican su valor predictivo para hemorragia mayor en pacientes con SCA que son sometidos a angiografía coronaria, siendo **CRUSADE** el de mayor capacidad discriminadora. Sin embargo, en pacientes tratados médicamente o con anticoagulantes orales (ACO), el valor predictivo de estos scores no está establecido³⁰.

Dadas estas limitaciones, el uso del puntaje de riesgo de sangrado **CRUSADE** se puede considerar en pacientes sometidos a angiografía coronaria para cuantificar el riesgo de sangrado.

Estratificación de riesgo Isquémico y de Sangrado:
Recomendación I Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

6. TRATAMIENTO

6.1. Conducta Terapéutica inicial

Internar en una Unidad de Cuidados Intensivos, ya sea Unidad de cuidados Intensivos Cardiológicos o Terapia Intensiva polivalente, a los pacientes que cumplan con criterios de moderado y alto y muy alto riesgo. En Centros C a los pacientes de bajo riesgo internar en observación, repetir ECG seriado y si no se puede descartar SCASEST de moderado, alto o muy alto riesgo, derivar.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A-B. Centros de complejidad C derivar cuando corresponda.

Obtener Accesos Intravenosos

Recomendación I. Nivel de evidencia C. Centros tipo A-B-C

Se deben **investigar y corregir situaciones y condiciones precipitantes y/o agravantes**: Hipertiroidismo, anemia, suspensión de tratamiento intempestivamente (Ej.: Betabloqueantes -BB-), arritmias de elevada o extremadamente baja respuesta ventricular, condiciones de stress psíquico o físico incrementado en forma desproporcionada para ese paciente, incorporación de otros tratamientos (Ej.: descongestivos nasales), consumo de fármacos vasoespásticos (cocaína), fiebre, etc.

Recomendación I. Nivel de evidencia C. Centros tipo A-B-C

Se debe solicitar **laboratorio basal** con los siguientes elementos: Hemoglobina, ionograma plasmático, uremia plasmática, creatininemia, glucemia, recuento de plaquetas, tiempo y concentración de protrombina, KPTT, RIN. Marcadores de daño miocárdico: preferentemente Tn-C.

Recomendación I. Nivel de evidencia C. Centros tipo A-B-C

6.2 Administración de Oxígeno

La razón del uso del oxígeno en SCA es aumentar su entrega al miocardio isquémico y, por lo tanto, limitar tamaño de la injuria y complicaciones posteriores. La base para esta práctica se limita al laboratorio experimental y pequeños estudios clínicos³⁷. Sin embargo, niveles de oxígeno por encima de lo normal en la sangre pueden causar vasoconstricción coronaria³⁸ y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, potencialmente dañinos para el miocardio³⁹. El efecto negativo es soportado por el ensayo clínico **AVOID**⁴⁰ (*The Australian Air Versus Oxygen in Myocardial Infarction*), que mostró un mayor tamaño del infarto en pacientes con SCACEST tratados con oxígeno en relación con los que no fueron tratados con dicha sustancia.

Hofmann y cols⁴¹ publicaron recientemente los resultados de un registro aleatorio del uso de oxígeno suplementario en 6629 pacientes con sospecha de IAM sin hipoxemia. El oxígeno suplementario no se asocia con una menor mortalidad ni re-hospitalizaciones al año de seguimiento. Estos resultados apoyan la idea de que el oxígeno suplementario no ofrece ningún beneficio en pacientes con IAM que tienen una saturación de oxígeno normal. Las indicaciones de suplemento de oxígeno son lógicas en casos de cianosis, insuficiencia respiratoria, congestión pulmonar y saturación de oxígeno menor al 90% en una dosis de 4 a 8 L/min.

Oxigenoterapia en casos de cianosis, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar o saturación menor al 90%

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C.

6.3 Morfina

El sulfato de morfina es un potente analgésico y ansiolítico, presentando efectos hemodinámicos que son potencialmente beneficiosos en SCA. La morfina produce vasodilatación venosa disminuyendo la FC (por medio de aumento en el tono vagal) y la TAS; lo que se traduce en una menor demanda oxígeno del miocardio. La reacción adversa más importante de la morfina es una exageración de su efecto terapéutico, causando hipotensión, especialmente en la presencia de depleción de volumen y/o terapia vasodilatadora. Esta reacción por lo general responde a la posición supina, posición de Trendelenburg o infusión intravenosa de solución salina y atropina (cuando se acompaña de bradicardia), requiriendo rara vez de vasopresores o naloxona para restablecer la presión arterial (PA). Las náuseas y los vómitos se presentan en aproximadamente el 20% de los pacientes. La depresión respiratoria es la complicación más grave de la morfina; la hipoventilación severa que requiere intubación ocurre muy raramente. Naloxona (0,4 a 2,0 mg IV) puede ser administrada por sobredosis de morfina en la depresión respiratoria severa e hipotensión. Una advertencia sobre el empleo de morfina: en el registro **CRUSADE**⁴², el 29,8% de los SCACEST recibieron morfina, y

presentaron un 40% más de probabilidad de muerte (OR 1,41, IC95%: 1,26 a 1,57) que persistió en todos los subgrupos. Estos resultados plantean una alarma relacionada a la seguridad del uso de morfina en este grupo de pacientes. La morfina retrasa y atenúa la exposición y la acción de la Inhibidores del receptor P2Y12 en pacientes con SCA. Existe una necesidad de más ensayos aleatorizados para investigar el impacto de la morfina en puntos finales clínicos en el IAM^{43,44}.

Se sugiere el uso de morfina ev si el paciente persiste con dolor a pesar del uso endovenoso de NTG. La dosis recomendada es de 3-5 mg vía ev o subcutánea.

Recomendación IIa. Nivel de evidencia C. Centros A-B-C.

6.4 Drogas Anti isquémicas (Tabla 10)

6.4.1 Nitratos y Nitroglicerina: Su acción es vasodilatadora, a través de la liberación de óxido nítrico por estimulación del GMP cíclico en el músculo liso vascular. Como consecuencia disminuye el consumo de oxígeno del miocardio por venodilatación (reducción de la precarga) y dilatación arterial (disminución de la postcarga). Mediante todos estos mecanismos tiene una acción anti-isquémica importante, la que se manifiesta entre otros hechos por la disminución del dolor. Se puede usar nitroglicerina sublingual, oral o transdérmica; mononitrato o dinitrato de isosorbide (oral o sublingual respectivamente) en pacientes de bajo riesgo; administrándose la misma en intervalos de dos horas hasta la remisión de los síntomas. Los nitratos intravenosos son más efectivos que los nitratos sublinguales con respecto al alivio de los síntomas y la regresión de la depresión ST. Bajo control cuidadoso de la PA, la dosis debe ser aumentada hasta que los síntomas se alivien, y en pacientes hipertensos hasta que la PA se normalice, a menos que haya efectos secundarios (especialmente dolor de cabeza o hipotensión). Más allá del control de los síntomas, no hay indicación para el tratamiento con nitratos⁴⁶. En pacientes con una ingesta reciente de un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (es decir, dentro de las 24 hs para sildenafil o vardenafil y 48 hs para tadalafilo), los nitratos no deben administrarse debido al riesgo de hipotensión severa⁴⁶.

En pacientes de riesgo intermedio, alto o muy alto, es imperativo usar nitroglicerina por infusión intravenosa continua, comenzando con 10 µg/Kg/minuto (intervalo de dosis de 5-20 µg/Kg/minuto) y titular mediante respuesta de PA y monitoreo del dolor. Si bien su efectividad en disminuir la duración y frecuencia de los episodios de isquemia miocárdica es innegable, los nitratos no parecen disminuir la tasa de eventos subsiguientes como IAM no fatal o muerte. Debe tenerse en cuenta la alta incidencia de tolerancia que tienen los nitritos, lo que disminuye su eficacia luego de 24 hs de su administración continua. Debe continuarse hasta alivio del dolor, ante la recurrencia de isquemia, o inestabilidad hemodinámica;

TABLA 10.
Recomendaciones de drogas anti isquémicas

DROGA ANTI ISQUÉMICA	INDICACIÓN		CENTROS		
	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia			
Nitratos	Orales (Riesgo bajo)	I	C		C
	EV (riesgo moderado, alto o muy alto)	I	C	A	B
Betabloqueantes	Medicados Previamente	I	B	A	B
	Disfunción Ventricular	I	B	A	B
	BB ev en pac. estables con HTA y/o taquicardia	IIa	C	A	B
Bloqueantes cálcicos	Si BB contraindicados	I	B	A	B
	Angina Vasoespástica	I	C	A	B
	Con BB para control de FC	IIb	B	A	B
Nifedipina u otras Dihidropiridinas		III	A	A	B

y siempre en ausencia de hipotensión arterial sostenida. Alcanzado el objetivo, debe suspenderse en forma progresiva. Debe tenerse la precaución de disminuir o suspender la infusión con frecuencia cardíaca por encima de 100 lpm o tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg⁴⁷.

Uso de Nitroglicerina endovenosa.

Recomendación I, Nivel de evidencia C, Centros A-B

6.4.2 Betabloqueantes: los BB inhiben competitivamente los efectos de las catecolaminas circulantes en el miocardio y reducen el consumo de oxígeno por disminución de FC, PA y contractilidad miocárdica. La evidencia de los efectos beneficiosos de los BB en SCASEST se deriva de un metaanálisis de 27 estudios que muestran que el tratamiento con BB se asoció con una significativa reducción del riesgo relativo (RRR 13%) de mortalidad en la primera semana siguiente IAM⁴⁸. Además, un metaanálisis posterior mostró un 8% RRR ($p < 0,04$) para hospitalización y la mortalidad asociada con el beta bloqueo, sin aumento de los niveles de shock cardiogénico⁴⁹. En un registro de 21822 pacientes con SCASEST se encontró que en pacientes con riesgo de desarrollar shock cardiogénico (≥ 70 años, frecuencia cardíaca > 110 latidos/min, PA sistólica < 120 mmHg) la tasa de shock o muerte aumentó significativamente cuando reciben BB dentro de las 24 hs de admisión. Por lo tanto, administración temprana de BB debe evitarse en estos pacientes si la función ventricular es desconocida. Se recomienda el uso de BB sin actividad simpaticomimética intrínseca, especialmente bloqueadores beta-1, tales como bisoprolol, carvedilol o succinato de metoprolol de liberación sostenida.

Iniciar BB orales dentro de las primeras 24 hs en ausencia de: insuficiencia cardíaca, signos de bajo gasto, riesgo de shock cardiogénico u otras contraindicaciones para beta bloqueo.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A-B-C

BB en presencia de factores de riesgo para shock cardiogénico⁵⁰.

Recomendación III. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

6.4.3 Bloqueantes Cálcicos (no dihidropiridínicos): Son drogas de segunda elección. Las formas de acción rápida de las dihidropiridinas están formalmente contraindicadas. Cuando existe al mismo tiempo hipertensión arterial que no se normaliza con la utilización de nitritos y BB o cuando pese al tratamiento a pleno con éstos el dolor no cede, se puede recurrir a los bloqueadores cálcicos como drogas de segunda línea, siempre asociados a los BB. El más usado es el diltiazem a una dosis inicial de 60 mg cada 8 hs por vía oral. De existir contraindicaciones para BB, sospechar espasmo coronario, o no lograr estabilizar el angor; podrá indicarse Verapamilo o Diltiazem (tanto por vía intravenosa como oral)⁵¹.

Recomendación I, Nivel de Evidencia B; Centros A-B-C

Podrá combinarse el Diltiazem con BB para controlar la frecuencia cardíaca con precaución.

Recomendación IIb. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

No se recomienda el uso de nifedipina en estos pacientes⁵².

Recomendación III. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

TABLA 11.
Recomendaciones de agentes antiplaquetarios orales

DROGA		INDICACIÓN		CENTROS		
		Nivel de recomendación	Nivel de evidencia			
Aspirina ^a	300 mg carga y 100 mg/día de mantenimiento	I	A	A	B	C
	SCASEST (estrategia no invasiva): 300 mg carga y 75 mg/día de mantenimiento	I	A	A	B	C
Clopidogrel	Pacientes sometidos a ATC: 600 mg carga ^b	I	B	A	B	C
	CRVM: suspender 5 días previos a la misma	I	A	A		
	Post CRVM: reiniciar lo antes posible y mantener hasta el año	IIa	C	A		
Ticagrelor ^c	Estrategia inicial Invasiva	I	B	A	B	C
	Estrategia inicial no invasiva	I	B	A	B	C
	CRVM: suspender 3 días previos a la misma	I	A	A		
	Post CRVM: reiniciar lo antes posible y mantener hasta el año	IIa	C	A		
Prasugrel	Estrategia Invasiva. Anatomía conocida y apta para ATC ^d	I	B	A		
	Estrategia no invasiva o anatomía no conocida o no apta para ATC ^e	III	B	A	B	C
	Alergia Clopidogrel	I	A	A		
	CRVM: suspender 7 días previos a la misma	I	A	A		
Inhibidores bomba de Protones^f		I	A	A	B	C

a) Debe ser tomada por todos los pacientes sin contraindicaciones. Se prefiere formas farmacéuticas sin cubierta entérica.

b) En pacientes con bajo riesgo de sangrado podría ser considerado el uso de 150 mg/día en los primeros 7 días post ATC. Mantener dosis de mantenimiento por un año. El incremento de la dosis de clopidogrel basado en el testeo de la función plaquetaria no se recomienda de forma rutinaria, aunque puede utilizarse en casos seleccionados.

c) Puede utilizarse en pacientes pretratados con Clopidogrel que será suspendido una vez rotado a Ticagrelor.

d) Especialmente recomendados para pacientes no pretratados con clopidogrel y diabéticos.

e) Contraindicado además si el paciente tiene edad ≥ 75 años, ACV/AIT previo o peso ≤ 60 kg.

f) Preferentemente no Omeprazol. En combinación con terapia dual antiplaquetaria, es recomendada en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o ulcera péptica, aconsejándose a los pacientes con múltiples factores de riesgo (infección c / Helicobacter Pilory, edad >65 años, uso corriente de corticoides o ACO)

*La duración de la DAP debe ser de un año. Indicación I-A, si no existe riesgo de sangrado.

** Prolongar la DAP más allá del año en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado. Indicación IIb-A.

6.5 Drogas Antiplaquetarias (Tabla 11)

6.5.1 Aspirina: la aspirina ha demostrado ser efectiva en pacientes con SCASEST. La incidencia de IAM o muerte se redujo consistentemente en cuatro ECR en la era pre-ATC^{53,54,55,56}. Un metaanálisis sugiere que la administración de aspirina (hasta 2 años) se asocia con una reducción de eventos de más del 45%⁵⁷.

Sobre la base del **CURRENT-OASIS 7**⁵⁸ (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events- Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) no hubo diferencias en pacientes con SCA (con y sin ST) sometidos a una estrategia invasiva temprana con dosis altas (300 a 325 mg/día) en comparación con aquellos que tomaron dosis más bajas (75 a 100 mg/día) de aspirina. La dosis inicial debe ser de 300 mg, seguida de una dosis diaria de 100 mg, siempre por vía oral. Es importante señalar que debe buscarse la dosis más baja efectiva en los tratamientos crónicos a fin de minimizar las complicacio-

nes de sangrado en el tubo digestivo. Administrar la misma por vía oral, masticable o inyectable (acetil salicilato de lisina). En caso de intolerancia o alergia a la aspirina se recomienda utilizar clopidogrel.

Aspirina se recomienda en una carga oral inicial de 300 mg (en pacientes sin tratamiento previo con aspirina) y una dosis de mantenimiento de 100 mg/día a largo plazo independientemente de la estrategia conservadora o invasiva.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A-B-C

6.5.2 Inhibidores de los receptores P2Y12. (Tabla 12)

Los Inhibidores de receptores P2Y12 orales presentan diferentes vías metabólicas de activación lo que hace que la velocidad de acción de las drogas o sus metabolitos activos varían entre una y otra, con impacto en la intensidad de agregación plaquetaria⁵⁹.

