

ARTÍCULO ESPECIAL



Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Jean-Pierre Bassand* (Coordinador, Francia), Christian W. Hamm* (Co-coordinador, Alemania), Diego Ardissino (Italia), Eric Boersma (Países Bajos), Andrzej Budaj (Polonia), Francisco Fernández-Avilés (España), Keith A.A. Fox (Reino Unido), David Hasdai (Israel), E. Magnus Ohman (Estados Unidos), Lars Wallentin (Suecia) y William Wijns (Bélgica)

Comité de la ESC para la Guías de Práctica Clínica (CPG): Alec Vahanian (Coordinador, Francia), John Camm (Reino Unido), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Noruega), Gerasimos Filippatos (Grecia), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Petr Widimsky (República Checa), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Alemania), Michal Tendera (Polonia), Irene Hellemans (Países Bajos), José Luis Zamorano Gómez (España), Sigmund Silber (Alemania) y Christian Funck-Brentano (Francia)

Revisores del documento: Steen Dalby Kristensen (Coordinador de la revisión de las CPG, Dinamarca), Felicità Andreotti (Italia), Werner Benzer (Austria), Michel Bertrand (Francia), Amadeo Betriu (España), Raffaele De Caterina (Italia), Johan DeSutter (Bélgica), Volkmar Falk (Alemania), Antonio Fernández Ortiz (España), Anselm Gitt (Alemania), Yonathan Hasin (Israel), Kurt Huber (Austria), Ran Kornowski (Israel), José López-Sendón (España), João Morais (Portugal), Jan Erik Nordrehaug (Noruega), Sigmund Silber (Alemania), Philippe Gabriel Steg (Francia), Kristian Thygesen (Dinamarca), Marco Tubaro (Italia), Alexander G.G. Turpie (Canadá), Freek Verheugt (Países Bajos) y Stephan Windecker (Suiza)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Preámbulo	2
1. Introducción y definiciones	4
2. Epidemiología e historia natural	5
3. Fisiopatología.....	6
3.1. La placa vulnerable.....	6
3.2. Trombosis coronaria	7
3.3. El paciente vulnerable.....	7
3.4. Disfunción endotelial vasodilatadora	7
3.5. Aterosclerosis acelerada.....	7
3.6. Mecanismos secundarios	8
3.7. Daño miocárdico.....	8

4. Diagnóstico y evaluación del riesgo	8
4.1. Presentación clínica e historia	8
4.2. Herramientas diagnósticas	9
4.2.1. Evaluación física	9
4.2.2. Electrocardiograma	9
4.2.3. Marcadores bioquímicos	10
4.2.4. Ecocardiografía e imagen miocárdica no invasiva	13
4.2.5. Imagen de la anatomía coronaria	13
4.3. Diagnóstico diferencial.....	13
4.4. Clasificación del riesgo	14
5. Tratamiento	16

*Correspondencia:

Coordinador: J.P. Bassand.
Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot.
Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France.
Tel.: +33 381 668 539; Fax: +33 381 668 582.
Correo electrónico: jean-pierre.bassand@ufc-chu.univ-fcomte.fr

Co-coordinador: C.W. Hamm.
Kerckhoff Heart Center.
Benkestrasse, 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany.
Tel.: +49 6032 996 2202; Fax: +49 6032 996 2298.
Correo electrónico: c.hamm@kerckhoff-klinik.de

El contenido de estas Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educativo. No está autorizado su uso comercial. No se permite la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la editorial del European Heart Journal, y parte autorizada para gestionar esos permisos en representación de la ESC.

Responsabilidad. Las Guías de Práctica Clínica de la ESC representan los puntos de vista de la ESC y se han elaborado tras una consideración cuidadosa de las evidencias disponibles en el momento en que fueron escritas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración en el ejercicio de su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no invalidan la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con la persona responsable del paciente o que lo tenga a su cuidado. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

© The European Society of Cardiology 2007. Reservados todos los derechos. Para permisos, diríjase por correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por el Dr. Antonio Fernández-Ortiz (Madrid, España).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

5.1. Fármacos antiisquémicos	16	6.1.4. Impacto de la transfusión sanguínea	46
5.1.1. Bloqueadores beta	16	6.2. Trombocitopenia	47
5.1.2. Nitratos	16	6.2.1. Trombocitopenia inducida por heparina ..	47
5.1.3. Bloqueadores de los canales de calcio	17	6.2.2. Trombocitopenia inducida por los	
5.1.4. Nuevos fármacos	17	inhibidores de receptor de GP IIb/IIIa ..	48
5.2. Anticoagulantes	17	7. Poblaciones especiales y otras enfermedades	48
5.2.1. Heparina no fraccionada.....	18	7.1. Los pacientes ancianos	48
5.2.2. Heparina de bajo peso molecular	19	7.1.1. Evaluación diagnóstica precoz en	
5.2.3. Inhibidores del factor-Xa	21	el anciano	49
5.2.4. Inhibidores directos de la trombina	22	7.1.2. Consideraciones terapéuticas	49
5.2.5. Antagonistas de la vitamina K.....	24	7.2. Sexo	51
5.2.6. Anticoagulantes durante los		7.2.1. Inhibidores del receptor de la	
procedimientos de intervención		glucoproteína IIb/IIIa en mujeres	51
coronaria percutánea en los SCASEST ..	24	7.2.2. Revascularización y estrategia invasiva	
5.3. Fármacos antiplaquetarios	26	precoz en mujeres	51
5.3.1. Ácido acetilsalicílico (aspirina)	26	7.3. Diabetes mellitus	52
5.3.2. Tienopiridinas.....	27	7.4. Enfermedad renal crónica	54
5.3.3. Inhibidores del receptor de la		7.4.1. Enfermedad renal crónica como	
glucoproteína IIb/IIIa	29	marcador de riesgo de enfermedad	
5.3.4. Resistencia a los fármacos		arterial coronaria	54
antiplaquetarios e interacciones		7.4.2. Nefropatía inducida por contraste	54
farmacológicas	33	7.4.3. Manejo de la enfermedad renal	
5.3.5. Supresión de los fármacos		crónica en pacientes con enfermedad	
antiplaquetarios	34	arterial coronaria	56
5.4. Revascularización coronaria	35	7.4.4. Biomarcadores en la enfermedad	
5.4.1. Angiografía coronaria.....	35	renal crónica	56
5.4.2. Estrategia invasiva frente a tratamiento		7.5. Anemia.....	56
conservador	36	7.6. Arterias coronarias normales	57
5.4.3. Intervención coronaria percutánea	38	8. Estrategias de manejo.....	58
5.4.4. Cirugía de derivación aortocoronaria ..	39	8.1. Primer paso: evaluación inicial.....	58
5.4.5. Indicaciones para intervención		8.2. Segundo paso: validación del diagnóstico	
coronaria percutánea o cirugía		y evaluación del riesgo	59
de derivación aortocoronaria	39	8.2.1. Validación del diagnóstico.....	59
5.5. Manejo a largo plazo	39	8.2.2. Evaluación del riesgo	59
5.5.1. Estilo de vida.....	39	8.3. Tercer paso: estrategia invasiva	60
5.5.2. Reducción del peso.....	40	8.3.1. Estrategia conservadora.....	60
5.5.3. Control de la presión arterial	40	8.3.2. Estrategia invasiva urgente	60
5.5.4. Manejo de la diabetes.....	40	8.3.3. Estrategia invasiva precoz	61
5.5.5. Intervenciones sobre el perfil lipídico....	40	8.4. Cuarto paso: modalidades	
5.5.6. Fármacos antiplaquetarios		de revascularización	61
y anticoagulantes	41	8.5. Quinto paso: alta y manejo después del alta...61	
5.5.7. Bloqueadores beta	41	9. Mediciones del desempeño	62
5.5.8. Inhibidores de la enzima de		10. Abreviaturas	63
conversión de angiotensina	42	11. Acrónimos de estudios clínicos.....	63
5.5.9. Antagonistas del receptor de		Agradecimientos	64
la angiotensina II	42	Bibliografía	65
5.5.10. Antagonistas del receptor			
de aldosterona.....	42		
5.6. Rehabilitación y retorno a la actividad			
física.....	42		
6. Complicaciones y su manejo	43		
6.1. Complicaciones hemorrágicas	43		
6.1.1. Predictores de riesgo hemorrágico	44		
6.1.2. Impacto de las hemorragias en			
el pronóstico	44		
6.1.3. Manejo de las complicaciones			
hemorrágicas	45		

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre un tema particular para ayudar a los médicos a escoger la mejor estrategia de manejo posible para el tratamiento de un paciente individual con una enfermedad concreta, teniendo en cuenta el impacto que va a tener en el resultado clínico y también la relación entre los riesgos

y los beneficios de un determinado diagnóstico o procedimiento terapéutico. Las Guías de Práctica Clínica no sustituyen a los libros de texto. Las implicaciones legales de las Guías de Práctica Clínica ya han sido comentadas.

En los últimos años diferentes organizaciones han elaborado un gran número de guías de práctica clínica y documentos de consenso de expertos, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades u organizaciones. Debido al impacto que tienen en la práctica clínica, para el desarrollo de las guías se han establecido criterios de calidad que permiten tomar las decisiones de forma transparente para el usuario. Las recomendaciones para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos pueden consultarse en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

De forma resumida, se designa a una serie de expertos sobre el tema para que realicen una revisión exhaustiva de las evidencias publicadas sobre el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad determinada. Se realiza una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que incluya la evaluación de la razón riesgo/beneficio. Cuando hay datos disponibles, se incluye también las estimaciones de los resultados de salud esperados en poblaciones más grandes. El nivel de evidencia y la clase de la recomendación de una opción terapéutica particular se sopesa de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se esquematiza en las tablas 1 y 2.

Los expertos de los comités de redacción han declarado por escrito cualquier posible relación que se pueda considerar un conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se conservan en los archivos de la Casa Europea del Corazón, la oficina central de la ESC. Si durante el período de redacción se produce una modificación en la relación que se pueda considerar un conflicto de intereses, debe ser notificada a la ESC. El informe del Grupo de Trabajo está financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolla sin ninguna participación de la industria.

El Comité para las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El comité es responsable también de la aprobación de esos GPC y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

Una vez que se ha finalizado el documento y ha sido aprobado por todos los expertos que forman parte del Grupo de Trabajo, se envía a especialistas externos para su revisión. El documento se revisa, el Comité de GPC da su aprobación final y después se publica.

Después de su publicación, es primordial que se produzca la difusión del mensaje. Para ello, puede ser de ayuda la publicación de versiones de bolsillo o versiones que puedan ser descargables para PDA. Algu-

TABLA 1. Clases de recomendaciones

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad o eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento
Clase IIa	El peso de la evidencia o la opinión está a favor de su utilidad o eficacia
Clase IIb	La utilidad o eficacia está peor establecida por la evidencia o la opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

TABLA 2. Niveles de evidencia

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

nos sondeos han demostrado que los usuarios a los que van dirigidas estas guías a menudo no conocen su existencia o simplemente no las ponen en práctica; por lo tanto, son necesarios los programas de implementación, que forman una parte importante de la diseminación del conocimiento. La ESC organiza reuniones dirigidas a sus sociedades nacionales y a los líderes de opinión en Europa. También pueden llevarse a cabo reuniones para la implementación nacional de estas recomendaciones, una vez que las guías han sido aprobadas por las sociedades miembro de la ESC y traducidas al idioma local. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se benefician de la aplicación de las recomendaciones clínicas.

En conjunto, la función de las GPC o los Documentos de Consenso de Expertos es no sólo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de instrumentos educativos y programas de implementación de esas recomendaciones. El círculo de investigación clínica, redacción de guías y su implementación en la práctica clínica sólo puede completarse si se organizan sondeos y registros para verificar que la práctica clínica actual se hace de acuerdo con lo que se recomienda en las GPC. Este tipo de sondeos y registros también posibilita la evaluación del impacto que la implementación estricta de sus recomendaciones tiene en el resultado clínico de los pacientes. Las GPC y las recomendaciones deben asistir a los profe-

sionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario; no obstante, el juicio último sobre el cuidado del paciente individual debe tomarlo el médico encargado de sus cuidados.

1. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES (*)

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

Está bien establecido que los pacientes con SCA en sus diferentes presentaciones clínicas comparten un sustrato fisiopatológico común. Las observaciones patológicas, angioscópicas y biológicas han demostrado que la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, con los distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal, que dan lugar a una infra-perfusión miocárdica son el mecanismo fisiopatológico básico de la mayoría de los SCA.

Como se trata de un estado de la enfermedad aterotrombótica que pone en riesgo la vida del paciente, se han desarrollado criterios para la estratificación del riesgo que permitan al clínico tomar decisiones opor-

tunas sobre el manejo farmacológico y las estrategias de revascularización miocárdicas a la medida de cada paciente. El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico, pero la clasificación de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG). Se puede encontrar dos categorías de pacientes:

1. Pacientes con dolor torácico agudo típico y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. En la mayoría de estos pacientes se desarrollará en último término un IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo terapéutico es una reperfusión rápida, completa y sostenida mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico².

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

El manejo de los pacientes con IAMCEST se describe en las GPC de la ESC sobre el manejo del IAMCEST². El presente documento aborda el manejo de los pacientes con sospecha de SCASEST y reemplaza el documento publicado en el año 2000 que fue actualizado por última vez en 2002³. Incluye toda la evidencia científica publicada en forma de artículos que han sido sometidos a revisión por pares en una revista científica antes del 30 de abril de 2007.

El nivel de recomendación de clase A de este documento se basa fundamentalmente en estudios del tamaño adecuado, aleatorizados y a doble ciego que utilicen tratamientos actuales y variables de estudio que no estén sometidas al sesgo del observador, tales como IM y muerte. Se ha considerado que estos estudios representan la evidencia de mayor peso. Por el contrario, se ha considerado que los estudios aleatorizados sin enmascaramiento cruzado y los estudios que han utilizado variables menos robustas (como la isquemia resistente al tratamiento o la necesidad de revascularización) confieren menos peso en la evidencia. Cuando

(*) Estas nuevas guías que evalúan y resumen la información disponible más reciente sobre el manejo de los pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), reemplazan también en su versión traducida al castellano a las Guías publicadas por la Sociedad Española de Cardiología en el año 2000¹ y actualizadas posteriormente en el año 2002². Es importante recordar una vez más que las guías no son sustitutas de los libros de texto y que las decisiones se deben de tomar de forma individualizada en base a las características de cada paciente y también a las circunstancias del momento y lugar en que nos encontremos. Por ello, tiene sentido conocer también algunos aspectos propios de la realidad de nuestro país, y organizar la asistencia de estos pacientes de tal forma que la mayor parte de ellos se puedan beneficiar de los tratamientos recomendados en las guías.

1. López Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53:838-50.
2. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:631-42.

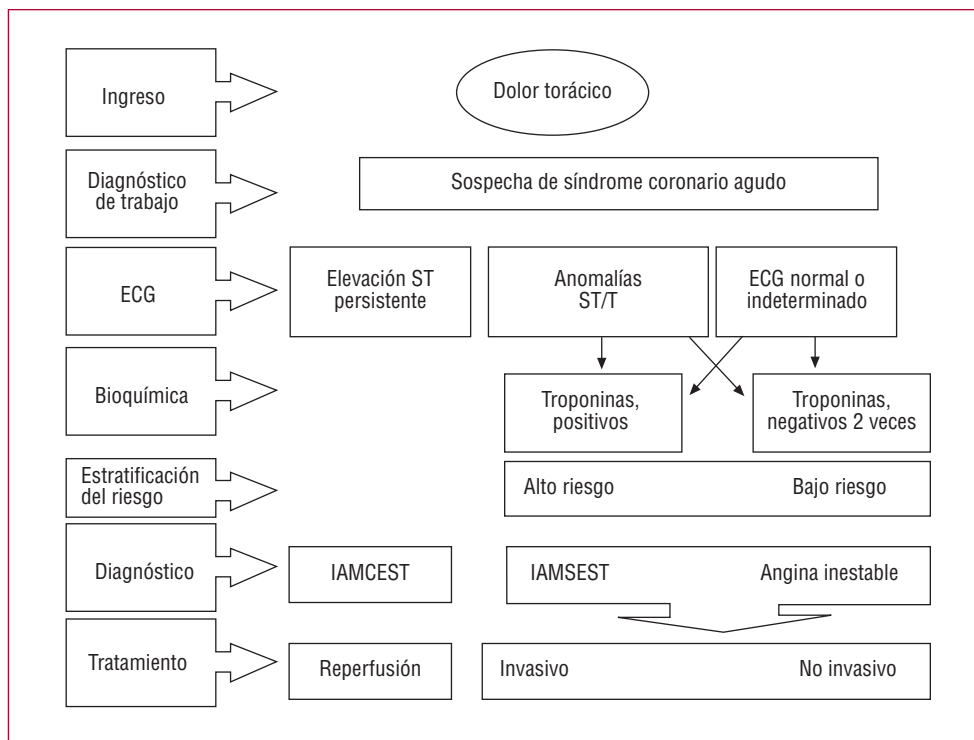


Fig. 1. El espectro de los síndromes coronarios agudos.