TABLA 12.
Inhibidores de los receptores P2Y12 orales.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentiltriazolpirimidinas
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Pro-droga. Limitada por metabolismo	Pro-Droga. Limitada por metabolismo	Droga Activa
Comienzo de Acción	2-4 hs	30 min.	30 min.
Duración de efecto	3-10 días	5-10 días	5 días
Tiempo suspensión previo a cirugía mayor	5 días	7 días	3 días

6.5.2.1 Ticagrelor: Es el primer inhibidor oral que actúa directamente sobre el receptor P2Y12 en forma reversible. Tiene una acción más rápida, más potente, predecible y reversible (desaparece en 2-3 días) que el clopidogrel. No es una tienopiridina, (es una ciclopentil-triazolpirimidina -CPTP-) y su acción es reversible. Se administra por vía oral dos veces al día, ya que su vida media es de 7-12 hs. En el estudio **PLATO**⁶⁰ (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) se incluyeron 18624 pacientes con SCA, 11598 fueron pacientes con SCASEST (16,7% AI y 42,7% IAMSEST), aleatorizados a Ticagrelor oral (dosis de carga de 180 mg; dosis de mantenimiento de 90 mg cada 12 hs) o clopidogrel (dosis de carga de 300 mg; mantenimiento de 75 mg/día) durante un año. A todos los pacientes se les administró además aspirina a dosis bajas. A los 12 meses, el punto final primario (muerte cardiovascular/IAM/ACV) ocurrió en el 9,8% de los pacientes asignados a ticagrelor y en el 11,7% de los pacientes asignados a Clopidogrel, reducción de riesgo Absoluto de 1,9%, RRR: 16% (p<0,001). El beneficio de ticagrelor fue consistente a través de la mayoría de los subgrupos estudiados. No se detectaron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor entre los dos fármacos (11,6% con Ticagrelor y 11,2% con Clopidogrel; p=0,43), aunque Ticagrelor se asoció a un aumento de tasa de sangrado mayor no asociado con cirugía coronaria (4,5% vs. 3,8%; p=0,03). En un análisis en 5216 pacientes ingresados con SCA en los que estaba previsto una estrategia no invasiva (28% del total de la población del estudio) se observó que en comparación con clopidogrel, ticagrelor se asoció con una menor incidencia de punto final primario (12% versus 14,3%; HR: 0,85, IC95%: P 0,04) y mortalidad total sin aumentar el sangrado mayor. Estos resultados señalan el beneficio de una inhibición intensa de P2Y12 con ticagrelor, independientemente de la estrategia prevista.

Ticagrelor dosis de carga de 180 mg lo antes posible y mantenimiento de 90 mg/12 hs, al menos 12 meses, en pa-

cientes con SCASEST que vayan a intervencionismo.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

Ticagrelor en igual dosis en pacientes con SCASEST donde se planea una estrategia inicial no invasiva⁶¹.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

6.5.2.2 Clopidogrel: Derivado tienopiridínico relacionado químicamente con ticlopidina y capaz de inhibir la agregación inducida por el ADP. Es una pro-droga que necesita del paso hepático para transformarse en su metabolito activo y que resulta ser un inhibidor irreversible del receptor P2Y12. Luego de su ingesta se absorbe rápidamente en el intestino, aunque ésta se ve limitada por la P-Glicoproteína, una proteína dependiente de energía (ATP) que actúa como una bomba extrusora de fármacos a través de las membranas y que a su vez está codificada por el gen ABCB1. Un aumento en su expresión o su función puede derivar en variaciones en la biodisponibilidad de estos fármacos. Un importante porcentaje del clopidogrel que se absorbe es hidrolizado por esterasas plasmáticas quedando inactivo; lo que significa que el remanente es metabolizado por el hígado. Allí sufre un doble proceso de oxidación mediado por diversas isoformas del citocromo P450 (CYP450) que lo transforman en su metabolito activo⁶².

Hay una heterogeneidad considerable en la actividad de las isoenzimas del citocromo hepático P450 en las poblaciones humanas, y se ha hecho evidente que una minoría considerable de personas (hasta un 14% en algunas series) tiene polimorfismos en CYP2C19 y en CYP3A4 que causan un deterioro del metabolismo del clopidogrel. Ello se traduce en niveles bajos de inhibición de las plaquetas en ciertos individuos (los llamados "no respondedores") y resulta en un triple aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores. Sin embargo, los factores que determinan la función plaquetaria y la respuesta al clopidogrel son más complejos que la respuesta debida a un solo polimorfismo, sobre todo en el paciente indi-

vidual, y si bien muchos centros realizan habitualmente pruebas genéticas para identificar a estos potenciales “no respondedores”, este enfoque personalizado no se ha traducido en mejores resultados hasta la fecha, aunque quedan estudios en curso⁶³.

En la actualidad, las pruebas genéticas no se recomiendan en práctica clínica de rutina debido a datos prospectivos insuficientes. En conclusión, la función plaquetaria o las pruebas genéticas se pueden considerar de forma excepcional en pacientes tratados con clopidogrel: antecedentes de trombosis del stent, sospecha de incumplimiento, así como persistente alta reactividad plaquetaria en el tratamiento o hemorragia mayor en presencia de stents en segmentos coronarios críticos (tronco principal izquierdo). Tampoco las pruebas de reactividad plaquetaria estimadas por laboratorio han demostrado utilidad clínica para detectar no respondedores. La hemorragia, los trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal) y erupción cutánea, son ocasionalmente los efectos adversos de clopidogrel.

Desde los resultados del ensayo CURE⁶⁴ (*The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) en 2001, el uso de doble antiagregación plaquetaria se hizo extensivo en todos los SCA.

Clopidogrel en pacientes que ingresan con SCASEST: 300 y 75 mg; en dosis de carga y mantenimiento respectivamente y en combinación Aspirina 300 y 100 mg; en dosis de carga y mantenimiento respectivamente. Debe ser continuado durante 1 año después del reciente episodio de SCASEST. A partir de entonces, es plausible suspender el clopidogrel continuando solo con bajas dosis diarias de aspirina en forma indefinida.

Recomendación I. Nivel de Evidencia A. Centros A-B-C

Clopidogrel en pacientes sometidos ATC: dar una dosis de carga de 600 mg a todos los pacientes sin contraindicaciones, en quienes se realizará una ATC dentro de las 24 horas de la admisión y hospitalización; procurando que la dosis inicial sea al menos 6 horas antes del procedimiento⁶⁵.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

Si la anatomía coronaria impide la realización de una ATC y el paciente ya recibió la carga correspondiente de clopidogrel, se sugiere que, si la opción terapéutica es revascularizar al paciente por vía quirúrgica, continuar la terapéutica antitrombótica con aspirina y heparina suspendiendo el clopidogrel al menos 5 días antes de la cirugía coronaria.

Recomendación I. Nivel de Evidencia A. Centros A

Clopidogrel (300-600 mg de carga, 75 mg dosis diaria) es lo recomendado para pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel^{55,56,61}.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

lar mecanismo de acción, aunque con un efecto antiagregante más potente, más consistente y de inicio más rápido. Necesita dos pasos en su metabolismo para su activación, pero solamente uno de ellos es dependiente del CYP450, por lo que no se ve afectado tan directamente por las variaciones de sus isoformas. Existe actualmente evidencia de su utilización en pacientes que cursen un SCASEST con estrategia invasiva planeada.

En el estudio TRITON-TIMI 38⁶⁶ (*Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*) el subgrupo de SCASEST⁶⁷, fue el 74% de 13608 de los pacientes incluidos en el estudio. El punto final primario fue reducido significativamente a favor del prasugrel (9,9% versus 12,1%; HR: 0,82; IC95%: 0,73 a 0,93; p=0,002). Es importante aclarar que por diseño del estudio, todos los pacientes fueron randomizados después de conocer la presencia de anatomía apta para ATC. Se sugiere este fármaco en pacientes cursando un SCASEST de riesgo intermedio/alto y que serán sometidos a una ATC. Se debe tener en cuenta la seguridad de los enfermos al considerar el aumento en riesgo de sangrado, dado el exceso de sangrado mayor observado en el estudio (2,4% versus 1,8%; HR 1,32; IC95%: 1,03 a 1,68; p=0,03). La dosis recomendada es 60 mg de carga y luego 10 mg/día durante al menos 12 meses.

Prasugrel en pacientes con SCASEST que serán sometidos a intervención coronaria percutánea, después de conocer la anatomía coronaria.

Recomendación I. Nivel de Evidencia B. Centros A

Se establece una clara advertencia en pacientes con las características enunciadas a continuación, por el inaceptable número de episodios hemorrágicos^{51,57}.

- Mayores a 75 años
- Menos de 60 kg de peso.
- Antecedentes de ACV o ataque isquémico transitorio (AIT).

Recomendación III. Nivel de Evidencia B. Centros A

En aquellas circunstancias donde clínicamente exista sospecha de resistencia al clopidogrel, definida como evento clínico por trombosis de stent aguda o subaguda, el prasugrel podrá ser una opción considerando las limitaciones que posee en las poblaciones señaladas más arriba.

Recomendación I, Evidencia C; Centros A

No se demostró beneficios con el uso de prasugrel sobre clopidogrel en pacientes con SCASEST donde no se realizará una estrategia no invasiva⁶⁸. En el Estudio AC-COAST⁶⁹ (*Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*) el uso de Prasugrel como pre tratamiento antes de la coronariografía no se relacionó con una disminución del punto final compuesto primario (Muerte cardiovascular, IAM, ACV, Revascularización urgente, Bailout con IGP IIb-IIIa) en comparación con su utilización posterior a la misma (10,0% versus 9,8%; HR 1,02 IC95%: 0,84–1,25 p=0,81); y sí se observó un exceso de san-

6.5.2.3 Prasugrel: Otra tienopiridina y con simi-

grado mayor TIMI relacionado y no relacionado a cirugía a los 7 días (2,6% versus 1,4%, HR 1,90 IC95%: 1,19–3,02; $p=0,006$) y a los 30 días (2,8% versus 1,5%; HR 1,97 IC95%: 1,26–3,08 $p=0,002$).

El prasugrel no se recomienda previo a la coronariografía en SCASEST.

Recomendación III. Nivel de Evidencia B. Centros A-B-C

6.5.2.4 Cangrelor: Un análogo de trifosfato de adenosina, es un inhibidor del receptor de plaquetas P2Y12 de acción directa por vía intravenosa que bloquea la activación y agregación de plaquetas inducida por adenosina difosfato. Después de la iniciación, la inhibición plaquetaria se produce dentro de los 2 min, y al suspenderse el efecto antiplaquetario se normaliza en 1 hs⁷⁰. Estos efectos, la inhibición plaquetaria rápida y predecible, y una vida media de eliminación promedio de aproximadamente 3 a 6 minutos, son características farmacológicas que hacen que el cangrelor sea particularmente atractivo para su uso durante la ATC^{71,72,73} o como medicación puente para CRVM⁷⁴. Para medicamentos emergentes como cangrelor, es importante contextualizar la eficacia y seguridad en el establecimiento de terapias establecidas, como los IGP IIB-IIIa. Al momento de la redacción de esta guía no se dispone formulaciones en el país por lo que no se realiza recomendación alguna acerca de esta droga.

6.5.3 Doble Antiagregación plaquetaria (DAP) y CRVM

Cuando se evalúa sistemáticamente al año los puentes venosos en CRVM se encuentra en hasta un 25% de injertos falla de los puentes, y en pacientes que tienen múltiples injertos, hasta en un 40%. Muchos de estos fracasos del injerto son clínicamente silenciosos, sin síntomas o signos de isquemia⁷⁵. Para prevenir esta falla de injerto y mejorar los resultados en pacientes sometidos a CRVM, se recomienda terapia con aspirina después de CRVM. Para pacientes que no pueden tomar aspirina, clopidogrel se recomienda como alternativa⁷⁶. La terapia con aspirina después de CRVM mejora la permeabilidad del injerto venoso, particularmente durante el primer año postoperatorio, y reduce eventos combinados cardiovasculares mayores (MACE). En el estudio CURE⁷⁷, la reducción en los eventos isquémicos en pacientes tratados con aspirina más clopidogrel que se sometieron a CRVM fue consistente con la población del estudio en general. Se publicaron 2 metaanálisis que soportan el uso de DAP en CRVM^{78,79}. En sub-estudios de CRVM de los ensayos TRITON-TIMI 38 y PLATO donde respectivamente prasugrel y ticagrelor en combinación con aspirina, se observó que ambos inhibidores P2Y12 fueron más efectivos que el clopidogrel en la prevención de resultados fatales, con un mayor riesgo de sangrado en el primero, pero no en el último estudio^{80,81}.

En pacientes con SCASEST tratados con inhibidores de los receptores P2Y12 en los cuales se requiere CRVM (no de emergencia), se debe considerar la suspensión de tica-

grelor (al menos 3 días), de clopidogrel (al menos 5 días) y de prasugrel (al menos 7 días) previo al procedimiento⁸².

Recomendación IIa. Nivel de evidencia C. Centros A

Existen datos limitados de ensayos aleatorizados con el uso de aspirina y un inhibidor del receptor P2Y12, como clopidogrel o ticagrelor, en pacientes que han sido sometidos a CRVM⁸³. Si un paciente estaba recibiendo un inhibidor de los receptores P2Y12 antes de la cirugía, debe continuarse después de la cirugía por su indicación de base y por 12 meses. Esto puede promover permeabilidad puente venoso y se utiliza en más del 25% de pacientes^{84,85}.

En pacientes con SCASEST tratados con doble antiagregación plaquetaria (DAP) que se someten a CRVM, la terapia con inhibidores de P2Y12 debe reanudarse después de la CRVM para completar 12 meses de terapia con DAPT después del SCA 75,79.

Recomendación I. Nivel de Evidencia B. Centros A-B-C

6.5.4 Momento de la administración de los inhibidores de la P2Y12

Los argumentos a favor y en contra de un tratamiento previo con inhibidores P2Y12 en pacientes con SCASEST se han discutido extensamente y el tema sigue siendo controvertido. El inicio de la administración inhibidor P2Y12, poco después del diagnóstico de SCASEST independientemente de la estrategia adoptada es recomendado⁸⁶. Esto implica el tratamiento previo, que se define como la administración de inhibidores P2Y12 antes de la angiografía coronaria, en los pacientes programados para una conducta invasiva. Con base en los resultados ACCOAST, no se recomienda el tratamiento previo con prasugrel. En pacientes con SCASEST derivados para el tratamiento conservador, se recomienda la inhibición de P2Y12 (preferiblemente con ticagrelor)⁸⁷ en ausencia de contraindicaciones y tan pronto como se confirme el diagnóstico.

Se recomienda a pacientes con SCASEST aspirina y ticagrelor (primera elección) o clopidogrel (segunda elección) como pretratamiento.

Recomendación IIa. Nivel de Evidencia C. Centros A-B-C

6.5.5 Duración de la Doble antiagregación plaquetaria

Se recomienda el uso de DAP al menos 12 meses en ausencia de contraindicaciones o riesgo elevado de sangrado. La recomendación del uso de doble terapia antiagregante en el infarto durante 12 meses se basa en la duración promedio de los principales estudios de antiagregación en SCA, con clopidogrel (CURE), prasugrel (TRITON TIMI-38) y ticagrelor (PLATO).

Dos ensayos clínicos exploraron la utilidad de prolongar DAP más allá del primer año, ya sea en pacientes que reciben ATC con stent por cualquier causa (estudio

DAPT) o en pacientes con antecedente de infarto (estudio PEGASUS-TIMI 54).

El estudio DAPT (*The Dual Antiplatelet Therapy Study*)⁸⁸, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, incluyó 9.961 pacientes (25% con IAM) tratados con ATC con distintos stents farmacológicos. Luego de un año de doble antiagregación con clopidogrel o prasugrel, los pacientes que no tuvieron eventos isquémicos o hemorrágicos fueron aleatorizados a continuar con doble antiagregación por 18 meses más (total: 30 meses de DAP) o a aspirina más placebo. La incidencia combinada de eventos cardiovasculares se redujo un 30%, la trombosis del stent un 70%, la incidencia de infarto se redujo a la mitad, todo con significación estadística. Cabe destacar que la mitad de esos infartos no estuvieron relacionados con el stent implantado. Sin embargo, la mortalidad total se incrementó en el grupo tratado con tienopiridinas (2,0% vs 1,5%; HR 1,36, IC95%: 1,00-1,85; p=0,05), sin diferencias en la muerte de causa cardiovascular, de alrededor de 1% en cada grupo, pero con un aumento de las muertes no cardiovasculares (1,0% vs. 0,5%; HR 2,23, IC95%: 1,32-3,78; p<0,002). La mayor parte de la diferencia de muertes no cardiovasculares estuvo relacionada con cáncer (31 vs 14 muertes; p=0,02). Un análisis post hoc mostró que se habían incluido más pacientes con cáncer en el grupo tratamiento. Sin estos pacientes la diferencia de mortalidad hubiese sido estadísticamente no significativa. La incidencia de sangrado GUSTO moderado a grave fue mayor en el grupo con tienopiridinas (2,5% vs. 1,6%; p=0,001). Por otra parte, se constató un aumento de infartos y de trombosis del stent al finalizar la terapia con tienopiridinas, tanto a los 12 como a los 30 meses, más evidente en pacientes tratados con stents Taxus (paclitaxel) de primera generación. Por lo tanto, aquellos pacientes que toleran bien DAP y su riesgo trombótico es elevado podría justificar su uso por dos o más años de tratamiento. Los pacientes con stents farmacológicos de primera generación podrían tener un particular beneficio con esta terapia más prolongada.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 (*Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction*)⁸⁹, multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, controlado con placebo, doble ciego, enroló 21162 pacientes con IAM de entre 1 y 3 años de evolución y un factor de riesgo adicional (edad ≥65 años, diabetes, enfermedad multivasa, un segundo infarto previo o insuficiencia renal no terminal), aleatorizados en forma 1:1:1 a recibir ticagrelor 90 mg c/12 horas, ticagrelor 60 mg c/12 horas o placebo. Se excluyeron pacientes con hemorragias recientes, antecedentes de ACV o necesidad de anticoagulación. El seguimiento promedio fue de 33 meses; todos los pacientes recibieron aspirina en dosis bajas. El 46% eran SCASEST. Los pacientes tratados con ticagrelor mostraron una disminución del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM o ACV a los 3 años con una RRR del 16%, p<0,001, para ambas dosis vs. placebo. Se observó una disminución de infartos con ambas dosis de ticagrelor (HR 0,83; p=0,005), disminución de

TABLA 13

Variables incluidas para calcular el Score DAPT²³

Edad >75 años	-2
Edad ≥65 y ≤75 años	-1
Edad <65 años	0
Tabaquismo actual	1
DBT	1
IM en la presentación	1
ATC previa	1
Diámetro de Stent < 3 mm	1
Stent liberador de paclitaxel	1
IM previo	1
ICC o FEVI < 30%	2
ATC en puente venoso	2

ACV con 60 mg (HR 0,75; p=0,03) y una tendencia a menor mortalidad cardiovascular con 60 mg de ticagrelor (HR 0,83; p=0,07). La incidencia de hemorragia mayor TIMI fue del 2,60%, 2,30% y 1,06% con 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente (p<0,001). No hubo diferencias en la incidencia de sangrado mortal, o de sangrado intracraneal.

PEGASUS confirma que la doble antiagregación a largo plazo es efectiva en reducción de los eventos isquémicos cardiovasculares, pero la magnitud del beneficio, como era de esperar por el tipo de población tratada, es mucho menor que en el estudio PLATO.

Para evaluar el riesgo y el beneficio de la DAP existen varios scores publicados de riesgo de sangrado que surgieron de diferentes estudios. El score de riesgo DAPT (derivado del estudio DAPT), tiene la particularidad que involucra en sus análisis variables de riesgo isquémico y de sangrado y, por lo tanto, es un score de riesgo neto que nos puede resultar útil cuando debemos resolver si es seguro prolongar o no el tratamiento DUAL en pacientes tratados con el implante de un stent coronario. El análisis de los datos del estudio sugiere que, en pacientes tratados durante 1 año con tratamiento DUAL, sin sangrado significativo o eventos isquémicos, la relación riesgo/beneficio con el tratamiento dual prolongado puede ser favorable para las pacientes con un alto score DAPT (≥2) al reducir los eventos netos (isquémicos más sangrado), cuando se compara con el tratamiento no prolongado. Por el contrario, en aquellos con una puntuación DAPT baja (<2), la relación riesgo/beneficio no es favorable con la doble antiagregación prolongada (aumento de la hemorragia sin una reducción de eventos isquémicos). Los factores que pueden contribuir a un alto puntaje DAPT incluyen diabetes mellitus, tabaquismo actual, ATC previa, IM previo,

insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <30%, ATC de puente venoso aorto-coronario, y stent de <3 mm de diámetro. La edad avanzada contribuye a una puntuación DAPT baja (menos favorable)⁹⁰. *Tabla 13*.

La interrupción prematura de la terapia con clopidogrel después de un SCA se ha asociado con un aumento de la mortalidad por todas las causas y el riesgo de recurrencia del IAM. Esto fue independiente del diagnóstico de ingreso hospitalario (SCASEST o SCACEST) y los resultados siguen siendo significativos incluso después de ajustarlos por edad, sexo y tipo de stent⁹¹.

Se recomienda continuar con el DAP más allá del año en pacientes tratados por haber tenido un SCASEST con criterios de alto riesgo isquémico (diabetes, enfermedad vascular periférica y/o insuficiencia renal crónica) que toleraron DAP durante 12 meses post SCA sin complicaciones de sangrado^{91,92}.

Recomendación IIb, Nivel de evidencia A, Centros A-B-C

Se recomienda que, en pacientes con alto riesgo isquémico que toleran 1 año de DAP sin un evento de sangrado y sin alto riesgo para el mismo, el DAP puede extenderse más allá de 1 año

Recomendación IIa, Nivel de Evidencia A, Centros A-B-C

Se recomienda en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico en los que se decida prolongar más allá del año un régimen DAP; utilizar aspirina 100 mg diarios más ticagrelor 60 mg cada 12 hs o clopidogrel 75 mg una vez al día.

Recomendación IIa, Nivel de Evidencia A, Centros A-B-C

Diversos puntajes cuantitativos de riesgo han sido desarrollados^{94,95}. Estos puntajes pueden ayudar a identificar pacientes con un mayor riesgo isquémico o hemorrágico y evaluar un mejor beneficio absoluto de DAP prolongado.

Uso del score de riesgo **DAPT** y **PRECISE**⁹⁶ (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy*) sugeridos para establecer el riesgo neto (isquémico/ hemorrágico) y resolver si la prolongación del tratamiento dual está recomendada, conociendo que estos scores tienen una gran variedad de análisis estadísticos y por lo tanto, debe siempre prevalecer el mejor criterio clínico, ya que estos scores pueden tener limitaciones en la vida real⁹⁷. *Tabla 14 y Tabla 15*.

Recomendación clase IIb, Nivel de evidencia B, Centros A-B-C

La extensión de terapia DAP con Stent de primera generación más allá de 12 meses y hasta 3 años⁷⁶.

Recomendación clase IIa, Nivel de evidencia B, Centros A-B-C

TABLA 14

Parámetros clínicos y angiográficos de eventos isquémicos

CLÍNICOS
IAMCEST o IAMSEST
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal con filtrado glomerular ≤ 60 ml/min
Antecedentes de Trombosis del stent
Fumador actual
ANGIOGRÁFICOS
Múltiples stents (\geq stents implantados o \geq lesiones tratadas) o uso de plataformas biodegradables
Lesiones largas (> 60 mm de largo total de Stent)
Lesiones complejas (lesión de tronco de coronaria izquierda o DA proximal)
ATC multivaso

TABLA 15

Factores asociados con alto riesgo de sangrado

Indicación concomitante de anticoagulación oral y DAP
Edad avanzada (más de 75 años)
Fragilidad clínica
Anemia (Hb < 11 g/dl)
Insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 40 ml/min)
Bajo peso (< 60 kg)
Hospitalización por sangrado en el último año.
ACV isquémico o hemorrágico previo
Consumo regular de AINES o corticoides

6.5.6. Cambio entre diferentes regímenes de DAP. *Figura 2 - Figura 3*

La DAP está indicada en todos los pacientes con SCA independientemente de la estrategia elegida (conservadora o invasiva), y se recomienda fuertemente mantenerla por un año, si no existen contraindicaciones.

La duración más allá del año se discutió en el apartado 6.5.5

La disponibilidad de diferentes inhibidores orales de P2Y₁₂ (Clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) ha permitido a los médicos contemplar cambio de estrategias frente a escenarios clínicos específicos (SWITCH). Las tres drogas tienen una clara indicación en los SCASEST, siendo prasugrel y ticagrelor preferidas en los pacientes conducidos

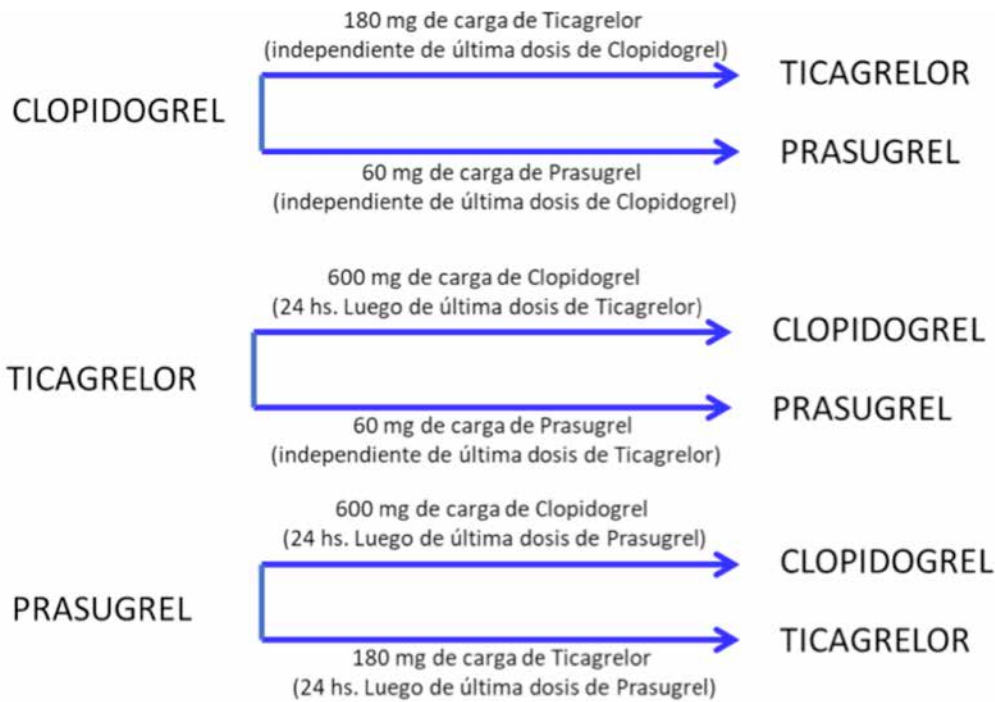


FIGURA 2. Cambio de DAP dentro de los 30 días.

En la fase aguda / temprana (≤ 30 días desde el evento inicial), el cambio debe ocurrir con la administración de una dosis de carga en la mayoría de los casos, con la excepción de pacientes que están disminuyendo la terapia debido a problemas de sangrado o hemorragia, en quienes debe considerarse una dosis de mantenimiento de clopidogrel. El momento del cambio debe ser 24 horas después de la última dosis de un medicamento dado, con la excepción de cuando aumenta a prasugrel o ticagrelor. La dosis de carga puede administrarse independientemente del momento y la dosis del régimen de clopidogrel previo. Considerar la disminución de clopidogrel con 75 mg de dosis de mantenimiento (24 horas después de la última dosis de prasugrel o ticagrelor) en pacientes con problemas de sangrado o sangrado.⁸

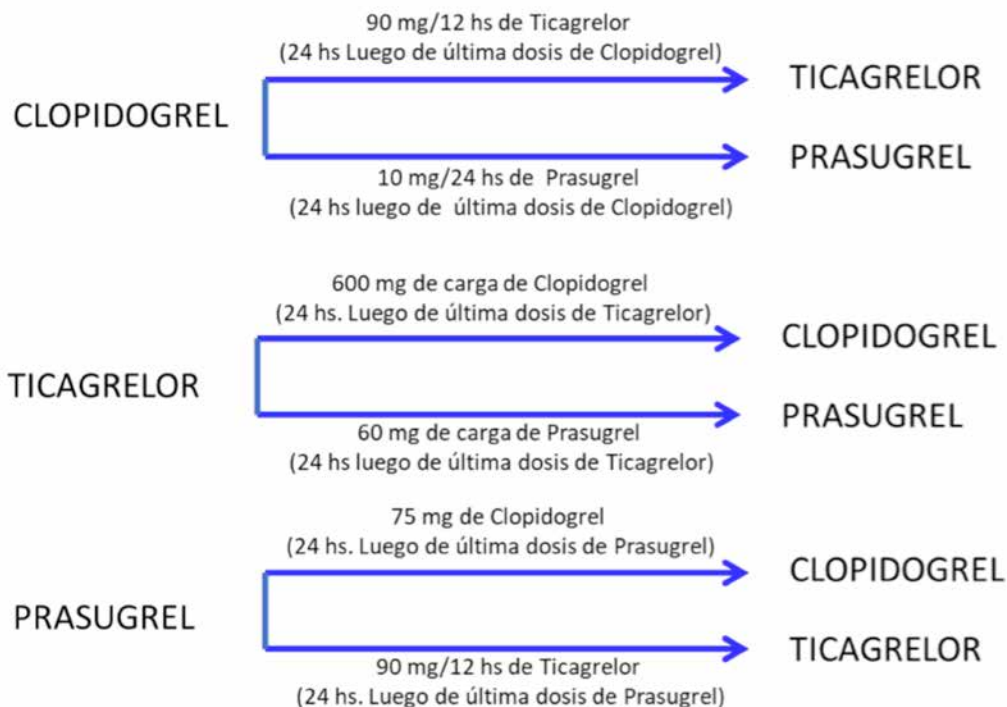


FIGURA 3. Cambio de DAP luego de los 30 días.

En la fase tardía / muy tardía (> 30 días desde el evento índice), debe ocurrir el cambio con la administración de una dosis de mantenimiento 24 horas después de la última dosis de un medicamento dado, con la excepción de pacientes que cambian de ticagrelor a terapia prasugrel, para quien se debe considerar una dosis de carga. La desescalada de ticagrelor a clopidogrel debe ocurrir con la administración de una dosis de carga 24 horas después de la última dosis de ticagrelor (pero en pacientes en quienes la disminución se produce debido a problemas de sangrado o hemorragia, se debe considerar una dosis de mantenimiento de clopidogrel).

a una revascularización percutánea por tener un mayor beneficio clínico neto; aunque clopidogrel es ampliamente utilizada todavía. Esta posibilidad de rotación entre los antiagregantes orales ha generado preocupación acerca de la seguridad, la forma y el momento en que podría realizarse.

Una variedad de factores puede contribuir a la decisión de realizar un cambio de drogas, incluido el contexto clínico, características del paciente, terapias concomitantes, modalidad y complejidad de la intervención realizada (cantidad de stents, longitud del vaso tratado, diámetro del vaso de referencia, ubicación de las lesiones), costos, problemas sociales, desarrollo de los efectos secundarios, adherencia a la medicación y preferencia del paciente/médico⁹⁸.

Hay tres modalidades de cambio de drogas antiplaquetarias, a saber: de Escalada o Ascenso, Desescalada o Descenso y de cambio, también de acuerdo con el momento en que se lleve a cabo el reemplazo esta podrá ser en la etapa aguda o precoz (dentro de los 30 días) o en la fase tardía / muy tardía.

6.5.6.1. Escalada (cambio de Clopidogrel a Prasugrel o Ticagrelor)

El tratamiento de escalada es cuando se pasa de una droga de menor a otra de mayor efecto antiplaquetario (de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor). Esto ocurre comúnmente en pacientes que presentan un SCASEST, especialmente en aquellos sometidos a ATC, y que fueron pretratados con clopidogrel en el momento presentación clínica. Esto es particularmente frecuente entre los pacientes que se transfieren de un centro B o C a un centro A. También puede darse en pacientes que vienen tomando clopidogrel y sufren un evento coronario agudo.

Varios registros han evaluado la escalada de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor, mostrando una prevalencia que varió de 5% a 50%, dependiendo en el entorno clínico y el período en que se realice (durante la estadía hospitalaria o después del alta)⁹⁹. El efecto farmacodinámico de cambiar de clopidogrel a prasugrel fue examinado en el estudio **SWAP**¹⁰⁰ (*Switching Antiplatelet*). Cuando pacientes con SCA tratados con clopidogrel 75 mg al día se cambiaron para prasugrel con una dosis de carga de 60 mg, hubo un significativo aumento en la inhibición plaquetaria a las 24 hs y 7 días. Sin embargo, cuando se inició prasugrel sin carga, la inhibición plaquetaria no aumentó a las 24 horas, logrando recién a los 7 días una inhibición plaquetaria similar como el grupo que recibe carga. El estudio **RESPOND**^{101,102} (*Response to Ticagrelor in Clopidogrel Non responders and Responders and the Effect of Switching Therapies*) fue conducido en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, con ticagrelor (180 mg de carga seguido de 90 mg cada 12hs). La agregación de plaquetas se redujo dentro de 30 minutos de administración de ticagrelor con efecto máximo en 1 a 2 horas poscarga.