sólo se ha contado con datos procedentes de estudios más pequeños, se han utilizado metaanálisis. Sin embargo, incluso los estudios clínicos controlados más grandes no cubren todos los aspectos que se puede observar en la vida real. Por lo tanto, algunas recomendaciones proceden de análisis de subgrupos de estudios más grandes, a falta de estudios independientes con suficiente poder estadístico. Además, la aparición de nuevos estudios en un área que está cambiando tan rápidamente va a suponer un reto constante a las recomendaciones actuales.

Los costes sanitarios se están convirtiendo en un tema de importancia creciente en muchos países. Aunque este aspecto no debe formar parte de la toma de decisiones, es necesario tener presente el coste de los procedimientos que se emplean. Por lo tanto, se proporciona también el número necesario de pacientes que hay que tratar (NNT) para prevenir un episodio en las opciones más importantes de tratamiento. El NNT parece ser la aproximación más transparente para comparar estudios de diferente tamaño y con variables de estudio diferentes. Por ejemplo, un NNT = 50 para prevenir una muerte debe interpretarse de forma diferente que un NNT = 50 para evitar una rehospitalización⁴.

2. EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El diagnóstico de SCASEST es más difícil de establecer que el de IAMCEST y, por lo tanto, su prevalencia es más difícil de estimar. Además, recientemente se ha introducido una nueva definición de IM que

tiene en cuenta el uso de biomarcadores de muerte celular más específicos y sensibles⁵. En este contexto, la prevalencia relativa de SCASEST respecto a IAMCEST se ha determinado a partir de diversos sondeos y registros⁶⁻¹⁵. En conjunto, los datos señalan que la incidencia anual de SCASEST es más alta que la de IAMCEST. La relación entre SCASEST e IAMCEST ha cambiado con el paso del tiempo, ya que la tasa de SCASEST ha aumentado respecto a la de IAMCEST, sin que haya una explicación clara sobre las razones que han motivado esa evolución¹⁶. Este cambio en el patrón del SCASEST puede estar ligado a los cambios en el manejo de la enfermedad y los mayores esfuerzos que se han realizado para la prevención de la EAC en los últimos 20 años¹⁷⁻²⁰. En conjunto, se ha demostrado a partir de los registros y sondeos que la incidencia anual de admisiones hospitalarias por SCASEST está en alrededor de 3 cada 1.000 habitantes. Hasta la fecha, no existen estimaciones claras para Europa considerada como un todo, por la falta de un centro común para realizar estadísticas sanitarias centralizadas. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad es muy variable entre los distintos países europeos y hay un fuerte gradiente del oeste al este, con incidencias más elevadas y mayores tasas de mortalidad en los países del centro y el este de Europa.

En general, el pronóstico de SCASEST puede derivarse de los sondeos realizados en todo el mundo que hayan incluido a más de 100.000 pacientes. Los datos demuestran de forma constante que la tasa de mortalidad a 1 y a 6 meses son más altas en las poblaciones de

los sondeos que en los estudios clínicos aleatorizados. La mortalidad hospitalaria es más alta en los pacientes con IAMCEST que en pacientes con SCASEST (el 7 y el 5%, respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad de ambos cuadros son muy parecidas (el 12 y el 13%, respectivamente)^{21,22}. El seguimiento a largo plazo de quienes sobreviven y llegan al hospital demuestra que las tasas de mortalidad son más altas en los pacientes con SCASEST que en los que presentan SCACEST, y la diferencia es el doble a los 4 años²³. Esta diferencia en la evolución a medio y largo plazo puede deberse a diferencias en el perfil de los pacientes, ya que los pacientes con SCASEST tienden a ser más mayores, con más comorbilidades, especialmente diabetes e insuficiencia renal. La diferencia también puede deberse a un mayor grado de enfermedad vascular y arterial coronaria o a la persistencia de factores desencadenantes como la inflamación^{24,25}.

Las implicaciones para el tratamiento son las siguientes:

- Los SCASEST son más frecuentes que el IAMCEST.

- Al contrario de lo que ocurre en el IAMCEST, en el que la mayoría de los episodios tienen lugar antes o poco después de la presentación, en los SCASEST los episodios continúan durante días y semanas.

- Las mortalidades del IAMCEST y el SCASEST a los 6 meses son comparables.

Esto implica que las estrategias de tratamiento de los SCASEST tienen que dirigirse a los requerimientos de la fase aguda y al tratamiento a largo plazo (*).

3. FISIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis es una enfermedad fibroproliferativa, inmunoinflamatoria y multifocal crónica de las arte-

rias de tamaño mediano o grande, causada principalmente por una acumulación lipídica²⁶. La EAC incluye dos procesos distintos: un proceso constante y apenas reversible que produce un estrechamiento luminal (aterosclerosis) gradual y lento, en décadas, y un proceso dinámico y potencialmente reversible que modifica la progresión lenta hacia una forma súbita e impredecible y causa una rápida oclusión coronaria parcial o completa (trombosis, vasospasmo o ambos). Por lo tanto, las lesiones coronarias sintomáticas contienen una mezcla variable de aterosclerosis crónica y trombosis aguda. Puesto que la naturaleza exacta de esta mezcla no se conoce en cada paciente, a menudo se utiliza el término aterotrombosis. Generalmente la aterosclerosis predomina en las lesiones que originan la angina estable crónica, mientras que la trombosis es el componente esencial de las lesiones que desencadenan los SCA^{27,28}.

Los SCA son una manifestación de la aterosclerosis que pone en riesgo la vida del paciente y normalmente se precipita por la aparición de una trombosis aguda, inducida por la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, que produce una reducción súbita y crítica del flujo sanguíneo. En el complejo proceso de rotura de una placa, se ha demostrado que la inflamación es un elemento fisiopatológico clave. En casos esporádicos, los SCA pueden tener una etiología no aterosclerótica, como en la arteritis, el traumatismo, la disección, la tromboembolia, las anomalías congénitas, la adicción a la cocaína y las complicaciones del cateterismo cardiaco. Algunos de los elementos clave de la fisiopatología de esta enfermedad se describen con más detalle porque son muy importantes para entender las estrategias terapéuticas.

3.1. La placa vulnerable

La aterosclerosis no es un proceso lineal y continuo, sino más bien una enfermedad con fases alternativas de estabilidad e inestabilidad. Los síntomas súbitos e imprevistos parecen estar relacionados con la rotura de la placa. Las placas que tienen mayor propensión a la inestabilidad y la rotura tienen un núcleo lipídico grande, baja densidad de células musculares lisas, alta concentración de células inflamatorias y una delgada cápsula fibrosa que recubre el núcleo lipídico, en contraste con las placas estables²⁹. La vulnerabilidad de la placa puede depender también del estrés circunferencial de la pared, la localización y el tamaño de la placa y el impacto del flujo contra la superficie luminal de la placa. Además de la rotura de la placa, la erosión de la placa es otro de los mecanismos subyacentes en los SCA. Cuando ocurre la erosión, el trombo se adhiere a la superficie de la placa, mientras que en los casos de rotura de la placa el trombo afecta a las capas más profundas que se encuentran bajo el núcleo lipídico. Este fenómeno puede contribuir al crecimiento y la progre-

(*) En nuestro país se han llevado a cabo varios registros sobre el manejo y pronóstico de los pacientes que ingresan con un SCASEST, entre los que destaca por su cuidadoso diseño y resultados el estudio DESCARTES (*Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español*)¹. En este estudio, realizado en el año 2002, se incluyeron 1877 pacientes consecutivos con un SCASEST ingresados en 52 hospitales españoles con distintos recursos cardiológicos, seleccionados al azar y que cumplieron con los criterios de control de calidad del estudio. En el DESCARTES se evidenció una atención subóptima de los SCASEST respecto a lo recomendado en las guías, con cifras de mortalidad del 3,7% a los 28 días y del 7,8% a los 6 meses de seguimiento. Además, con los resultados de este estudio quedó bien patente que la infratilización de los tratamientos recomendados en las guías influía de forma determinante en el pronóstico de los pacientes ingresados con un SCASEST en nuestro país².

1. Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244-52.
2. Heras M, Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J, DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart*. 2006;92¹¹:1571-6.

sión rápida de la placa cuando el trombo queda modificado por el remodelado positivo.

Normalmente, la cápsula fibrosa contiene una alta concentración de colágeno de tipo I y puede resistir grandes tensiones sin llegar a romperse. A pesar de esto, se trata de una estructura dinámica, que se encuentra en un equilibrio continuo entre la síntesis de colágeno modulada por factores de crecimiento y su degradación por proteasas procedentes de los macrófagos activados. La apoptosis de las células musculares lisas también puede debilitar el tejido capsular y favorecer la rotura de la placa. Está bien demostrada en estudios anatomopatológicos la infiltración de macrófagos; la proporción de macrófagos en las placas rotas es 6-9 veces mayor que en las placas estables y se caracteriza por la presencia de linfocitos T activados en el lugar de la rotura de la placa, que pueden liberar diversas citocinas capaces de activar los macrófagos y promover la proliferación de las células musculares lisas³⁰. Estas células pueden producir proteasas que digieren la matriz extracelular. In vitro, los macrófagos inducen la digestión del colágeno obtenido a partir de cápsulas fibrosas humanas, y los inhibidores de las proteasas han demostrado ser capaces de bloquear este proceso.

3.2. Trombosis coronaria

El papel fundamental de la trombosis en el desarrollo de los SCA se ha demostrado ampliamente a partir de datos de autopsias^{31,32} y por detección angiográfica y angioscópica de los trombos en el lugar de la lesión causal³³. Además, la detección de marcadores de la generación de trombina y de la activación plaquetaria³⁴ y la evidencia de mejoría con los tratamientos antitrombóticos han contribuido a nuestra comprensión del papel de la trombosis en los SCA.

La trombosis coronaria en los SCA se suele desarrollar en el lugar de la placa vulnerable. El núcleo lipídico expuesto tras la rotura de la placa es muy trombogénico y tiene una elevada concentración de factor tisular³⁵. La trombosis se induce en el lugar de la rotura o erosión de la placa y puede conducir a cambios rápidos en el grado de estenosis que pueden causar una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo en los casos de IAMCEST, mientras que es rico en plaquetas y parcial o intermitentemente oclusivo en los SCASEST.

La trombolisis espontánea puede explicar la intermitencia de episodios de oclusión/suboclusión vascular trombótica y la consecuente isquemia transitoria. Un trombo rico en plaquetas en el lugar de la rotura de la placa puede fragmentarse en partículas pequeñas que, a su vez, pueden embolizar y ser arrastradas hasta ocluir arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis en el miocardio irrigado por el vaso de origen, con lo que

produce la liberación de marcadores de necrosis miocárdica^{31,32}.

3.3. El paciente vulnerable

Hay cada vez más evidencia tanto experimental como clínica de la naturaleza difusa de las placas inestables en los pacientes con SCA. En este tipo de pacientes se ha documentado la existencia de múltiples sitios de rotura de la placa con o sin trombosis intracoronaria, junto con concentraciones elevadas de varios marcadores sistémicos de inflamación y trombosis, así como una activación del sistema de coagulación³⁶⁻³⁸. Se ha descrito que la hipercolesterolemia, el tabaquismo y el aumento de la concentración de fibrinógeno contribuyen a la inestabilidad en estos pacientes, lo que conduce a las complicaciones trombóticas.

El concepto de inestabilidad generalizada tiene implicaciones terapéuticas importantes porque, más allá de las estrategias de revascularización focales, estos pacientes deberían recibir tratamiento sistémico para estabilizar el perfil de alto riesgo que puede causar episodios isquémicos recurrentes.

3.4. Disfunción endotelial vasodilatadora

Cambios menores en el tono coronario pueden afectar de forma importante al riego sanguíneo miocárdico y causar un flujo insuficiente durante el ejercicio o el reposo. El vasospasmo ocurre sobre todo en el lugar donde se encuentran las placas ateroscleróticas, en las que las plaquetas y los trombos intracoronarios liberan localmente sustancias vasoconstrictoras como la serotonina, el tromboxano A₂ y la trombina. Se ha demostrado que el endotelio es un órgano multifuncional cuya integridad es esencial para la modulación normal del tono. La disfunción endotelial está ligada al pronóstico y se desenmascara por la vasoconstricción inducida por acetilcolina y metacolina^{39,40}. El prototipo de obstrucción coronaria dinámica como causa de SCA es la angina variante de Prinzmetal, en la que el vasospasmo coronario es el principal determinante de una abrupta reducción del flujo. Esto suele ocurrir en los puntos de estenosis crítica o subcrítica⁴¹.

3.5. Aterosclerosis acelerada

El daño endotelial severo parece ser el episodio crítico inicial que causa la proliferación de las células musculares lisas en la aterosclerosis acelerada. Este fenómeno va seguido por una intensa activación de las plaquetas y la formación de un trombo que conduce a un estrechamiento coronario de progresión rápida. Un estudio angiográfico de pacientes que estaban en la lista de espera para revascularización coronaria percutánea ha demostrado que la progresión rápida de estenosis aterosclerótica preexistente es re-

lativamente común, y que el riesgo derivado de las estenosis complicadas es mayor que el de las lesiones no complicadas⁴².

3.6. Mecanismos secundarios

Diversos mecanismos extracardiacos pueden causar un aumento crítico en el consumo miocárdico de oxígeno por encima del umbral de suministro, lo que facilitaría la aparición de un episodio de SCA con o sin estenosis coronaria preexistente. Los mecanismos relacionados con un aumento del consumo miocárdico de oxígeno son la fiebre, la taquicardia, la tirotoxicosis, el estado hiperadrenérgico, la aparición de un estrés emocional súbito y el aumento de la poscarga ventricular izquierda (hipertensión, estenosis aórtica), mientras que los relacionados con una disminución de la liberación de oxígeno en el miocardio son la anemia, la metahemoglobinemia y la hipoxemia. Se ha demostrado que algunos desencadenantes, como los disgustos, el ejercicio físico vigoroso, la falta de sueño o comer en exceso, pueden precipitar el inicio de un SCA⁴³.

3.7. Daño miocárdico

Los estudios anatomopatológicos en pacientes con SCASEST muestran un amplio espectro de hallazgos en el miocardio irrigado por el vaso afectado. El miocardio puede ser normal o puede haber diversos grados de necrosis. En algunos pacientes se ha demostrado la existencia de áreas focales de necrosis celular en el miocardio irrigado por la arteria afectada, lo que se ha atribuido a episodios repetidos de embolización trombótica^{31,32}. Se ha demostrado que la necrosis miocárdica focal está rodeada por áreas de inflamación⁴⁴. En la práctica clínica, este daño menor sólo puede detectarse por la elevación de la troponina T cardíaca (cTnT) o de la troponina I (cTnI), y se ha clasificado como IM según el Documento de Consenso de la ESC/AHA/ACC⁵. Este concepto tiene importancia clínica, ya que de él se derivan implicaciones prácticas en el pronóstico a corto plazo y la elección del tratamiento.

4. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL RIESGO

En los SCA, el diagnóstico y la estratificación del riesgo están estrechamente ligados. Durante el proceso diagnóstico de los SCA y la exclusión de diagnósticos diferenciales, el riesgo se evalúa repetidamente y sirve como guía para el manejo terapéutico. Los pacientes con SCASEST tienen un elevado riesgo de IM, recurrencia de IM o muerte. El riesgo no debe ser entendido como dicotomía, sino más bien como un continuo desde los pacientes de riesgo muy elevado hasta los pacientes de bajo riesgo.

4.1. Presentación clínica e historia

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

- Dolor anginoso prolongado (> 20 min) en reposo.
- Angina grave de nueva aparición (clase III de la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society⁴⁵ [CCS]).
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina de clase ≥ III CCS (angina *in crescendo*) o
- Angina post-IM.