Todos los estudios demostraron una mayor inhibición de las plaquetas cuando se cambia de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor, independientemente del entorno clínico. Estos efectos se logran más rápidamente después de la administración de una carga en comparación con un régimen sin carga. El grado de bloqueo del receptor P2Y12 después de la administración de prasugrel o ticagrelor es similar independientemente de la exposición previa a clopidogrel¹⁰³.

Se recomienda en pacientes con SCASEST que recibieron clopidogrel, derivados de centros B y C a centros A para ATC realizar escalada a Ticagrelor o Prasugrel (con anatomía conocida para Prasugrel) con dosis de carga.

Recomendación IIa. Nivel de Evidencia C. Centros A

6.5.6.2. Desescalada (Cambio de Prasugrel o Ticagrelor a Clopidogrel)

A pesar de la evidencia de la eficacia sostenida y seguridad de prasugrel y ticagrelor en el tratamiento a largo plazo, existe evidencia de este tipo de cambios en SCA. La desescalada intrahospitalaria (precoz) oscila entre el 5% y el 14%. Estos pacientes suelen no tener una buena cobertura de salud y/o tienen un mayor riesgo de sangrado como edad avanzada, menor peso corporal, AIT/ACV, FA, efectos colaterales (como disnea del ticagrelor) y uso de ACO¹⁰⁴. El cambio de Inhibidores de P2Y12 después del alta hospitalaria (tardío) se realiza en un 5% a 8% de los pacientes, la mayoría de los casos representan desescalada¹⁰⁵.

El registro **SCOPE**¹⁰⁶ (*Switching From Clopidogrel to New Oral Antiplatelet Agents During Percutaneous Coronary Intervention*) mostró que el descenso de inhibidores P2Y12 temprano después del evento índice en pacientes con SCA se asoció a un aumento de riesgo de eventos isquémicos recurrentes sin diferencias en sangrado. Estos hallazgos probablemente se atribuyan al aumento en reactividad plaquetaria. Recientemente, el estudio **TOPIC**¹⁰⁷ (*Timing of Optimal Platelet Inhibition After Acute Coronary Syndrome*) mostró que en pacientes libres de eventos luego del primer mes después de un SCA en una combinación de aspirina más un nuevo inhibidor P2Y12, el descenso a aspirina más clopidogrel se asoció con una reducción de complicaciones hemorrágicas, en su mayoría menores, sin diferencia en los eventos isquémicos entre grupos. En este estudio el tamaño de la muestra limita el alcance de los resultados.

En el **TROPICAL-ACS**¹⁰⁸ (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for ACS*) pacientes con SCA sometidos a ATC recibieron tratamiento estándar con prasugrel durante 12 meses o un régimen de desescalada (1 semana de prasugrel seguido por 1 semana de clopidogrel y terapia de mantenimiento guiada por función plaquetaria con clopidogrel o prasugrel desde el día 14 después del alta hospitalaria). El ensayo demostró

que una estrategia de desescalada guiada del tratamiento antiplaquetario no fue inferior al estándar tratamiento con prasugrel en 1 año en términos de beneficio clínico. La estrategia no mostró ningún aumento en eventos isquémicos, aunque hubo una reducción estadísticamente significativa en el sangrado. Un 40% de los pacientes requirió una escalada de regreso a prasugrel debido al desarrollo nuevos episodios de hiperreactividad plaquetaria después de la disminución. Hasta ahora, el estudio **TROPICAL-ACS** es el único ECR utilizando los resultados de la prueba de función plaquetaria para ajustar la terapia antiagregante plaquetaria (escalada o desescalada) para cumplir su punto final primario. Hay evaluaciones de datos limitadas acerca del impacto clínico de la escalada y la desescalada de la terapia antiplaquetaria sobre la base de los resultados de pruebas genéticas¹⁰⁹.

En general, los estudios que evalúan los efectos farmacodinámicos asociados con la desescalada han demostrado constantemente un aumento en la reactividad plaquetaria y en algunos estudios eventos hemorrágicos más bajos. Sin embargo, estos hallazgos, así como la ausencia de aumento de eventos trombóticos a pesar de un mayor desarrollo en la hiperreactividad plaquetaria, deben interpretarse con precaución porque ninguno de estos estudios fue realizado para evaluar eventos clínicos. Es importante tener en cuenta que cuando se cambia de prasugrel o ticagrelor a clopidogrel se debe hacer con carga de 600 mg¹¹⁰ seguido de una dosis diaria a partir de entonces.

Se recomienda continuar con los nuevos inhibidores de receptores P2Y12 en el contexto de SCASEST, que no presenten contraindicaciones para su uso prolongado (hemorragia, AIT/ACV, edad, peso bajo, disnea etc.)

En caso de necesidad de realizar una desescalada, por indicación clínica o económica se debe realizar carga de 600 mg y continuar con 75 mg/día.

Recomendación IIa. Nivel de evidencia C. Centros A-B-C

6.5.7 Inhibidores de la Glicoproteínas IIb/IIIa

Los IGP IIb-IIIa bloquean la agregación plaquetaria al evitar la unión del fibrinógeno a receptores glicoproteínicos IIb/IIIa entre plaquetas adyacentes¹¹¹. Un metaanálisis¹¹² de seis ECR con 29570 pacientes con SCASEST, mostró un RRR del 9% en la muerte o IAM no fatal con IGP IIb-IIIa (10,7% vs. 11,5%, $p=0,02$) agregado a HNF. El mayor beneficio se observó en pacientes sometidos a ATC [10,5% vs. 13,6%; OR 0,74 (IC95%: 0,57, 0,96), $p=0,02$]. El uso de IGP IIb-IIIa se asoció con un aumento en las complicaciones hemorrágicas mayores¹¹³.

La evidencia actual sugiere que la utilidad de los IGP IIb-IIIa se encuentra restringida a pacientes con SCASEST de alto riesgo, tratados con doble antiagregación, en los que, habiendo sido sometidos a una estrategia invasiva, presentan dentro de laboratorio de hemodinamia alta carga trombótica (gran cantidad de trombo, no

reflow, embolización distal, trombosis del catéter, etc.). Estos fármacos solo pueden ser indicados en forma asociada a la aspirina y HNF. En aquellos pacientes cuya estratificación de riesgo no corresponde a la mencionada previamente, la utilización de estos compuestos queda a criterio y juicio del operador del procedimiento, pero en general esta comisión no recomienda su utilización por alto riesgo hemorrágico. Los tres agentes disponibles actualmente son:

- **Eptifibatide:** se administra 130-180 µg/Kg. en bolo EV siguiendo luego con una infusión continua de 2 µg/Kg/min hasta un máximo de 72 hs.
- **Tirofiban:** se aplica en un régimen de 0,4 µg/Kg/min durante 30 minutos en infusión continua y luego se procede a mantener una infusión continua de 0,1 µg/Kg/min hasta un máximo de 48 hs. Estos fármacos deben asociarse siempre a HNF más aspirina.
- **Abciximab:** se administra un bolo de 0.25 mg por kg de peso, seguido de una infusión de 0,125 µg/Kg/min por minuto durante 12 horas.

Estrategia de manejo

Conducta No Invasiva: Este consenso sugiere que, si se decide aplicar una estrategia no intervencionista, no existe evidencia en el momento actual para utilizar IGP IIb-IIIa; aún en aquellos enfermos con elevación de Tn-C o que califiquen como de alto riesgo. Se desaconseja fuertemente su utilización en la fase clínica, donde no se practicará procedimiento percutáneo, debido a que en el balance riesgo beneficio, la elevada posibilidad de sangrado mayor contraindica su utilización.

Recomendación III. Nivel de evidencia A. Centros A-B-C

Conducta Invasiva: Este grupo de trabajo sugiere que, si se decide B aplicar una estrategia intervencionista, existen evidencias suficientes para utilizar los siguientes fármacos: Abciximab, Tirofiban, y Eptifibatide; siempre en aquellos enfermos que califiquen como de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, con una conducta Invasiva y terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel o ticagrelor preferentemente). Se recomienda fuertemente guiar su uso por la evidencia angiográfica de alta carga trombótica. *Tabla 16.*

Recomendación IIb. Nivel de evidencia B. centros A

6.6 Anticoagulantes (Tabla 17 y Tabla 18)

Los anticoagulantes se usan para inhibir la generación y/o actividad de trombina, reduciendo así los eventos relacionados con el trombo. Hay evidencia que la anticoagulación es efectiva para reducir los eventos isquémicos en SCASEST y que la combinación con inhibidores plaquetarios es más efectiva que cualquiera de los tratamientos solos¹¹⁴. Varios anticoagulantes, actuando en diferentes

TABLA 16.
Recomendaciones de Inhibidores de la GP IIb-IIIa

DROGA		INDICACIÓN		CENTROS		
		Nivel de recomendación	Nivel de evidencia			
Inhibidores de GP IIb-IIIa	Estrategia Invasiva ^{a,b}	IIb	B	A		
	Estrategia no Invasiva	III	A	A	B	C

a) Se recomienda fuertemente su uso guiado por la evidencia angiográfica y clínica de alta carga trombótica (Tn-C elevada, gran cantidad de trombo, no reflow, embolización distal, trombosis asociada a catéter)

b) Siempre en el contexto de terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel o ticagrelor preferentemente).

TABLA 17.
Mecanismo de Acción de los Anticoagulantes

	ANTICOAGULANTES			
	Inhibidores indirectos de la coagulación (requieren antitrombina)		Inhibidores directos de la coagulación	
	Inhibidor indirecto Factor Xa	Inhibidor indirecto trombina	Inhibidor directo Factor Xa	Inhibidor directo trombina
Vía endovenosa		HNF ^a	Otamixabán	Bivalirudina
Vía subcutánea	HBPM ^b Fondaparinux	HBPM		
Vía oral			Apixaban Rivaroxaban	Dabigatrán

a) Heparina no fraccionada.

b) Heparinas de bajo peso molecular.

TABLA 18.
Anticoagulantes

DROGA	DOSIS	INDICACIÓN		CENTROS		
		Nivel de recomendación	Nivel de evidencia			
Heparina no Fraccionada	- Bolo: 60/70 U/Kg - Infusión: 12-15 UI/Kg/h Titular para mantener un KPTT 1,5 a 2,5 veces del control.	I	A	A	B	
Enoxaparina	- 1 mg/Kg/dosis cada 12 hs subcutánea por un período de 72 Hs a 8 días máximo - Cl. Creat. < 30 ml/min: 1 mg/Kg cada 24 hs sc - Para pacientes de alto, riesgo se puede considerar un bolo ev adicional de 30 mg.	I	A	A	B	C
Fondaparinux ^a	2,5 mg/día por la duración de la hospitalización o hasta ATC	I	B	A	B	C
Bivalirudina	Dosis carga: 0,1 mg/Kg ev Infusión: 0,25 mg/Kg/h	I	B	A		
Fibrinolíticos	--	III	A	A	B	C

niveles de la cascada de coagulación, han sido aprobados para esta indicación. La anticoagulación debe ser seleccionada de acuerdo con el riesgo isquémico y hemorrágico, eficacia, y perfil de seguridad de agente elegido.

Se recomienda el uso de anticoagulantes durante la internación en todo paciente con SCASEST tratados con terapia antiagregante dual.

Recomendación I. Nivel de Evidencia A. Centros: A-B-C

6.6.1. Anticoagulantes Antitrombóticos Indirectos

El efecto beneficioso del uso intravenoso de la HNF ha sido documentado en varios estudios menores. Recientemente ECR importantes han demostrado que el uso heparinas de bajo peso molecular (HBPM), además de simplificar el manejo al no necesitar un control continuo de laboratorio, es más eficaz en la disminución de puntos duros.

Este consenso señala el uso de antitrombóticos indirectos con las recomendaciones que se detallan a continuación.

6.6.1.1 Heparina No Fraccionada

Se recomienda dosis ajustada al peso, en un bolo inicial de 60-70 UI/Kg con un máximo de 5000 UI, seguido de una infusión inicial de 12-15 UI/Kg/h, hasta un máximo de 1000 UI/h. La ventana terapéutica es estrecha, por lo que se requieren controles frecuentes de KPTT, con un objetivo óptimo de 50-75 segundos, correspondiente a 1,5-2,5 veces el límite superior de lo normal. Se sugiere un monitoreo adecuado con KPTT determinando el mismo a las 6 hs del inicio y como mínimo una determinación diaria. En caso de no encontrarse en rango óptimo repetir cada 6 a 12 hs. La utilización debe ser por un periodo no menor a 48-72 horas en ausencia de una ATC. (luego de la cual debe ser inmediatamente suspendida). Ante cambios clínicos del paciente (Angina recurrente o refractaria, sangrado o Inestabilidad hemodinámica) solicitar nuevo KPTT cada 6 hs salvo 2 mediciones en rango adecuado. Solicitar como mínimo un recuento plaquetario bajo terapéutica con HNF. En aquellas circunstancias en la cual un enfermo se encuentre dentro del laboratorio de hemodinamia se recomienda que el método de laboratorio ideal para monitorear el uso de HNF intra-procedimiento es el tiempo de coagulación activado (TCA). Ante la no disponibilidad de este método, el KPTT es una alternativa válida.

Recomendación I, nivel de Evidencia A; Centros A-B

En caso de sangrado mayor, deberá suspenderse la misma y administrar sulfato de protamina en dosis de 1 mg por cada 100 UI aplicada de HNF.

6.6.1.2 Heparinas de Bajo Peso Molecular

La evidencia indica que las HBPM son al menos equivalentes a la HNF. Con la administración de 1 mg/Kg/dosis de Enoxaparina; de 120 UI de Deltaparina (ambas aplicadas cada 12 hs subcutánea), se obtienen resultados similares e incluso superiores a los de la HNF.

Recomendación I. Nivel de Evidencia A. Centros A-B-C

El agente más utilizado en SCASEST es enoxaparina, 1 mg/kg administrada por vía subcutánea dos veces al día. En pacientes pretratados con enoxaparina, no se recomienda enoxaparina adicional durante la ATC siempre y cuando la última inyección subcutánea fue administrada 8 hs antes de la ATC; mientras que un bolo adicional de 0,3 mg/kg ev se recomienda si la última dosis de enoxaparina se administró ≥ 8 hs antes del procedimiento¹¹⁵. El cambio a otro anticoagulante durante la intervención es fuertemente desaconsejado. Enoxaparina en particular, ha demostrado una reducción global de la tasa de eventos combinados sobre la HNF¹¹⁶. Las HBPM no deberán utilizarse como máximo 8 días o hasta la ATC. No requieren monitoreo salvo insuficiencia renal (Clearance de Creatinina < 30 ml/

min). En caso de insuficiencia renal se sugiere una dosis reducida de 1mg/Kg dosis cada 24 hs.

Recomendación I, nivel de Evidencia A; Centros A-B-C

Se sugiere fuertemente el uso de estos antitrombóticos en aquellos pacientes que presenten desviaciones del segmento ST como infradesnivel documentado o supradesnivel transitorio y resuelto, sin suponer esto último un IAMCEST en curso. En comparación con HNF, enoxaparina reduce significativamente las probabilidades de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente.

Recomendación I, nivel de evidencia A Centros A-B-C

6.6.1.3 Fondaparinux

Fondaparinux es un pentasacárido sintético, inhibidor indirecto del Factor X activado, con una capacidad de unión altamente específica con la antitrombina. Su biodisponibilidad es del 100% tras la administración subcutánea y tiene una vida media más larga que la HNF o HBPM. No hay ningún antídoto actualmente disponible. Sus efectos no se revierten con protamina, pero puede ser eficaz para tal objetivo el factor VIIa recombinante. Tiene un efecto mínimo sobre las pruebas estándar para monitorizar la terapia antitrombótica y tiene una incidencia del 2,9% de trombocitopenia con la dosis de 2,5mg/día. La dosis estándar para los pacientes con SCASEST es 2,5 mg/día por vía subcutánea. Con esta dosis, entre 64 al 77% es excretado por orina sin modificarse durante hasta 72 hs. La eliminación total se reduce en un 25% en la insuficiencia renal crónica leve con un clearance de creatinina entre 50-80 mL/min, del 40% cuando es de 30-50 ml/min y del 55% cuando es menor a 30 mL/min. La eliminación renal también disminuye en mayores de 75 años en un 25% y en un 30% cuando pesan menos del 50 Kg. Este fármaco fue investigado en el ensayo OASIS 5¹¹⁷ (*Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes*), con pacientes con SCASEST (edad media 66 años) que fueron asignados al azar a fondaparinux (n=10057; 2,5 mg sc, con una media de tratamiento duración de 5,4 días) o enoxaparina (n=10021; 1 mg/kg dos veces al día, sc.; media del tratamiento duración de 5,2 días). La aspirina (97%) y clopidogrel (67%) se administraron en dos brazos del ensayo. Los resultados primarios incluyeron sangrado mayor a los 9 días o la muerte, IM o isquemia refractaria a los 9 días y los resultados secundarios fueron evaluados a los 30 días. En comparación con enoxaparina, fondaparinux mostró de manera significativa: reducción del riesgo de sangrado mayor (el resultado primario de seguridad) a los nueve días (2,2% con fondaparinux vs, 4,1% con enoxaparina, HR 0,52 [IC95%: 0,44 a 0,61], p<0,001) y a los 30 días (3,1% con fondaparinux vs 5,0% con enoxaparina: HR 0,62 [IC95%: 0,54 a 0,72], p<0,001). Además, se pudo observar una reducción en el riesgo combinado de muerte, IAM, isquemia refractaria o hemorragia mayor a los nueve días (7,3% fondaparinux vs. 9,0% con enoxaparina HR 0,81 [IC95%: 0,73 a 0,89], p <0,001) y a los 30 días (10,2%

fondaparinux vs 12,4% enoxaparina: HR 0,82 [IC95%: 0,75 a 0,89], $p < 0,001$); agregado a una reducción del riesgo de muerte a los 30 días (2,9% fondaparinux vs 3,5% enoxaparina, HR 0,83 [IC95%: 0,71 a 0,97], $p=0,02$). Dado que Fondaparinux mostró en los estudios **OASIS 6**¹¹⁸ (Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction) un incremento significativo de trombosis asociada de catéter en los pacientes que son sometidos coronariografía y eventual ATC, se lo debe asociar durante el procedimiento invasivo con una droga anticoagulante con efecto anti IIa como HNF o bivalirudina. Al momento de la redacción de esta guía no se dispone formulaciones en el país para su utilización.

Uso de fondaparinux en SCASEST 2,5 mg cada 24 hs sc.
Recomendación I, evidencia B; Centros A-B-C

6.6.2 Anticoagulantes antitrombóticos directos

6.6.2.1 Bivalirudina

Es un inhibidor directo de la trombina soluble y unida al coágulo. Tiene un rápido inicio de acción y tiene una vida media de 25 minutos, por lo que se administra por vía intravenosa. Se degrada principalmente por la escisión proteolítica, y un componente significativo se elimina también por excreción renal. Los ensayos que compararon la Bivalirudina con HNF más IGP IIb-IIIa sugieren que la Bivalirudina puede ofrecer una protección anti isquémica equivalente con sangrado reducido.

El ensayo **ACUITY**¹²⁰ (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*), $n=13819$, estudió pacientes con SCASEST de "moderado-alto riesgo". Los autores concluyeron que pacientes sometidos a angiografía precoz, el uso de Bivalirudina sola (pero con el rescate de IGP IIb-IIIa sí está angiográficamente indicado) se asoció con tasas de eventos que fueron similares a las de los pacientes que recibieron HNF más IGP IIb-IIIa; pero con la ventaja de una tasa de sangrados significativamente menor.

En la práctica actual, se utiliza como anticoagulante durante el intervencionismo, como alternativa a la combinación de HNF más IGP IIb-IIIa, siendo iniciado en el momento de la ATC. También está aprobado para su uso en pacientes con SCASEST con intervención invasiva urgente o temprana (angiografía coronaria con ATC/CRVM/tratamiento médico como se indica). Se inicia antes de la angiografía en combinación con aspirina y clopidogrel y se continúa luego de la ATC en los que se someten a este procedimiento.

Cuando se inicia la ATC, la dosis recomendada de bivalirudina es un bolo inicial de 0,75 mg y una infusión de 1,75 mg/kg/h durante la misma. Luego de finalizado el procedimiento, continuar con 0,25 mg/kg/h. Opcionalmente se puede continuar si es clínicamente apropiado. Cuando se inicia antes de la angiografía, se recomienda

un bolo de 0,1 mg/kg e infusión de 0,25 mg/kg/h. Si se continúa con una ATC administrar un bolo adicional de 0,5 mg/kg y luego proseguir con una infusión de 1,75 mg/kg/h durante la misma. Después del procedimiento, proseguir con una infusión de 0,25 mg/kg/h puede ser una opción por seguir, pero en general no es necesario.

Para los pacientes que son manejados médicamente o van a cirugía coronaria después de la angiografía, la infusión también puede ser continuada opcionalmente. Sin embargo, los resultados obtenidos con la bivalirudina de disminución de eventos isquémicos dependen de la antiagregación plaquetaria basal que tiene el paciente.

En el estudio **ACUITY**, cuando bivalirudina no se utiliza con una tienopiridina (generalmente clopidogrel) puede aumentar el riesgo de eventos isquémicos.

El estudio **ISAR-REACT 3**¹²¹ (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment 3*), único estudio que compara bivalirudina y la HNF sola (140 UI/kg), se realizó en 4570 pacientes con enfermedad coronaria estable y AI, sometidos a Intervención Coronaria Percutánea. El estudio encontró comparables tasas de muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente a los 30 días [5,9% en el brazo de bivalirudina vs 5,0% en el brazo de HNF; OR 1,16 (IC95%: 0,91; 1,49), $p=0,23$], pero una reducción en los episodios hemorrágicos [3,1% vs. 4,6%; OR 0,66 (IC95%: 0,49 a 0,90), $p=0,008$].

Este grupo sugiere su utilización en pacientes con SCASEST que están pretratados con clopidogrel y que serán sometidos a una angiografía temprana (<24 horas desde el ingreso) y como alternativa a contraindicaciones de HNF.

Nivel de Recomendación: I, Nivel de Evidencias B; Centros A

6.6.2.2 Antitrombóticos Directos por vía oral

El uso de ACO en la fase subaguda de un SCASEST fue estudiado en décadas pasadas con warfarina¹²² y acenocumarol. La evidencia recogida de aquella experiencia muestra que, ACO disminuían eventos isquémicos, lo hacían a expensas de una tasa inaceptable de sangrados mayores. En los últimos años, con el advenimiento de la nueva generación de anticoagulantes; se ha estudiado su aplicación en el contexto del SCASEST.

El estudio fase II **RE-DEEM**¹²² (*Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial n=1861*) comparó el efecto de diferentes dosis de dabigatran contra placebo en pacientes con IAMCEST (60%) y IAMSEST (40%) de moderado/alto riesgo. El 99,2% de los pacientes recibieron DAP, mayormente clopidogrel. El punto final primario fue la aparición de sangrado mayor. Los resultados mostraron que dabigatran se asocia de manera dosis-dependiente con una mayor probabilidad de tener sangrado mayor, sin haber tenido impacto relevante en la aparición de eventos isquémicos (punto final secundario).

Actualmente dabigatran no tiene rol en el tratamiento de los SCASEST.

El estudio **APRAISE-2**¹²⁴ (*Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome, n=7392*) comparó apixaban contra placebo en pacientes con diagnóstico reciente de SCACEST-SCASEST de riesgo moderado/alto. Este estudio debió ser detenido precozmente dada la falta de eficacia significativa para disminuir eventos isquémicos, pero por sobre todo por el exceso de sangrado mayor (que incluyó sangrados fatales e intracraneales) en el grupo apixaban. Actualmente apixaban no tiene rol en el tratamiento de SCASEST.

El estudio **ATLAS 2-TIMI 51**¹²⁵ (*Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome, n=15526*) comparó dosis bajas de rivaroxaban (2,5 mg o 5 mg cada doce horas) contra placebo, en pacientes con SCA (49,6% de SCASEST) bajo tratamiento con DAP (clopidogrel principalmente); por un período promedio de 13,3 meses. El punto final combinado primario de eficacia fue muerte-CV/IAM/ACV; siendo el punto final combinado secundario de eficacia la aparición de muerte/IAM/ACV. Otro punto final secundario fue la aparición de trombosis del stent. El punto final secundario de seguridad fue la aparición de sangrado mayor TIMI (no relacionado a cirugía de revascularización). Los pacientes fueron randomizados hasta 7 días del evento índice y la revascularización ya había sido realizada.

Los resultados mostraron que rivaroxaban disminuyó el punto final primario en comparación con placebo, con tasa de 8,9% y 10,7%, respectivamente (HR, 0,84; IC95%, 0,74 a 0,96; p=0,008). Además fue capaz de disminuir el punto final secundario con tasas de 9,2% y 11,0%, (HR, 0,84; IC95%, 0,74 a 0,95; p=0,006); siendo también eficaz en la disminución de trombosis del Stent (definitiva, probable o posible) con una tasa del 2,3% y 2,9%, respectivamente (HR, 0,69; IC95%, 0,51 a 0,93; p=0,02). Todos los subgrupos se vieron beneficiados a excepción de los pacientes con antecedente de ACV o AIT previo. Si bien ambas dosis fueron eficaces en la disminución del punto final, la dosis de 2,5 mg pudo disminuir significativamente la muerte cardiovascular o de muerte de cualquier causa (2,9% vs. 4,5%; HR, 0,68; IC95%, 0,53 a 0,87; p=0,002). Rivaroxaban aumentó significativamente el sangrado mayor TIMI no relacionado a CRVM, en comparación con el placebo; con tasas de 2,1% y 0,6%, respectivamente (HR, 3,96; IC95%, 2,46 a 6,38; p<0,001); siendo este riesgo aún mayor con la dosis de 5 mg. También fue significativamente mayor con rivaroxaban la tasa de sangrado menor y la tasa de sangrado intracraneal. El sangrado fatal fue igual en ambos grupos.

Los resultados de este estudio motivaron la aprobación por parte de algunas agencias de rivaroxaban para la prevención secundaria de eventos luego de un SCA.

En opinión de este grupo de trabajo se podría indicar rivaroxaban 2,5 mg cada 12 hs; en aquellos pacientes de alto riesgo isquémico (SCA recurrente, múltiples stents,

revascularización incompleta), bajo tratamiento con DAP (clopidogrel), y que presenten bajo riesgo de sangrado (edad < 65 años, peso ≥60 Kg, clearance de creatinina ≥50 ml/min y sin antecedentes de ACV/AIT). Otro grupo que podría beneficiarse de este fármaco podrían ser aquellos pacientes que aún bajo tratamiento con DAP sufren SCA mediado por una trombosis del stent. Su uso se recomienda a partir del 7° día post SCA y una vez suspendida toda otra anticoagulación parenteral.

Nivel de Recomendación Iib. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

6.6.2.3 Fibrinolíticos

No han demostrado beneficio clínico en el manejo de los SCASST. Incluso existe fuerte evidencia de que estos fármacos pueden incrementar la mortalidad un 14%^{126,127}.

Nivel de Recomendación III. Nivel de Evidencia A. Centros: A-B-C

6.6.2.4 Anticoagulación Oral prolongada en pacientes con DAP

Anticoagulación parenteral y DAP con aspirina y un inhibidor P2Y12 se recomienda como tratamiento de primera línea en la fase inicial de SCASEST. La anticoagulación está principalmente limitada a la fase aguda, mientras que se recomienda para DAP 12 meses con o sin implantación de stent.

Un número importante de pacientes (6-8%) que van a intervención coronaria tienen indicación para la anticoagulación a largo plazo debido a varias patologías, tales como la FA con riesgo embólico intermedio/alto, válvulas cardíacas mecánicas o enfermedad tromboembólica. En la fase peri-procedimiento, debe considerarse realizar angiografía coronaria bajo los efectos de la anticoagulación oral, ya que la interrupción de esta y la transición puente con anticoagulantes parenterales puede conducir a un aumento tanto en los episodios tromboembólicos como de las hemorragias¹²⁸. En pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) y un RIN menor a 2,5 no es necesario realizar puente con anticoagulación parenteral¹²⁹.

La seguridad de realizar ATC bajo el efecto de los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) sin adicionar heparina se desconoce. Realizar una ATC (programada o no) bajo NOAC es diferente que bajo AVK por muchas razones: la última dosis y la adherencia deben ser cuidadosamente analizados. La interrupción temporal de los NOAC de acción corta permite el inicio de terapia antiplaquetaria y anticoagulación de uso estándar en el SCASEST. En SCASEST estables se suspende el NOAC y se espera la disminución de su efecto (12 hs después de la última toma; se puede iniciar fondaparinux o enoxaparina). El uso de los IGP Iib-IIIa deben evitarse en este ajuste. La HNF o la bivalirudina solo se recomiendan en situaciones de rescate, a la espera de una intervención¹²⁵. Para reducir el riesgo de sangrado en el sitio de acceso,

un acceso por vía radial sería la elección¹³⁰. En pacientes estabilizados (es decir, sin isquemia recurrente o necesidad de otros tratamientos invasivos), la anticoagulación se puede reiniciar tan pronto como la anticoagulación parenteral se ha detenido.

En el largo plazo la terapia dual (es decir, ácido acetilsalicílico o clopidogrel más un AVK-DT-) o triple terapia (DAP más AVK-TT), se asocia con un aumento de tres a cuatro veces de complicaciones hemorrágicas mayores independientemente de las combinaciones de ACO y antiagregación. Si la terapia con AVK debe ser administrada en combinación con clopidogrel y/o dosis baja de aspirina, está justificado un RIN con valores en el rango de 2,0-2,5 y controles estrictos para evaluar sangrados. El estudio **WOEST**¹³¹ (*Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial*), fue diseñado para evaluar el punto final de seguridad al año, randomizando a 573 pacientes a una rama con DT antitrombótica (clopidogrel + warfarina) vs una rama con TT (AAS + clopidogrel + warfarina). Al año todos los sangrados definidos por criterio TIMI ocurrieron en el 19,5% en el grupo DT vs el 44,9% en el grupo TT, [HR 0,36 (IC95%: 0,26 a 0,50); p<0,001]. El punto final secundario de muerte, IM o ACV, trombosis del stent y necesidad de revascularización del vaso tratado, ocurrió también en menor proporción en el grupo DT con respecto al grupo TT, siendo de 11,3% vs 17,7% respectivamente (p=0,025).

La combinación inicial de agentes antiplaquetarios y NOAC, así como la duración posterior del tratamiento con aspirina, o el tratamiento con inhibidor de P2Y12 necesita ser individualizado y basado en una evaluación cuidadosa de isquemia frente al riesgo de hemorragia.

En el estudio **PIONEER AF-PCI**¹³² (*Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI*) pacientes con FA y ATC fueron randomizados a tres ramas 1:1:1. Una de estas ramas indicaba rivaroxaban 15 mg + inhibidor P2Y12 por 12 meses; la segunda rama rivaroxaban 2,5 mg cada 12 hs + DAP por 1-6-12 meses y la tercera rama AVK + DAP 1-6-12 meses. Los resultados mostraron que las ramas de rivaroxaban (ambas) presentaron un perfil de seguridad (menor sangrado mayor) que la rama de AVK + DAP.

En el estudio **REDUAL-PCI**¹³³ (*Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation*), pacientes con FA y ATC fueron randomizados a: AVK + DAP por 1-3 meses, o dabigatran 110 o 150 mg cada 12 hs + inhibidor de P2Y12 (si aspirina). Nuevamente el uso de dabigatran + inhibidor de P2Y12 se asoció a una menor tasa de sangrados mayores. A partir de esta nueva evidencia, queda claro que la TT debe mantenerse el menor tiempo posible. Una alternativa es optar por la DT con solo un NOAC y un inhibidor P2Y12 dentro de 1-7 días después la fase aguda. Transcurridos 12 meses desde la ATC, se puede considerar suspender la antiagregación

plaquetaria y continuar solamente con ACO en pacientes con alto riesgo de sangrado. Se sugiere evaluar cuidadosamente el riesgo tromboembólico y el de sangrado con los **scores CHA2DS2-VASC** y **HAS-BLED** respectivamente al considerar la triple terapia.