El dolor prolongado se observa en el 80% de los pacientes, mientras que la angina de novo o acelerada se observa sólo en el 20% de los casos⁴⁶. Es importante subrayar que basándose en los síntomas no se puede establecer una diferenciación fiable entre SCASEST y SCACEST.

La presentación clínica típica de los SCASEST es la presión retroesternal o pesadez («angina») que irradia hacia el brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula y puede ser intermitente (normalmente dura varios minutos) o persistente. Este tipo de dolencia se puede acompañar de otros síntomas como diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea y síncope. No obstante, no son infrecuentes las presentaciones atípicas de los SCASEST⁴⁷, como dolor epigástrico, indigestión de aparición reciente, dolor torácico transfixiante, dolor torácico con características pleuríticas o disnea creciente. Los síntomas atípicos se observan más frecuentemente en los pacientes más jóvenes (25-40 años) y en los de más edad (> 75 años), en las mujeres y en los pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica o demencia^{47,48}. La ausencia de dolor torácico puede conducir a que no se diagnostique la enfermedad o a un tratamiento insuficiente⁴⁹. Los retos diagnósticos y terapéuticos se presentan sobre todo cuando el ECG es normal o casi normal o, por el contrario, cuando el ECG es anormal en condiciones basales debido a enfermedades subyacentes, como los defectos de conducción intraventriculares o la hipertrofia ventricular izquierda¹³.

Hay algunas características relacionadas con los síntomas que pueden apuntar al diagnóstico de EAC y guiar el manejo. La exacerbación de los síntomas por el ejercicio físico o su alivio con el reposo o después de la administración de nitratos indican isquemia. Los síntomas en reposo se acompañan de un peor pronóstico que los síntomas que aparecen sólo durante el ejercicio físico. En pacientes con síntomas intermitentes, la aparición de un número creciente de episodios que preceden el episodio principal también puede influir en el resultado clínico. La taquicardia, la hipotensión o la insuficiencia cardíaca durante la presentación indican

un mal pronóstico y requieren un diagnóstico y un tratamiento rápidos. Es importante identificar las circunstancias clínicas que pueden exacerbar o precipitar la aparición de SCASEST, como anemia, infección, inflamación, fiebre y trastornos metabólicos o endocrinos (sobre todo tiroideos).

Braunwald⁵⁰ introdujo una clasificación de angina inestable, basada en la intensidad del dolor, las circunstancias en que tiene lugar y los factores precipitantes de su aparición, que posteriormente se validó como herramienta pronóstica⁵¹. Sin embargo, su utilidad en el contexto clínico se limita a la observación de que los pacientes con dolor en reposo durante las últimas 48 h están en mayor riesgo, sobre todo si las troponinas están elevadas⁵².

Cuando el paciente está sintomático, hay varias características clínicas que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de EAC y, por lo tanto, de SCASEST, como la edad avanzada, el sexo masculino y la aterosclerosis conocida en territorios no coronarios, como en el caso de la enfermedad periférica o la enfermedad arterial carotídea. La presencia de factores de riesgo, en especial diabetes mellitus e insuficiencia renal, así como manifestaciones previas de EAC, por ejemplo IM previo, intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de derivación aortocoronaria, también aumentan la probabilidad de SCASEST. No obstante, todos estos factores son no específicos, de manera que se debe sobrestimar su valor diagnóstico.

4.2. Herramientas diagnósticas

4.2.1. Evaluación física

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

4.2.2. Electrocardiograma

El ECG de reposo de 12 derivaciones es la herramienta diagnóstica de primera línea en la evaluación

de pacientes con sospecha de SCASEST. Se debe realizar en los primeros 10 min después del primer contacto médico desde la llegada del paciente a urgencias y debe interpretarlo inmediatamente un médico cualificado⁵³. La elevación persistente del segmento ST (> 20 min) indica IAMCEST, que requiere un tratamiento diferente². En ausencia de elevación del segmento ST, se debe obtener registros adicionales mientras el paciente está sintomático y compararlos con los registros obtenidos durante la fase asintomática. Puede tener valor la comparación con un ECG previo cuando esté disponible, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos concomitantes como la hipertrofia ventricular izquierda o un IM previo. Los registros de ECG deben repetirse por lo menos a las 6 y a las 24 h y en caso de recurrencia de dolor torácico/síntomas. Se recomienda realizar un ECG antes del alta.

Los cambios en el segmento ST y en la onda T del ECG son indicios de EAC^{21,54}. El número de derivaciones que demuestran la depresión ST y la magnitud de la depresión ST indica el alcance y la gravedad de la isquemia y se correlaciona con el pronóstico⁵⁵. Una depresión del segmento ST $\geq 0,5$ mm (0,05 mV) en 2 o más derivaciones contiguas en el contexto clínico apropiado indica SCASEST y está ligado al pronóstico⁵⁶. Una depresión del ST menor (0,5 mm) puede ser difícil de medir en la práctica clínica. Es más relevante la depresión del ST ≥ 1 mm (0,1 mV), que se relaciona con una tasa de mortalidad e IM al año del 11%⁵⁴. Una depresión del ST ≥ 2 mm conlleva un riesgo de muerte unas 6 veces mayor⁵⁷. La depresión del segmento ST combinada con una elevación del ST transitoria también identifica a un subgrupo de alto riesgo⁵⁸.

Los pacientes con depresión del segmento ST tienen un riesgo de nuevos episodios cardíacos mayor que quienes tienen una sola inversión de la onda T (> 1 mm) en derivaciones con ondas R predominantes, que a su vez tienen un riesgo mayor que quienes tienen un ECG normal al ingreso. Algunos estudios han arrojado dudas sobre el valor pronóstico de la inversión aislada de la onda T. Sin embargo, la inversión profunda simétrica de las ondas T en las derivaciones torácicas anteriores se relaciona a menudo con una estenosis proximal significativa de la coronaria descendente anterior izquierda o del tronco principal⁵⁹.

Hay que subrayar que un ECG completamente normal no excluye la posibilidad de SCASEST. En diversos estudios, alrededor de un 5% de los pacientes con un ECG normal que fueron dados de alta de urgencias presentaban un IAM o una angina inestable^{60,61}. En especial, la isquemia en el territorio de la arteria circunfleja a menudo escapa del ECG común de 12 derivaciones, pero se puede detectarla en las derivaciones V4R y V3R, así como en las V7-V9. Los episodios transitorios de bloqueo de rama ocurren ocasionalmente durante los ataques isquémicos.

Monitorización continua del segmento ST

El ECG estándar en reposo no refleja adecuadamente la naturaleza dinámica de la trombosis coronaria y la isquemia miocárdica. Casi dos tercios de todos los episodios isquémicos en la fase de inestabilidad no producen signos clínicos y, por lo tanto, es poco probable que se pueda detectarlos en un ECG convencional. La monitorización continua del segmento ST con ECG 12 derivaciones asistida por ordenador es una herramienta diagnóstica útil. Diversos estudios han revelado que entre el 15 y el 30% de los pacientes con SCASEST tienen episodios transitorios de cambios del segmento ST, fundamentalmente depresión del segmento ST. Estos pacientes tienen aumentado el riesgo de episodios cardíacos ulteriores. La monitorización del ST añade una información pronóstica independiente al ECG en reposo, troponinas y otros parámetros clínicos⁶²⁻⁶⁵.

Ejercicio u otras pruebas de estrés

No se debe realizar ninguna prueba de estrés en pacientes que siguen teniendo dolor torácico isquémico típico. No obstante, la prueba de estrés tiene un valor predictivo y es útil antes del alta en los pacientes con un ECG no diagnóstico, siempre que no haya dolor ni signos de insuficiencia cardíaca y los biomarcadores sean normales (varias determinaciones). La prueba de esfuerzo precoz tiene un alto valor predictivo negativo. Los parámetros que reflejan la funcionalidad del corazón aportan una información pronóstica por lo menos tan alta como los que reflejan isquemia, y la combinación de estos parámetros es lo que proporciona la mejor información pronóstica⁶⁶.