Es importante destacar que el **HAS-BLED** resalta la atención sobre factores de riesgo de sangrado reversible que debe tomar en cuenta el médico responsable durante el seguimiento. El riesgo no es estático y, en particular para el sangrado, muchos factores de riesgo pueden ser modificados. Por lo tanto, un alto riesgo de sangrado (por ejemplo, un HAS-BLED ≥ 3) no es una razón para no usar ACO; y si en cambio, tener un seguimiento más cuidadoso.

Más recientemente, el nuevo **score ABC**¹³⁴ basado en biomarcadores (edad, biomarcadores, GDF-15, Tn-c-As, y hemoglobina), y la historia clínica (sangrado previo) para riesgo de sangrado se ha generado y validado en una amplia población de FA tratada con AVK y NOAC, demostrando una capacidad de predicción superior en comparación con HAS-BLED. Sin embargo, y en concordancia con otras puntuaciones de riesgo de sangrado, ninguno de los modelos desarrollados para pacientes con NOAC ha sido validado en ECR. Por lo tanto, su valor en la práctica clínica no está probado.

En los pacientes con alto riesgo de sangrado, la TT se debería realizar el tiempo más corto posible, con un RIN entre 2-2,5, empleando únicamente clopidogrel, y realizando protección gástrica con inhibidores de bomba de protones.

En pacientes con IAM tratados con ATC y antecedente de FA no valvular (permanente, paroxística o persistente) que requieran anticoagulación, la recomendación es que se puede llevar a cabo con antagonistas de la vitamina K o con los anticoagulantes orales directos⁸⁹. Se puede considerar la TT con AAS, clopidogrel y anticoagulación oral entre 1 mes y 6 meses en aquellos con alto riesgo isquémico (por ej. síndrome coronario agudo) y bajo riesgo hemorrágico.

Recomendación clase IIa. Nivel de Evidencia B. Centros A-B-C

Se puede indicar DT con clopidogrel y anticoagulación oral en lugar de TT en los pacientes con riesgo de sangrado mayor al riesgo isquémico.

Recomendación clase IIa. Nivel de Evidencia A. centros A-B-C

Luego de los 12 meses, se debe considerar la suspensión de la terapia antiplaquetaria y continuar solo con anticoagulación oral.

Recomendación clase IIa. Nivel de Evidencia B. centros A-B-C

Se sugiere utilizar Rivaroxabán (15 mg/día) o Dabigatran (150 mg cada 12 hs) en combinación con clopidogrel

hasta los 12 meses y luego continuar con la dosis recomendada para pacientes con FA no valvular.

Recomendación clase IIa. Nivel de Evidencia B. centros A-B-C

No se recomienda incorporar ticagrelor o prasugrel en la triple terapia.

Recomendación clase III. Nivel de Evidencia C. centros A-B-C

En cuanto al riesgo de sangrado relacionado con el uso de NOAC se debe tener en cuenta ante la aparición de este:

- Riesgo tromboembólico de base (patología que motiva la anticoagulación).
- Que NOAC se indicó, dosis, propiedades farmacocinéticas y hora de la última dosis.

Ante la necesidad de un procedimiento quirúrgico de emergencia se sugiere en primer lugar suspender inmediatamente el tratamiento anticoagulante. Si el momento de la última toma fue reciente se aconseja administrar carbón activado para limitar la absorción del NOAC. El procedimiento se debe realizar con la mayor rapidez y precisión posible y disponer de fluidos y hemoderivados de respaldo.

Ante la aparición de sangrado, si el mismo es leve, se recomienda suspender inmediatamente el NOAC, identificar la causa del sangrado y si con medidas de hemostasia leve el mismo cede se puede reiniciar la siguiente toma de manera habitual¹³⁵. En aquellos casos en que el sangrado fuera amenazante para la vida o en casos de sangrado intracraneal, a las medidas anteriormente descritas, se le deben añadir la posibilidad de administrar concentrado de complejo protrombínico (25 a 50 UI/Kg).

El tratamiento con terapia de hemodiálisis puede ser también una alternativa en el caso de dabigatran, ya que un porcentaje importante de la medicación puede ser eliminada mediante este método luego de 4 hs de tratamiento. También en el caso de dabigatran existe la posibilidad de usar el antídoto específico **Idarucizumab** (5 gr en 2 infusiones de 2,5 gr cada una separada por 15 min o 5 gr como dos inyecciones en bolo consecutivas)¹³⁶.

Para elegir el momento de reinicio de los NOAC deberá tenerse en cuenta el riesgo de sangrado y el riesgo tromboembólico. En caso de hemostasia total y sangrados leves puede ser reiniciado inmediatamente luego de 6-12 horas. En aquellos casos de alto riesgo de sangrado y bajo riesgo embólico se podrá esperar 48 a 72 hs; quedando a consideración el uso o no de HBPM durante este período.

En pacientes que tomando NOAC sufren de un SCASEST se recomienda realizar la coronariografía una vez finalizado el efecto del fármaco administrado. La anticoagulación peri-procedimiento debe ser elegida de acuerdo con las pautas habituales. En todos los casos se deberá intentar un acceso radial¹³⁷.

6.7 Inhibidores de la enzima de conversión (IECA) - Bloqueantes del Sistema renina-angiotensina-aldosterona (BRA)

Los IECA son beneficiosos para reducir el remodelado ventricular y mejorar la supervivencia de los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida¹³⁸ (con o sin insuficiencia cardíaca clínica) después de un IAM. Por lo tanto, su uso inicial en el contexto de los SCA estuvo limitado a los pacientes con función sistólica ventricular izquierda deprimida. Posteriormente, varios estudios clínicos indicaron que los IECA tenían efecto anti-aterogénico en pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis o enfermedad aterosclerótica establecida, independientemente de la función ventricular izquierda y más allá de su efecto en la PA¹³⁹. La prescripción de IECA debe aplicarse de acuerdo con las dosis de eficacia probada. La aplicabilidad de estos hallazgos, aunque se ha documentado en el contexto de la enfermedad arterial coronaria, se ha extendido a todos los pacientes con SCASEST. Con deterioro de la función sistólica ventricular izquierda, el uso de un IECA por vía oral debe iniciarse en el primer día después del ingreso, en ausencia de contraindicaciones. El tratamiento debe iniciarse durante la hospitalización.

Los IECA están indicados para el tratamiento a largo plazo de todos los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <40% y en pacientes con diabetes, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica, a menos que estén contraindicados.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A-B-C

Los IECA deben considerarse en todos los demás pacientes para prevenir la recurrencia de episodios isquémicos.

Recomendación IIa. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

Se ha documentado claramente que los BRA pueden utilizarse en pacientes con IM con función sistólica ventricular izquierda reducida¹⁴⁰ y se recomiendan como alternativa a los IECA. A diferencia de éstos últimos, no hay datos firmes sobre su uso como agente anti-aterogénico. En los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida, el tratamiento con BRA debe iniciarse el primer día después del ingreso, en ausencia de contraindicaciones.

Se debe considerar el tratamiento con BRA en pacientes que no toleran los IECA y que tengan insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio con una fracción de eyección ventricular izquierda <40%.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

6.8 Antagonistas del receptor de aldosterona

La espironolactona ha demostrado ser beneficiosa para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica izquierda e insuficiencia cardíaca severa crónica (clases III y IV de la NYHA)¹⁴¹. La eplerenona se ha evaluado en un estudio clínico aleatorizado y controlado por placebo de pacientes que habían sufrido un IM (con o sin elevación del segmento ST) y disfunción sistólica ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes mellitus^{142,143}. Los antagonistas del receptor de aldosterona no deben usarse en caso de insuficiencia renal severa (creatinina sérica >2,5 mg/dL [221mol/L] en varones y >2 mg/dL [177mol/L] en mujeres), hiperpotasemia o imposibilidad de realizar exámenes seriados para monitorizar la concentración de potasio.

El bloqueo del receptor de la aldosterona debe considerarse en pacientes con IM tratados con IECA y BB, con FEVI <40% y con diabetes o insuficiencia cardíaca como comorbilidades, siempre en ausencia de disfunción renal significativa o hiperpotasemia.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

7. ESTRATEGIAS DE MANEJO

La estratificación del riesgo debe realizarse lo antes posible para identificar aquellos individuos de alto riesgo y acortar los tiempos para una estrategia invasiva precoz; así como también seleccionar a los que se beneficiarán solo de un tratamiento farmacológico. Sin embargo, los pacientes con SCASEST representan una población heterogénea en términos de riesgo y pronóstico; además de ser dinámica en su presentación y evolución. Números ECR y metaanálisis evaluaron los efectos de una estrategia de rutina invasiva vs una conservadora o selectivamente invasiva; tanto en el corto como en el largo plazo. El beneficio de revascularización es difícil de comparar y tiende a ser subestimado en estos ensayos debido a diferentes proporciones de entrecruzamiento entre las ramas conservadora a la invasiva (varían desde el 28% hasta un máximo de 58%). Otra dificultad a la hora de evaluar las diferentes estrategias tiene que ver con la magnitud de uso de IGP IIB-IIIa, tipo de DAP utilizada, tipos de stents, generación de stents con droga, vía de acceso para la coronariografía, experiencias y resultados del centro. Evaluado el impacto a dos años, la estrategia invasiva de rutina reduce la tasa de muerte e IAM combinada, con una tendencia significativa a reducir el número de muertes e IAM individualmente, en comparación con la estrategia selectivamente invasiva¹⁴⁴. Evaluado el impacto a 5 años, la estrategia invasiva de rutina reduce las tasas de muerte e IAM combinada, con una tendencia no significativa a reducir el número de muertes y si el

IAM individualmente, en comparación con la estrategia selectivamente invasiva. También se observó que el beneficio es mayor cuanto mayor es el riesgo del paciente¹⁴⁵, tomado como aquellos pacientes con biomarcadores positivos¹⁴⁶, mayor riesgo isquémico en la estratificación¹³⁵, no demostrándose beneficios de una estrategia invasiva sistemática en pacientes de riesgo bajo.

7.1. Estrategia invasiva guiada por Isquemia o selectivamente invasiva.

Se define que la estrategia invasiva guiada por isquemia (o selectivamente invasiva) es aquella que, salvando las situaciones que se detallan más abajo, intentará utilizar una estrategia farmacológica agresiva con el propósito de estabilizar el cuadro clínico. Una vez conseguido esto, se propone realizar una prueba evocadora de isquemia durante la estadía hospitalaria (luego de al menos 72 hs de terapéutica combinada antitrombótica y anti isquémica) y de acuerdo con el resultado; indicar o no una coronariografía¹⁴⁷. Se recomienda una estratificación de riesgo minuciosa debido a la población heterogénea en términos de riesgo y pronóstico. La misma es aplicable a pacientes que han sido calificados de bajo riesgo de acuerdo con las estratificaciones de riesgo propuestas. Se recomienda que la prueba evocadora de isquemia provea alta sensibilidad, alta especificidad y sobre todo un significativo valor predictivo negativo^{148,149}.

Recomendación I. Nivel de Evidencia A. Centros A-B-C

7.2 Estrategia Invasiva (Tabla 19 y Figura 4).

Se define como estrategia invasiva (o estrategia invasiva sistemática) cuando se indica coronariografía diagnóstica a todo paciente de muy alto, alto y moderado riesgo e indicar la revascularización de acuerdo con la anatomía coronaria sin necesidad de realizar una prueba de evocación de isquemia durante la fase hospitalaria. La precocidad con que se realice la coronariografía dependerá del grado del riesgo y grado de severidad del cuadro.

7.2.1 Momento de la Estrategia Invasiva.

El momento óptimo de la coronariografía y revascularización en SCASEST se ha estudiado en múltiples ECR. Sin embargo, los pacientes con muy alto riesgo, es decir, aquellos con angina refractaria, falla cardíaca grave, arritmias ventriculares, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia mitral aguda, etc. han sido excluidos de este tipo de ensayos. Estos casos deben ser evaluados rápidamente para estrategia invasiva independientemente de los hallazgos en ECG o biomarcadores. Se deberá hacer dentro de las 2 hs cuando tenga criterios de muy alto riesgo.

TABLA 19. Estrategia Invasiva de acuerdo con el riesgo del paciente y al tiempo de Implementación de la coronariografía

TIPO DE ESTRATEGIA INVASIVA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	INDICACIÓN		CENTROS	
		Nivel de recomendación	Nivel de evidencia		
Estrategia Invasiva de Urgencia (<2 hs)	<ul style="list-style-type: none"> - Inestabilidad Hemodinámica. - Insuficiencia cardíaca isquémica - Inestabilidad eléctrica que induzca inestabilidad hemodinámica - Angina post IAM asociada a cambios eléctricos a distancia. - Angina refractaria al tratamiento médico óptimo. - BCRI agudo. - Insuficiencia mitral nueva o agravamiento de preexistente - Supra-desnivel del ST transitorio 	I	C	A	
Estrategia Invasiva Temprana (< 24 hs)	<ul style="list-style-type: none"> - Un Criterio de Alto Riesgo 1. Cambios Dinámicos en ECG 2. Elevación de Biomarcadores 3. Score Grace > 140 	I	A	A	
Estrategia Invasiva Diferida (<72 hs)	<ul style="list-style-type: none"> - Recurrencia de síntomas - Diabetes mellitus - Cirugía de revascularización previa. - ATC en los últimos 6 meses. - Insuficiencia renal - FEY < 40% 	I	A	A	B

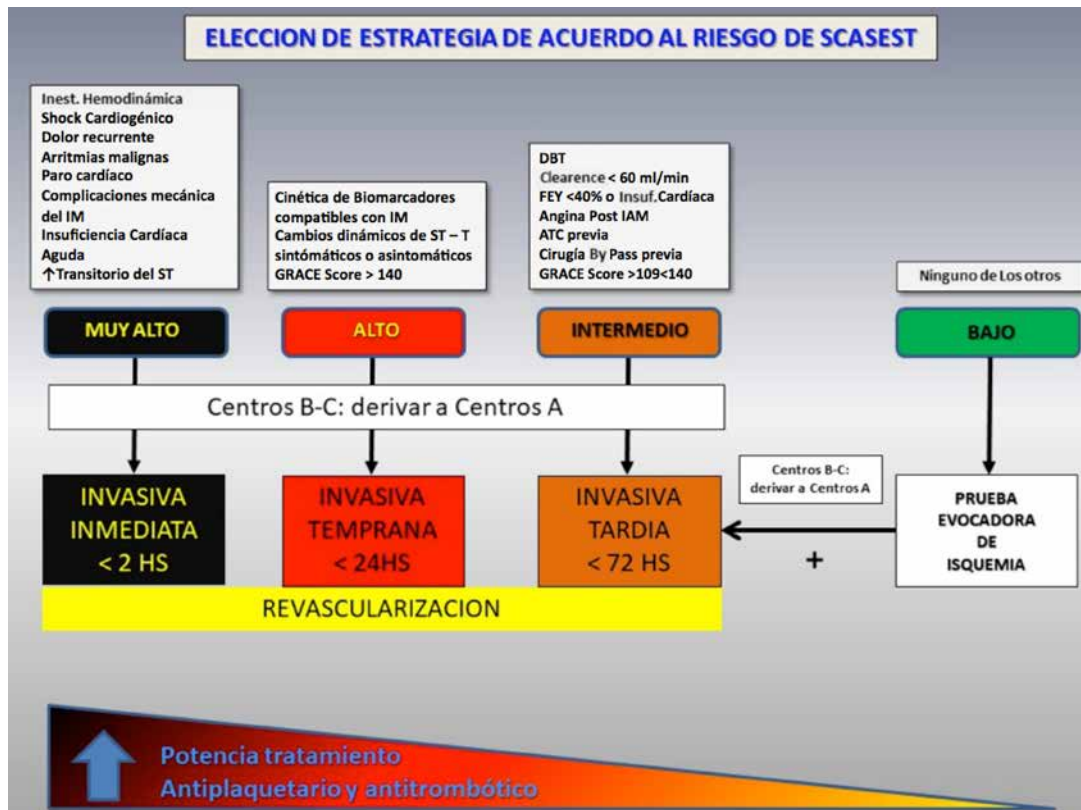


FIGURA 4. Flujo de estrategia de manejo según centros

Existe debate de si la angiografía temprana seguida de revascularización en forma rutinaria disminuye eventos duros. Hay una creciente evidencia que sugiere un beneficio de la estrategia invasiva dentro de las 24 h en pacientes de riesgo alto. El estudio **TIMACS**¹⁵⁰ reveló reducción significativa del punto final combinado de muerte, IAM, ACV a los 6 meses en los pacientes de alto riesgo (score GRACE ≥ 140), con una estrategia invasiva temprana (≤ 24 hs) en comparación con una estrategia diferida (≥ 36 h). No se observaron diferencias significativas en los pacientes con un riesgo bajo a intermedio (score GRACE ≤ 140). El estudio **LIPSIA-NSTEMI Trial**¹⁵¹ (n=600) aleatorizó a tres tipos de estrategias: a) inmediata (menos 2 hs después de randomización, n=201, tiempo medio de angiografía 1,1 hora); b) estrategia invasiva diferida (n=200, ventana de tiempo 10-48 hs, media 18,3 hs) y c) estrategia invasiva con estabilización médica (n=201, media al estudio 67,2 hs). Los resultados mostraron que la estrategia invasiva inmediata si bien es segura, no confiere ventajas sobre estrategia invasiva temprana o electiva.

En resumen, el momento de la angiografía y revascularización debe basarse en el perfil de riesgo del paciente.

7.2.1.1 Estrategia invasiva de Urgencia (Menos 2 hs)

Se sugiere indicar una angiografía de urgencia (con intención de realizar revascularización) a los pacientes que presentan muy alto riesgo isquémico:

- Inestabilidad Hemodinámica.
- Certeza de BCRI agudo.
- Insuficiencia Cardíaca de causa isquémica.
- Inestabilidad eléctrica que induzca inestabilidad hemodinámica.
- Angina post IAM asociada a cambios eléctricos a distancia.
- Angina refractaria al tratamiento médico óptimo.
- Post paro cardíaco de causa isquémica¹⁵².
- ECG con supradesnivel del ST transitorio.

Recomendación para centros B-C: Implementar traslado a Centros A. Nivel de evidencia C

Recomendación para centros A: Recomendación I, Nivel de evidencia C

7.2.1.2. Estrategia invasiva temprana (Menos de 24 hs)

En los pacientes de Riesgo Alto (Score GRACE ≥ 140) o con al menos un criterio mayor de alto riesgo, la estrategia invasiva temprana dentro de 24 horas parece ser el tiempo razonable. El beneficio de esta estrategia impacta principalmente en puntos finales como la isquemia recurrente, la isquemia refractaria, duración de estadía hospitalaria¹⁵³; si bien el beneficio en términos de mortalidad e IAM aún persiste^{97,141,154}.

Recomendación para centros B-C: Implementar traslado a Centros A. Nivel de evidencia C

Recomendación para centros A: Recomendación I, Nivel de evidencia A

7.2.1.3. Estrategia invasiva diferida (Menos de 72 hs)

En pacientes de Riesgo Intermedio (Score GRACE 109-139) estabilizados con fármacos, la intervención puede ser realizada dentro de las 72 hs del inicio de SCASEST.

En estos pacientes la estrategia invasiva puede ser retardada sin mayor riesgo, debiendo ser realizada en la misma internación y preferentemente en las primeras 72 hs. En Centros B y C el traslado no es de urgencia, pero puede ser planeado dentro de las 72 hs de la admisión, si presenta riesgo intermedio según criterios de la *Tabla 3*.

Recomendación para centros B-C: Implementar traslado a Centros A. Nivel de evidencia C

Recomendación para centros A: Recomendación I, Nivel de evidencia A

8. REVASCULARIZACIÓN

La revascularización constituye un pilar fundamental dentro del tratamiento de los SCASEST. Sin embargo, no existe en la actualidad evidencia que compare las diferentes estrategias terapéuticas (ATC, CRM, tratamiento médico) en el contexto específico de SCASEST. En líneas generales las modalidades de revascularización son tomadas de la evidencia proveniente de otros escenarios clínicos, especialmente de la cardiopatía isquémica crónica, aunque también de los SCACEST.

La magnitud y la severidad de lesiones no revascularizadas impacta de manera negativa en el pronóstico a mediano y largo plazo¹⁵⁵. Como se mencionó previamente, en todos los casos en los que se elija una estrategia invasiva con anatomía apta para ATC, la misma debería intentarse en el mismo momento de la coronariografía.

Independientemente del tipo de estrategia de revascularización (ATC o CRVM), se recomienda siempre intentar una revascularización lo más completa posible, en orden de impactar en el pronóstico del paciente.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A

Se recomienda el uso de **score SINTAX**¹⁵⁶ para la determinación de la magnitud, severidad de la enfermedad coronaria, pronóstico del paciente y elección de la estrategia de revascularización (ATC o CRVM).

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A

Se recomienda elegir la estrategia de revascularización teniendo en cuenta preferencias y comorbilidades del paciente.

Recomendación I. Nivel de evidencia C. Centros A

Se recomienda elegir la estrategia de revascularización (ATC o CRVM) teniendo en cuenta la experiencia y resultados del centro tratante.

Recomendación I. Nivel de evidencia C. Centros A

Se recomienda el acceso radial sistemático (en los centros que cuenten con la experiencia adecuada) para la realización de la coronariografía y eventual ATC¹⁵⁷.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A

En aquellos casos en que la ATC sea la estrategia de revascularización, se recomienda el uso de stents liberadores de droga de segunda generación por sobre los stents metálicos^{158,159,160}.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A

Posterior a la revascularización mediante ATC del vaso culpable, es recomendable la revascularización en forma programada del resto de las lesiones coronarias significativas¹⁶¹.

Recomendación I. Nivel de evidencia B. Centros A

En pacientes con SCASEST y shock cardiogénico, en los cuales persiste la inestabilidad hemodinámica aún después de la ATC al vaso culpable, es recomendable la revascularización multivaso.

Recomendación IIb. Nivel de evidencia C. Centros A

9. TRATAMIENTO AL MOMENTO DEL ALTA

La prevención secundaria de eventos cardiovasculares incluye estrategias para la modificación de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida como dieta, ejercicio, dejar de fumar, y el tratamiento farmacológico óptimo. Esto es de suma importancia porque después de un episodio de SCASEST, persiste un alto riesgo de recurrencia de eventos isquémicos¹⁶². Se ha demostrado que la prevención secundaria tiene un impacto importante en el resultado a largo plazo en estos pacientes.

El tratamiento farmacológico óptimo se recomienda en pacientes con enfermedad coronaria debido a que la evidencia demuestra que está asociado a disminución de eventos isquémicos y la muerte. Se recomienda la prescripción a largo plazo de los regímenes farmacológicos combinados, incluida aspirina, un inhibidor de P2Y₁₂, IECA o BRA, BB y estatinas al momento del alta de pacientes después de completar el tratamiento del SCASEST¹⁶³. Cuando los medicamentos recomendados son administrados persistentemente luego de un SCASEST, la tasa de riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares y muerte probablemente disminuiría en un 75% dentro de los 2 años posteriores al SCA¹⁶⁴.

Se recomienda fuertemente la indicación por escrito a los pacientes de las recomendaciones indicadas. Las indicaciones generales comprenden la escritura clara, legible, con la explicación adicional sobre:

- **Medicación:** dosis, frecuencia, efectos colaterales.
- **Alertar sobre la aparición de nuevos síntomas** (disnea, síncope, etc.).
- **Alertar sobre la aparición de nuevos eventos anginosos o de cambios en el patrón de angina.**

Se recomienda hacer énfasis en estrategias para:

- Dejar de fumar / Plan de ejercicio diario / Dieta hipolipemiante.
- Control de peso / Control de hipertensión arterial (<140/90 mmHg)
- Control de glucemia en los diabéticos.

9.1. DAP al momento del alta

Se recomienda ver el capítulo de antiplaquetarios orales.

9.2. Tratamiento hipolipemiante

La terapia de revascularización coronaria ha mejorado dramáticamente los resultados y pronóstico en los pacientes que han sufrido un SCA. Sin embargo, en este grupo de pacientes el riesgo de presentar un evento recurrente sigue siendo muy elevado en comparación con pacientes sanos o con enfermedad coronaria estable. Los eventos coronarios agudos inducen respuestas inflamatorias que persisten en el tiempo y que tornan vulnerable a la placa aterosclerótica tanto del vaso o lesión culpable, como en otros territorios coronarios.

La terapia con estatinas ha sido aceptada mundialmente como primera línea de tratamiento, no solo por su efecto hipolipemiante, sino por sus efectos antiinflamatorios y estabilizadores de placa, demostrando un claro beneficio en cuanto a la reducción de la morbimortalidad en los pacientes que han sufrido un SCA¹⁶⁵. Deben iniciarse lo más precozmente posible durante la hospitalización índice, para facilitar la adherencia y disminuir nuevos eventos cardiovasculares (AI¹⁶⁶, muerte CV, IAM no fatal, ACV isquémico y revascularización coronaria¹⁶⁷). Es por esto por lo que la terapia temprana, intensiva y sostenida con estatinas está recomendada en todos los pacientes que han sufrido un SCA independientemente del valor de colesterol LDL, el cual debe cuantificarse durante la hospitalización y reevaluarse a las 4-6 semanas hasta lograr como objetivo terapéutico un valor absoluto de colesterol LDL <70 mg/dL o reducción relativa del 50% del valor basal^{168,169}. Un metaanálisis con 152507 pacientes demostró que independientemente de la estrategia farmacológica utilizada, por cada 1 mmol/L (38,66 mg/dL) de reducción de colesterol LDL se logra un descenso del 19% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores¹⁷⁰. Esto refuerza que el control de los factores de riesgo coronario es una pieza fundamental del abordaje en los SCA para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares¹⁷¹.

Dentro de la familia de estas drogas, las recomendadas son las de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día) siempre que el paciente no presente contraindicaciones (intolerancia documentada, insuficiencia hepática o renal severa, uso de otras drogas que puedan potenciar el efecto de las estatinas)^{120,172,173}, en cuyo caso se ponderará comenzar con

dosis menores o estatinas de baja o moderada potencia.

Recomendación I. Nivel de evidencia A. Centros A-B-C

Existe un número importante de pacientes que no logran alcanzar el objetivo terapéutico de LDL únicamente con estatinas. En este grupo se recomienda la combinación con ezetimibe. En el estudio **IMPROVE-IT**¹⁷⁴ (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) se incluyeron 18144 pacientes con síndrome coronario agudo los cuales fueron aleatorizados a ezetimibe 10 mg + simvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg sola cada 24 hs (la simvastatina fue titulada hasta 80 mg/día si el colesterol LDL era >79mg/dL). El seguimiento se realizó durante un período de seguimiento de 7 años, el punto final primario compuesto fue muerte CV, IAM, ingreso hospitalario por AI, revascularización coronaria, o ACV y se presentó significativamente menos en el grupo de tratamiento combinado (32,7% vs. 34,7%; HR 0,94, IC95%: 0,89-0,99).

Uso de ezetimibe en combinación con estatinas en máximas dosis toleradas en aquellos pacientes que no alcanzaron los objetivos de LDL.

Recomendación IIa. Nivel de evidencia B. Centros A-B-C

Adicionalmente, una nueva y prometedora familia de drogas hipolipemiantes han sido desarrolladas. Dentro de este grupo de fármacos mencionamos alirocumab, evolocumab y bococizumab que fueron evaluados en estudios en fase III asociados con estatinas y en diferentes escenarios clínicos, para lograr el objetivo terapéutico de LDL y reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Se trata de los inhibidores de la convertasa de proteínas subtilisina/kexina 9 (PCSK9 -sigla en inglés-). Esta es una proteína que juega un papel clave en la degradación de los receptores de colesterol LDL en los lisosomas de los hepatocitos¹⁷⁵ y su inhibición aumenta la expresión de estos receptores, y, por consiguiente, la captación hepática de dicho tipo de colesterol¹⁷⁶.

Alirocumab fue evaluado en el estudio **ODYSSEY LONG TERM**¹⁷⁷ (*Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events*) donde se incluyeron 2341 pacientes tratados con altas dosis de estatinas y que fueron aleatorizados a recibir alirocumab 150 mg subcutáneo o placebo cada 2 semanas. Se observó una reducción significativa en el punto final primario de reducción de colesterol LDL a las 24 semanas en el grupo alirocumab (reducción del 62%; p<0,001) lo cual se mantuvo a las 78 semanas. En un análisis post hoc se vio una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes que recibieron esta droga (1,7% vs. 3,3%; HR, 0,52; IC95%, 0,31-0,90; p=0,02).

En el estudio **FOURIER**¹⁷⁸ (*Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*) fue evaluado el evolocumab en 27564 pacientes y las inyecciones de esta droga redujeron el punto final compuesto de

muerte cardiovascular, IM, ACV, hospitalización por AI o revascularización coronaria en un 15% en la tasa relativa y en un 1,5% en la tasa absoluta, sin diferencias en mortalidad por cualquier causa o mortalidad cardiovascular.

Por último, los efectos del bococizumab fueron estudiados en el **SPIRE**¹⁷⁹ (*Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients*) en 27438 pacientes, y si bien hubo una reducción significativa en los valores de colesterol LDL del 64,2% (P<0,001); se observó que en los pacientes de bajo riesgo (colesterol LDL entre 70 y 100 mg/dL) no hubo diferencias significativas en el punto final primario (HR, 0,99; IC95%: 0,80-1,22; p=0,94) y en los pacientes de alto riesgo (colesterol LDL >100 mg/dl) si hubo una reducción del punto final primario (HR, 0,79; IC95%, 0,65-0,97; P=0,02). Cabe resaltar que este estudio fue detenido precozmente por el patrocinante debido al desarrollo de autoanticuerpos en otros estudios con bococizumab¹⁸⁰. Al momento de la redacción de esta guía en nuestro país se comercializa Alirocumab, del cual aún se espera la publicación del estudio **ODISSEY OUTCOMES**¹⁸¹ (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*).

9.3 Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Los IECA se recomiendan en pacientes con disfunción sistólica del VI o insuficiencia cardíaca, hipertensión o diabetes, los agentes y dosis de eficacia comprobada debe ser empleado, captopril¹⁸², enalapril¹⁸³, el más usado en nuestro medio. Los BRA están indicados en pacientes que son intolerantes a los inhibidores de la ECA (valsartán¹⁸⁴, candesartán¹⁸⁵).

9.4 Betabloqueantes

Se recomiendan BB, en ausencia de contraindicaciones, en pacientes con función sistólica del VI reducida (FEVI ≤40%). se deben administrar dosis de eficacia probada, carvedilol¹⁸⁶, bisoprolol¹⁸⁷, metoprolol¹⁸⁸, nevigolol¹⁸⁹. Los BB no se han investigado en ECR contemporáneos en pacientes después de SCASEST sin disfunción de VI o insuficiencia cardíaca. En un estudio observacional de propensión a gran escala en pacientes con IAM previo conocido, el uso de BB no se asoció con un menor riesgo de eventos CV o mortalidad¹⁹⁰.

9.5 Antagonistas de los receptores de aldosterona

Se recomienda el tratamiento con antagonistas de aldosterona en pacientes con disfunción VI (FEVI ≤40%) e insuficiencia cardíaca o diabetes después de SCASST. La terapia con eplerenona ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes después de ACS¹⁹¹.

9.6 Terapia antihipertensiva

Se recomienda tratamiento antihipertensivo con un objetivo de PA menor a 140/90 mmHg¹⁹².

9.7 Rehabilitación cardíaca

La inscripción en un programa de rehabilitación cardíaca / prevención secundaria bien estructurado después de SCASEST debería considerarse, ya que mejora el cumplimiento del tratamiento médico y promueve cambios en el estilo de vida, incluido el ejercicio físico regular y dejar de fumar, y el asesoramiento dietético. El entrenamiento aeróbico dentro de un programa de rehabilitación cardíaca debe ofrecerse a pacientes después de SCASEST. Si es factible, se recomienda ejercicio regular tres o más veces por semana y 30 minutos por sesión¹⁹³. Dejar de fumar es una medida altamente efectiva para reducir morbilidad y mortalidad en pacientes después de ACS¹⁹⁴.