4.2.3. Marcadores bioquímicos

Recientemente se ha investigado sobre diversos biomarcadores para utilizarlos en el diagnóstico y la estratificación del riesgo. Estos marcadores reflejan distintos aspectos fisiopatológicos de los SCASEST, tales como el daño celular miocárdico menor, la inflamación, la activación plaquetaria o la activación neurohormonal. Para el pronóstico a largo plazo, los indicadores de disfunción ventricular izquierda y renal o de diabetes también son importantes.

Marcadores de daño miocárdico

La cTnT o la cTnI son los marcadores de daño miocárdico preferidos porque son más específicos y más sensibles que las enzimas cardíacas tradicionales, como la creatincinasa (CK) o su isoenzima MB (CK-MB). En este contexto, la mioglobina no es lo suficientemente específica y sensible para permitir la detección de daño celular miocárdico y, por lo tanto, no está recomendada para el diagnóstico habitual y la estratificación del riesgo⁶⁷.

Se considera que la elevación de las troponinas cardíacas refleja una necrosis celular miocárdica irrever-

sible, que normalmente resulta de la embolización distal de trombos ricos en plaquetas desde el lugar de la rotura de la placa. De acuerdo con esto, se puede considerar a las troponinas un marcador subrogado de la formación activa de un trombo. En el contexto de la isquemia miocárdica (dolor torácico, cambios en el segmento ST), la elevación de las troponinas se debe entender como infarto de miocardio, de acuerdo con el Documento de Consenso de la ESC/ACC/AHA⁵ que se encuentra actualmente en revisión⁶⁸.

Las troponinas son el mejor biomarcador para predecir el resultado clínico a corto plazo (30 días) con relación al IM y la muerte⁶⁹⁻⁷². El valor pronóstico de las determinaciones de troponinas también se ha confirmado para el resultado a largo plazo (1 año y más). El riesgo elevado por el aumento de la concentración de troponinas es independiente y se suma a otros factores de riesgo, como los cambios en el ECG en reposo o en la monitorización continua y los marcadores de la actividad inflamatoria^{52,71}. Además, la identificación de pacientes con alta concentración de troponinas también es útil para seleccionar el tratamiento adecuado en pacientes con SCASEST⁷³⁻⁷⁵.

En pacientes con IM se produce un aumento inicial de las troponinas en la sangre periférica que ocurre a las 3-4 h. La concentración de troponinas puede permanecer elevada hasta 2 semanas debido a la proteólisis del aparato contráctil. En los SCASEST, una menor elevación de las troponinas puede llegar a medirse sólo durante 48-72 h (fig. 2). La alta sensibilidad de la determinación de troponinas permite la detección de un daño miocárdico indetectable por CK-MB en hasta un tercio de los pacientes que presentan un SCASEST. Las elevaciones de troponinas menores o moderadas conllevan el mayor riesgo precoz en pacientes con SCASEST⁷².

Una única determinación de troponinas negativa cuando el paciente llega al hospital no es suficiente para descartar una elevación, ya que en muchos pacientes el aumento de las troponinas sólo se puede detectar en las horas siguientes. Para demostrar o excluir el daño miocárdico, se debe tomar muestras de sangre repetidamente y realizar determinaciones a las 6-12 h del ingreso y tras cualquier episodio posterior de dolor torácico grave⁷⁶. Se puede omitir una segunda muestra en ausencia de otros hallazgos sospechosos sólo cuando el último episodio de dolor torácico tuvo lugar más de 12 h antes de la determinación inicial de troponinas.

Es importante recalcar que otras afecciones que ponen en riesgo la vida del paciente y cursan con dolor torácico, como el aneurisma disecante de la aorta o la embolia pulmonar, pueden dar lugar a aumento de las troponinas, y se debe considerar siempre el diagnóstico diferencial. La elevación de las troponinas cardíacas también ocurre en el contexto de daño miocárdico no coronario (tabla 3). Este hecho refleja la sensibilidad del marcador al daño celular miocárdico y no se debe considerarlo un falso resultado positivo. Los ver-

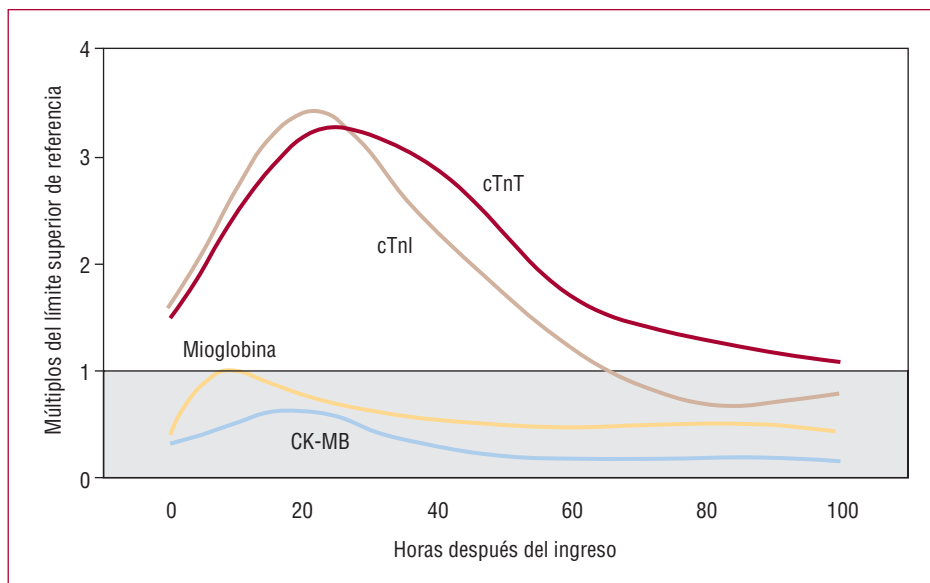


Fig. 2. Ejemplo de liberación de marcadores cardíacos en un paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (el área sombreada indica el intervalo de normalidad).

daderos «falsos positivos» se han descrito en las miopatías esqueléticas o en la insuficiencia renal crónica. La elevación de las troponinas se encuentra frecuentemente cuando la concentración de creatinina sérica es $> 2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/l}$) en ausencia probada de SCA, y también se asocia con un pronóstico adverso^{77,78}. Los aumentos de troponinas que no pueden explicarse son muy raros.

No hay una diferencia fundamental entre la troponina T y la troponina I. Las diferencias entre los resultados de los diferentes estudios se explican fundamentalmente por la variación en los criterios de inclusión, diferencias en los patrones de las muestras y el uso de análisis con distintos puntos de corte diagnósticos. Los puntos de corte para el IM cuando se usan troponinas cardíacas deben basarse en el percentil 99 de la concentración obtenida en los controles sanos, tal como recomienda el Comité de Consenso. Una imprecisión aceptable (coeficiente de variación) en el percentil 99 para cada análisis debe ser $\leq 10\%$ ⁵. Cada laboratorio en particular debe evaluar regularmente el intervalo de valores de referencia en su contexto específico.

El diagnóstico de SCASEST no debe realizarse nunca únicamente sobre la base de los biomarcadores cardíacos, cuya elevación debe interpretarse en el contexto de otros hallazgos clínicos.

Marcadores de actividad inflamatoria

Entre los numerosos marcadores inflamatorios que se estudió en la pasada década, la proteína C reactiva medida por análisis de alta sensibilidad (PCRus) es la que se ha estudiado más ampliamente y la que tiene relación con las mayores tasas de episodios adversos. Sigue sin conocerse el origen exacto de la elevación de la PCRus entre los pacientes con SCASEST. Dado que el daño miocárdico también es uno de los principales estímulos

TABLA 3. Enfermedades no coronarias con elevación de las troponinas⁶⁸

Insuficiencia cardíaca congestiva grave: aguda y crónica
Diseccción aórtica, valvulopatía aórtica, o miocardiopatía hipertrófica
Contusión cardíaca, ablación, estimulación cardíaca, cardioversión o biopsia endomiocárdica
Enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, miocarditis o extensión miocárdica de endocarditis/pericarditis
Crisis hipertensiva
Taquiarritmias o bradiarritmias
Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar severa
Hipotiroidismo
Síndrome del <i>apical ballooning</i>
Disfunción renal crónica o aguda
Enfermedad neurológica aguda, como accidente cerebrovascular o hemorragia subaracnoidea
Enfermedades infiltrativas, como amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis o escleroderma
Toxicidad farmacológica, como adriamicina, 5-fluorouracilo, herceptina, venenos de serpiente
Quemaduras, cuando afectan a más del 30% de la superficie corporal
Rabdomiolisis
Pacientes críticos, especialmente con insuficiencia respiratoria o sepsis

inflamatorios, un proceso inflamatorio agudo inducido por daño miocárdico se superpone a una enfermedad inflamatoria crónica, y los dos procesos pueden influir el resultado clínico a largo plazo en los SCASEST.