10. CONCLUSIONES

Las Guías de Práctica Clínica son un conjunto de recomendaciones dirigidas a optimizar la atención de los pacientes, que se basan en la revisión sistemática de la evidencia y la valoración de los beneficios y riesgos de las opciones terapéuticas. Ellas intentan disminuir la incertidumbre del clínico a la hora de la toma de decisiones y dan un nuevo protagonismo a los pacientes, ofreciéndoles la posibilidad de participar de forma más activa e informada en las decisiones que afectan a su salud. La Federación Argentina de Cardiología considera que la función principal de estas Guías es ayudar a tomar decisiones en diferentes momentos, lugares y niveles de complejidad asistencial donde sea atendido el paciente con SCASEST y, donde lo que prima es el criterio del médico responsable. La aplicación de las nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento médico e invasivo en agudo y a largo plazo, han demostrado en los últimos años una disminución de la morbi-mortalidad en el manejo del SCASEST en la vida real¹⁹⁵.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Paolasso E, Bono J, Castro R, et al. Guías Síndrome coronario agudos con elevación del segmento ST. *Rev Fed Arg Cardiol.* **2012**; 41(3): 218.
- Bono J, Caruso O, Castellanos R, et al. Guías Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev Fed Arg Cardiol.* **2014**; 43(1): 38.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2014**;64:e139–228.
- Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European heart journal Acute cardiovascular care.* **2012**;1(1):60-74.
- Crea F, Binder R, Luscher T. The year in cardiology 2017: acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* **2018** Apr 1;39(13):1054-1064.
- McCarthy BD, Wong JB, Selker H. Detecting acute ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med.* **1990**; 5: 365-73.
- Roffi M; Patrono C; Collet JP, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* **2016** 37, 267–315.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/ World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* **2018** Aug 23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
- Alvin M, Jaffe A; Ziegelstein R; et al. Eliminating Creatine Kinase–Myocardial Band Testing in Suspected Acute Coronary Syndrome A Value-Based Quality Improvement. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2017.3597 Published online August 14, **2017**.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* **2013**; 127:2452–2457.
- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* **2014**; 35:552.
- Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitivity troponin assays. *Am Heart J* **2013**; 165:371–378, e373.
- Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* **2012**; 125:1205–1213, e1201.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* **2012**; 33:2252–7.
- López L, Ramos H, Quiroga Castro W, et al. Troponinas cardíacas de alta sensibilidad. Aspectos bioquímicos que debe conocer el cardiólogo clínico para interpretar los resultados. *Rev Fed Arg Cardiol.* **2018**; 47(2): 57-61.
- Steg P, James S, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J.* **2012**; 33:2569–619.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 54:60–68.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55:2096–2106.
- Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation* **2012**; 126:31–40.
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* **2015**;128:861–870.e4.
- Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* **2015**; 187:E243–E252.
- Macín S; Bono J; Amoroso A; et al. Cardiopatía Isquémica Crónica. Guías de Manejo. Actualización **2015**. Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol.* **2016**; 45(1): 58-59.
- Maseri A. Unstable Angina In Ischemic Heart Disease (eds) Attilio Maseri. Churchill Livingstone, NY. **1995**:533-77.
- Moscucci M., et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal* **2003** 24, 1815–1823.
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* **2014**; 35:2303–2311.
- Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* **2014**; 35:365–375.

27. Heidenreich P, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* **2001**; 38:478-85.
28. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55:2556-2566.
29. Steg P, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2011**; 32:1854-1864.
30. Subherwal S, Bach R, Chen A, 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**; 119:1873-1882.
31. Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* **1989**;80:410.
32. Antman E., Cohen M, Bernik P, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/NonST elevation MI: A method for Prognostication and Therapeutic decision making. *JAMA* **2000**;284:835.
33. Granger CB, Goldberg Rj, Dabbous OH, 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.
34. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. for the PURSUIT investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation.* **2000**;101:2557-67.
35. Flores-Ríos X., Couto-Mallón D., Rodríguez-Garrido J. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* **2013**;2:19-26.
36. Stone G, Witzemblicher B, Guagliumi G. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* **2008**; 358:2218-2230 DOI: 10.1056/NEJMoa0708191.
37. Maroko P, Radvany P, Braunwald E, et al. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation* **1975**; 52: 360-8.
38. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 56: 1013-6.
39. Zweier J, Talukder M. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* **2006**; 70: 181-90.
40. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* **2015**; 131: 2143-50.
41. Hofmann R, James S, Jernberg T, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **2017**; 377:1240-9.
42. Meine T, Roe M, Chen A, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am. Heart J.* **149** (6) **2005** 1043-1049.
43. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **2014**. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593>.
44. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J.* **2016** Jan 14;37(3):245-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehv547. Epub **2015** Oct 21.
45. Borzak S, Cannon C, Kraft P, 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**; 81:678-681.
46. Schwartz B, Kloner R. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* **2010**; 122:88-95.
47. Kaplan K, Davison R, Parker, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* **1983**; 51: 694-7.
48. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* **1988**; 260: 2088-2093.
49. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* **2013**; 168:915-921.
50. Chen Z, Pan H, Chen Y, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* **2005**; 366:1622-32.
51. Gibson R, Boden W, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med.* **1986**; 315:423-9.
52. Furberg C, Psaty B, Meyer J. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation.* **1995**; 92:1326-31.
53. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. *Lancet* **1990**; 336:827-830.
54. Lewis H Jr, Davis J, Archibald D, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* **1983**; 309:396-403.
55. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* **1988**; 319:1105-1111.
56. Cairns J, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* **1985**; 313:1369-1375.
57. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* **2002**; 324:71-86.
58. Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2010**; 363:930-942.
59. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios *Rev Esp Cardiol Supl.* **2013**;13(B):8-15.
60. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**; 361:1045-1057.
61. James S, Roe M, Cannon C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* **2011**; 342:d3527.
62. Savi P, Herbert J. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* **2005**; 31:174-183.
63. Gurbel P, Tantry U. Clopidogrel resistance? *Thromb Res.* **2007**; 120:311-21.
64. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al. 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.
65. Mehta S, Tanguay J, Eikelboom J, 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.
66. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**; 357:2001-2015.
67. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2014**; 3:363-372.

68. Roe M, Armstrong P, Fox K, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* **2012**; 367 (14):1297-1309.
69. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* **2013**; 369:999-1010.
70. Schneider D, Agarwal Z, Seecheran N, et al. Pharmacodynamic Effects During the Transition Between Cangrelor and Ticagrelor. *JAAC: Cardiovascular Interventions* **2014** 7(4): 435-42.
71. Harrington R, et al. Platelet Inhibition with Cangrelor in Patients Undergoing PCI. *N Engl J Med* **2009**; 361:2318-29.
72. Deepak L, et al. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. *N Engl J Med* **2009**; 361:2330-41.
73. Harrington R, et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* **2013**; 368:1303-13.
74. Topol E, et al. Bridging Antiplatelet Therapy With Cangrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA*. **2012**; 307(3):265-274.
75. Lopes R, Mehta R, Hafley G, et al. Relationship between vein graft failure and subsequent clinical outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. **2012**; 125(6):749-756.
76. Hillis L, Smith P, Anderson J, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary arteriobypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. **2011**; 58(24): e123-e210.
77. Fox K, Mehta S, Peters R, 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**; 110:1202-1208.
78. Verma S, Goodman S, Mehta S, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* **2015**; 15:112.
79. Deo S, Dunlay S, Shah I, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* **2013**; 28:109-116.
80. Smith P, Goodnough L, Levy J, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 60:388-396.
81. Held C, Asenblad N, Bassand J, 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**; 57:672-684.
82. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* **2018** 39, 213-254.
83. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2018.3197.
84. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **2015**; 131:927-64.
85. Alexander J, Smith P. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* **2016**; 374:1954-64.
86. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 56:1542-1551.
87. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y12 inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation* **2014**; 130:1891-1903.
88. Mauri L, Kereiakes D, Yeh R, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* **2014**; 371:2155-66.
89. Bonaca M, Bhatt D, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **2015**; 372:1791-800.
90. Yeh R, Secemsky E, Kereiakes D, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond one year after percutaneous coronary intervention: an analysis from the randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *JAMA* **2016**; 315: 1735-49.
91. D'Ascenzo, F, Colombo, F, Barbero, U. et al. Discontinuation of dual antiplatelet therapy over 12 months after acute coronary syndromes increases risk for adverse events in patients treated with percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. **2014**; 27: 233-241.
92. Mauri L, Kereiakes D, Yeh R, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* **2014**; 371: 2155-2166.
93. Navarese E, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **2015**; 350: h1618.
94. Costa F, Van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* **2017**; 389:1025-34.
95. Lee S, Hong M, Shin D, et al. Association between duration of dual antiplatelet therapy and angiographic multivessel disease on outcomes in patients treated with newer-generation drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* **2016**; 9:e004256
96. Zapata G, Bono J, Amoroso A, et al. Guía sobre el manejo del Síndrome Coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCACEST). - Actualización 2017. *Rev Fed Argentina de Cardiol* **2018**. Volumen 47 - Número 1 - Enero/Marzo **2018**.
97. Ueda P, Jernberg T, James S, et al. External validation of the DAPT score in a nationwide population. *J Am Coll Cardiol* **2018**; 72:1069-78.
98. Rollini F, Franchi F, Angiolillo D. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. **2016**; 13:11-27. doi: 10.1038/nrcardio.2015.113.
99. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*. **2017**; 13:459-466. doi: 10.4244/EIJD-17-00092.
100. Angiolillo D, Saucedo J, Deraad R, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. **2010**; 56:1017-1023. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.072.
101. Gurbel P, Bliden K, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* **2010**; 121:1188-1199. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.
102. Gurbel P, Bliden K, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel non-responders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* **2010**; 121:1188-1199. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.
103. Angiolillo D, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor- Inhibiting Therapies. *Circulation*. **2017**; 136:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
104. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the TRANSLATE ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. **2015**; 4:499-508. doi: 10.1177/2048872614564082.

105. Zettler M, Peterson E, McCoy L, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*. **2017**; 183:62–68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.006
106. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*. **2017** Jul 20;13(4):459-466. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00092.
107. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing of Platelet Inhibition After Acute Coronary Syndrome) randomized study [published online ahead of print May 16, 2017]. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
108. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicentre trial [published online ahead of print August 25, 2017]. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
109. Moon J, Franchi F, Rollini F, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol*. **2017**; Oct 12:1–14. doi:10.1080/17512433.2017.1353909.
110. Pourdjabbar A, Hibbert B, Chong A, et al. A randomised study for optimising crossover from ticagrelor to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: the CAPITAL OPTI-CROSS Study. *Thromb Haemost*. **2017**; 117:303–310. doi: 10.1160/TH16-04-0340.
111. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* **2011**; 32:2922–2932.
112. Boersma et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* **2002**; 359: 189–98.
113. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* **2002**; 23:1441–1448
114. Eikelboom J, Anand S, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* **2000**; 355:1936–1942.
115. Collet J, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* **2001**; 103:658–663.
116. Magee K, Sevcik W, Moher D, et al. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. **2003**; (1):CD002132.
117. Yusuf, S. et al. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS 5) Investigators. *N Engl J Med* **2006**; 354:1464-76.
118. Yusuf, S.; 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**; 295:1519-1530.
119. Steg P, Jolly S, Mehta S, 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.
120. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUI-TY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 53: 1965-72.
121. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* **2008**; 359: 688–696.
122. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2002**; 347:969-9.
123. Oldgren J, Budaj A, Granger C, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. **2011** Nov;32(22):2781-9.
124. Alexander J, Lopes R, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **2011**; 365: 699–708.
125. Mega J, Braunwald E, Wiviott S, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **2012**; 366:9–19.
126. Anderson H, Cannon C, Stone P, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) III clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. **1995** Dec;26(7):1643-50.
127. Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* **1994**; 343:311-322.
128. Gilard M, Blanchard D, Helft G, et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* **2009**; 104:338–342.
129. Lip G, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* **2014**; 35:3155–3179.
130. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* **2015**; 385:2465–2476.
131. Dewilde W, Oirbans T, Verheugt F. et al. Use clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* **2013**; 381; 1107-15.
132. Gibson M, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patient with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Eng J Med* **2016**; 375: 2423-34.
133. Cannon C, Bhatt D, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2017**; 377:1513–1524.
134. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* **2016**; 387:2302–2311.
135. Kirchhof et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* **2016** 18, 1609 – 1678.
136. Pollack, C Jr., Reilly P, Eikelboom, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* **2015**; 373:511-520 DOI: 10.1056/NEJMoa1502000.
137. Neumann F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* **2018** 00, 1–96 -
138. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L, 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**; 327:669–677.

139. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **2000**; 342:145–153.
140. Granger C, Mc Murray J, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* **2003**; 362:772–776.
141. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* **1999**; 341:709–717.
142. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **2003**; 348:1309–1321.
143. Zannad F, McMurray J, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**; 364:11–21.
144. Bavry A, Kumbhani D, Rassi A, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 48:1319–325.
145. Fox K, Clayton T, Damman P, 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**; 55:2435–2445.
146. O'Donoghue M, Boden W, Braunwald E, 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.
147. Krumholz H, Anderson J, Ho N, et al. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* **2008**; 118:2596–2648.
148. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, et al. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study group. *Int J Cardiol* **1993**; 39:131–142.
149. Amsterdam E, Kirk J, Diercks D, et al. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40:251–256.
150. Mehta S, Granger C, Boden W, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**; 360:2165–2175.
151. Thiele H, Rach J, Klein N, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial (LIPISIA-NSTEMI (LIPISIA-NSTEMI Trial)). *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2035–43. Epub **2011** Nov 21.
152. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention* **2014**; 10:31–37.
153. Katritsis D, Siontis G, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* **2011**; 32:32–40.
154. Navarese E, Gurbel P, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **2013**; 158:261–270.
155. Farooq V, Serruys P, Garcia-Garcia H, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: The SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 61:282–294.
156. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUI-TY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* **2011**; 57:2389–2397.
157. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: A randomised multicentre trial. *Lancet* **2015**; 385:2465–2476.
158. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: The COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* **2012**; 308:777–787.
159. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* **2015**; 373:2038–2047.
160. Sabate M, Raber L, Heg D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute STElevation
161. Chang M, Lee CW, Ahn JM, et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* **2017**; 120:380–386.
162. Chow C, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* **2010**; 121:750–758.
163. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. **2014**; 64:e139–e228.
164. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*. **2002**; 360:2–3.
165. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* **2005**; 366(9493):1267–1278.
166. Vale N, Nordmann A, Schwartz G, et al. Statins for acute coronary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. **2014** Sep 1;(9):CD006870. doi: 10.1002/14651858.CD006870.pub3.
167. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* **2010**;376(9753):1670–1681.
168. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EAC-PR). *Eur Heart J* **2016**; 37(29):2315–2381.
169. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* **2015**;385(9976):1397–1405.
170. Konstantinos C, Koskinas, George C, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: ameta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. **2017** Oct 23. doi:10.1093/eurheartj/ehx566. [Epub ahead of print].
171. Fujisue K, Tsujita K. Current status of lipid management in acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2017 Aug;70(2):101-106. doi: 10.1016/j.jcc.2017.02.004. Epub **2017** Mar 18.

172. Boekholdt S, Hovingh G, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 64(5):485–494.
173. LaRosa J, Grundy S, Waters D, et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* **2005**; 352(14):1425–1435.
174. Cannon C, Blazing M, Giugliano R, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2015**; 372(25):2387–2397.
175. Artenstein A, Opal S. Proprotein convertases in health and disease. *N Engl J Med*. **2011**; 365:2507–18.
176. Cohen J, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. **2006**; 354:1264–72.
177. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* **2015**; 372:1489–99.
178. Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **2017**; 376:1713–22.
179. Ridker P, Revkin A, Amarenco P, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* **2017**; 376:1527–39.
180. Ridker P, Tardif J, Amarenco P, et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug- Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1517–26.
181. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. **2014** Nov;168(5):682–9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028. Epub 2014 Aug 7.
182. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L, 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**; 327:669–677.
183. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med* **1991**; 325:293–302.
184. Pfeffer M, McMurray J, Velazquez E, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* **2003**; 349:1893–1906.
185. Granger C, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* **2003**; 362:772–776.
186. Dargie H. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* **2001**; 357:1385–1390.
187. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* **1999**; 353:9–13.
188. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* **1999**; 353:2001–2007.
189. Flather M, Shibata M, Coats A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* **2005**; 26:215–225.
190. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* **2012**; 308:1340–1349.
191. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**; 364:11–21.
192. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* **2013**; 34:2159–2219.
193. Piepoli M, Corra U, Abreu A, et al. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol* **2015**; 180:114–119.
194. Critchley J, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* **2003**; 290:86–97.
195. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *European Heart Journal* (2018) 00, 1–11 doi:10.1093/eurheartj/ehy554.