Hay evidencia firme de que, incluso entre pacientes con SCASEST con troponinas negativas, la elevación de la concentración de PCRus predice la mortalidad a largo plazo (> 6 meses)^{37,71,79,80}. El estudio FRISC ha confirmado que la mortalidad está asociada con la elevación de la concentración de PCRus en el momento

del episodio principal y sigue aumentando durante 4 años³⁶. Esto se ha observado también en cohortes grandes de pacientes sometidos a ICP planeada⁸¹. Sin embargo, la PCRus no tiene utilidad en el diagnóstico de SCA.

Marcadores de activación neurohormonal

La activación neurohormonal del corazón puede monitorizarse por la determinación de la concentración sistémica de péptidos natriuréticos segregados por el corazón. Los péptidos natriuréticos, tales como los péptidos de tipo B (BNP) o su fragmento N-terminal prohormonal (NT-proBNP), son marcadores altamente sensibles y muy específicos para la detección de la disfunción ventricular izquierda. Hay datos retrospectivos muy sólidos en los SCASEST que demuestran que entre los pacientes con elevación del BNP o del NT-proBNP la tasa de mortalidad es 3-5 veces la de los pacientes que tienen concentraciones más bajas^{82,83}. La concentración tiene firme relación con el riesgo de muerte incluso cuando se ajusta por la edad, la clase Killip y la fracción de eyección ventricular izquierda⁷¹. Las cifras obtenidas pocos días después del inicio de los síntomas parecen tener un valor predictivo superior cuando se las compara con las de determinaciones realizadas en el momento del ingreso^{84,85}. Los péptidos natriuréticos son marcadores útiles en la sala de urgencias para evaluar el dolor torácico o la disnea, y se ha demostrado su utilidad para diferenciar las causas cardíacas de la disnea de las no cardíacas. Sin embargo, son marcadores de pronóstico a largo plazo y tienen poco valor para la estratificación inicial del riesgo y, por lo tanto, para la elección de la estrategia terapéutica inicial en los SCASEST⁸⁶.

Marcadores de función renal

La alteración de la función renal es un potente factor predictor independiente de la mortalidad a largo plazo en los pacientes con SCASEST^{71,87,88}. La concentración de creatinina sérica es un indicador menos fiable de la función renal que el aclaramiento de creatinina (ACr) o la tasa de filtración glomerular (TFG), porque la afectan múltiples factores, como la edad, el peso, la masa muscular, la raza y diversas medicaciones⁸⁹. Se ha ideado varias fórmulas para mejorar la precisión de la medida de creatinina sérica como variable subrogada de la TFG, como las ecuaciones de Cockcroft-Gault⁹⁰ y la ecuación abreviada de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD)⁹¹. La mortalidad a largo plazo está influida por el grado de función renal, ya que aumenta de forma exponencial con la disminución de la TFG/ACr. Cuando se comparó con la de los pacientes que tienen una función renal normal, la *odds ratio* (OR) para la muerte a 1 año fue de 1,76 en los casos de disfunción renal leve, OR = 2,72 en la disfunción renal moderada, y OR = 6,18 en la disfunción renal

grave⁸⁸ (véase la sección 7.4 sobre enfermedad renal crónica) (*).

La cistatina C se considera un marcador subrogado de la función renal mejor que la determinación del ACr o la TFG^{93,94}. La cistatina C es un inhibidor de la proteínasa de cisteína producido por todas las células nucleadas a tasa constante y excretado a la circulación sanguínea. Debido a su bajo peso molecular (13 kDa), se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe y cataboliza casi en su totalidad, pero no se secreta por las células tubulares. La concentración de cistatina C ha demostrado ser un buen marcador del pronóstico⁹⁵, aunque todavía no se encuentra ampliamente disponible.

Nuevos biomarcadores

Todavía hay un número considerable de pacientes que no se puede identificar como de alto riesgo por los biomarcadores habitualmente empleados. Como consecuencia de esto, en los últimos años se ha investigado sobre un gran número de nuevos biomarcadores que se pueda usar junto con los marcadores establecidos, con el fin de explorar su utilidad como herramientas diagnósticas y de estratificación de riesgo. Se ha estudiado varios biomarcadores nuevos. Entre éstos se encuentran los marcadores de estrés oxidativo (mieloperoxidasa)^{96,97}, los marcadores de trombosis e inflamación (p. ej., el ligando CD40 soluble)^{98,99} o los marcadores involucrados en la parte superior de la cascada inflamatoria, como los marcadores específicos de inflamación vascular. Todos han demostrado su valor incremental sobre las troponinas en los análisis retrospectivos, pero no han sido probados prospectivamente y no se encuentran disponibles para su uso habitual.

Aproximación con multimarcadores

Dado que los SCASEST forman parte de un cuadro complejo, la utilización de diversos marcadores que reflejen las respectivas vías fisiopatológicas puede ser ventajoso para la estratificación del riesgo. Es útil distinguir entre marcadores de riesgo agudo de IM y marcadores de mortalidad a largo plazo. El uso combinado de mar-

(*) También en España ha quedado bien patente la influencia adversa de la insuficiencia renal sobre la mortalidad en los pacientes con un SCASEST¹. Más recientemente se ha demostrado que, incluso en aquellos pacientes con cifras de creatinina sérica dentro de límites normales, el ACr estimado sigue siendo un marcador de riesgo independiente de muerte durante la hospitalización², y también de aparición de nefropatía por contraste tras la realización de una coronariografía³.

1. Fácila L, Núñez J, Boda V, Sanchos J, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:209-16.
2. Carda Barrio R, De Agustín JA, Manzano MC, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, Vilacosta I, et al. Valor pronóstico intrahospitalario del filtrado glomerular en pacientes con síndrome coronario agudo y creatinina normal. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:714-9.
3. De Agustín JA, Carda R, Manzano MC, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, et al. Aclaramiento de creatinina y nefropatía por contraste en pacientes con creatinina normal. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:772-6.

cadores de necrosis miocárdica, inflamación, disfunción miocárdica y renal y activación neurohormonal puede mejorar significativamente nuestra capacidad para identificar correctamente a los pacientes que están en alto riesgo de episodios cardiovasculares futuros. Varios estudios han demostrado que la aproximación con múltiples marcadores mejora la estratificación del riesgo^{71,79,98}.

Actualmente se recomienda el uso de troponinas (cTnT o cTnI) para la estratificación del riesgo agudo cuando el paciente llega al hospital. En ese momento, o durante los días siguientes, la determinación del ACr y el BNP o el NT-proBNP permite la estimación de cualquier disfunción renal o miocárdica, con el impacto que eso conlleva en el tratamiento y el pronóstico a largo plazo. Actualmente sólo la determinación de PCRus está disponible habitualmente para la detección de la actividad inflamatoria subyacente a la mortalidad a largo plazo.

Pruebas con biomarcadores a la cabecera del paciente

Se debe realizar lo más rápidamente posible el diagnóstico de SCASEST y la asignación a un determinado grupo de riesgo (véase la sección 8 sobre estrategias de tratamiento). En este sentido, las pruebas a la cabecera del paciente con marcadores bioquímicos son ventajosas para establecer el diagnóstico. Estas pruebas pueden realizarse directamente junto a la cama del paciente o en localizaciones próximas a éste, como el servicio de urgencias, las unidades de dolor torácico o la unidad de cuidados intensivos^{76,100,101}. Las pruebas de troponinas a la cabecera del paciente deben ser implementadas cuando el laboratorio central no pueda proporcionar normalmente los resultados en los primeros 60 min¹⁰². No se requieren habilidades especiales ni un entrenamiento prolongado para leer los resultados de estos análisis. Por lo tanto, estas pruebas pueden realizarlas diferentes miembros del equipo tras un entrenamiento adecuado¹⁰³. Sin embargo, la lectura de estas pruebas cualitativas en su mayor parte se realiza visualmente y, por lo tanto, depende del observador. Algunas compañías ofrecen dispositivos ópticos de lectura para la sala de urgencias¹⁰⁴. Estas pruebas suelen ser fiables cuando dan un resultado positivo. No obstante, cuando sigue habiendo sospecha de EAC inestable, las pruebas negativas deben repetirse después de un tiempo y un laboratorio central debe verificarlas.

4.2.4. Ecocardiografía e imagen miocárdica no invasiva

La función sistólica ventricular izquierda es una variable pronóstica importante en pacientes con cardiopatía isquémica, y se puede determinar de forma fácil y precisa mediante ecocardiografía. Cuando la determina un equipo experimentado, puede detectar durante la isquemia una posible hipocinesia transitoria localizada o acinesia en segmentos de la pared ventricular izquierda, con una motilidad normal de la pared cuando se resuelve la isquemia. Además, se puede realizar un diag-

nóstico diferencial de estenosis aórtica, disección aórtica, embolia pulmonar o miocardiopatía hipertrófica¹⁰⁵. Por lo tanto, la ecocardiografía debe realizarse de forma sistemática en los servicios de urgencias.

La ecocardiografía de estrés es útil en pacientes estables para obtener evidencia objetiva de isquemia y tiene las mismas indicaciones que otras pruebas esfuerzo¹⁰⁶. De igual manera, también puede utilizarse la escintigrafía de estrés^{107,108} y la imagen por resonancia magnética¹⁰⁹ cuando estén disponibles. La imagen por resonancia magnética es útil para evaluar la viabilidad miocárdica. La escintigrafía miocárdica en reposo ha demostrado ser útil para la selección inicial de pacientes con dolor torácico sin cambios electrocardiográficos o evidencia de IM¹¹⁰.

4.2.5. Imagen de la anatomía coronaria

Las técnicas de imagen proporcionan una información única sobre la EAC y su severidad. El estándar sigue siendo la angiografía coronaria invasiva convencional.

Los pacientes con enfermedad multivaso y los que tienen una estenosis del tronco principal son los que presentan más riesgo de episodios cardíacos mayores¹¹¹. La evaluación angiográfica de las características y la localización de la lesión causal, así como otras posibles lesiones, es esencial cuando se considera la posibilidad de revascularización. Las lesiones complejas, largas y altamente calcificadas, las angulaciones y las tortuosidades extremas del vaso son indicadores de riesgo. El riesgo más alto se asocia a los defectos de llenado indicadores de la formación de trombos intracoronarios.

La tomografía computarizada (TC) cardíaca en su estado de desarrollo actual no puede recomendarse como modalidad de imagen coronaria en los SCASEST por su insuficiente precisión diagnóstica. El rápido desarrollo técnico puede dar lugar a un aumento de la precisión diagnóstica en un futuro próximo y llevar a reconsiderar su uso en el proceso de toma de decisiones¹¹². Además, debido a que la ICP es muy probable, cuando se utiliza la TC como primera opción diagnóstica se pierde tiempo, y se expone al paciente a una radiación innecesaria y al medio de contraste.

La resonancia magnética (RM) no está establecida como una herramienta de imagen para las arterias coronarias. Sólo puede ser útil en el curso de una hospitalización para cuantificar el daño miocárdico o excluir la miocarditis¹⁰⁹. Sin embargo, tanto la TC como la RM pueden estar indicadas para el diagnóstico diferencial de la embolia pulmonar o la disección aórtica.

4.3. Diagnóstico diferencial

Diversas afecciones cardíacas y no cardíacas se parecen a los SCASEST (tabla 4).

Algunas enfermedades cardíacas crónicas subyacentes, como la miocardiopatía hipertrófica y la valvulo-

TABLA 4. Enfermedades cardíacas y no cardíacas que pueden semejar síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Cardíacas	Pulmonares	Hemáticas	Vasculares	Gastrointestinales	Ortopédicas
Miocarditis	Embolia pulmonar	Anemia falciforme	Diseción aórtica	Espasmo esofágico	Discopatía cervical
Pericarditis	Infarto pulmonar		Aneurisma aórtico	Esofagitis	Fractura de costilla
Miopericarditis	Neumonía, pleuritis		Coartación aórtica	Úlcera péptica	Daño o inflamación muscular
Miocardopatía	Neumotórax		Enfermedad cerebrovascular	Pancreatitis	Costocondritis
Valvulopatía <i>Apical ballooning</i> (síndrome de Tako-Tsubo)				Colecistitis	

patía (p. ej., la estenosis aórtica y la insuficiencia aórtica), pueden dar síntomas típicos de SCASEST, elevación de los biomarcadores cardíacos y cambios en el ECG¹¹³. Como algunos pacientes con esas enfermedades subyacentes también tienen EAC, el proceso diagnóstico puede ser difícil.

La miocarditis, la pericarditis y la miopericarditis de distintas etiologías pueden producir un dolor torácico que se parece a la angina típica o a los SCASEST y pueden cursar con elevación de la concentración de biomarcadores cardíacos, cambios en el ECG y anomalías en la motilidad de la pared. A menudo aparece un estado febril similar al de un resfriado, con síntomas que se puede atribuir al tracto respiratorio superior, que precede o acompaña a estas afecciones. No obstante, las infecciones, especialmente las del tracto respiratorio superior, también preceden o acompañan con frecuencia a los SCASEST¹¹⁴. A menudo el diagnóstico definitivo de miocarditis o miopericarditis sólo puede establecerse durante el curso de la hospitalización.

Las enfermedades no cardíacas que ponen en peligro la vida del paciente pueden semejarse a los SCASEST y se debe diagnosticarlas. Entre ellas se encuentra la embolia pulmonar, que puede generar disnea, dolor torácico, cambios en el ECG y una elevación de los biomarcadores cardíacos similar a la que se produce en los SCASEST¹¹⁵. Las pruebas diagnósticas recomendadas son la radiografía de tórax, la TC o la angiografía por RM de las arterias pulmonares y determinación de la perfusión pulmonar y la concentración sanguínea del dímero D. La disección aórtica es otra de las enfermedades que se debe considerar como un diagnóstico diferencial importante. Los SCASEST pueden ser una complicación de la disección aórtica cuando las arterias coronarias están involucradas en la disección. En un paciente con disección aórtica no diagnosticada, el tratamiento actual para los SCASEST puede exacerbar la enfermedad del paciente y dar lugar a un mal pronóstico. Los accidentes cerebrovasculares pueden acompañarse de cambios en el ECG, anomalías en la motilidad de la pared y un aumento de la concentración de biomarcadores cardia-

cos¹¹⁶. Por el contrario, algunos síntomas atípicos, como dolor de cabeza y vértigo, en raras ocasiones pueden ser la única presentación de la isquemia miocárdica.

4.4. Clasificación del riesgo

Se han desarrollado y validado diversas clasificaciones para la estratificación del riesgo en grandes poblaciones de pacientes. En la práctica clínica sólo son útiles las clasificaciones de riesgo simples.

La clasificación de riesgo GRACE^{8,117,118} se basa en una población grande no seleccionada de un registro internacional del espectro completo de pacientes con EAC. Los factores de riesgo se derivaron con un factor predictor independiente para las muertes intrahospitalarias¹¹⁸ y muertes después del alta a los 6 meses⁸. En el cálculo se han incluido variables clínicas, de ECG y de laboratorio fáciles de evaluar, como la edad, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la concentración sérica de creatinina, la clase Killip en el momento del ingreso, la depresión del segmento ST y la elevación de los biomarcadores cardíacos, así como la parada cardíaca. Los modelos fueron validados en los estudios GRACE y GUSTO-2B, y externamente en una población de la Clínica Mayo, un registro canadiense de EAC y un registro portugués. Los modelos del estudio GRACE tienen un muy buen poder discriminativo. Sin embargo, su complejidad requiere herramientas especiales (gráficos, tablas o programas de ordenador) para establecer el riesgo a la cabecera del paciente. El programa de un nomograma simplificado para PDA u ordenador se encuentra disponible de forma gratuita en <http://www.outcomes.org/grace>. Se han desarrollado 3 categorías de acuerdo con la clasificación de riesgo GRACE (tabla 5). Sobre la base de las comparaciones directas¹¹⁹, la clasificación de riesgo GRACE está recomendada como la clasificación de preferencia para aplicar en el momento del ingreso y del alta en la práctica clínica diaria.

La clasificación de riesgo TIMI¹²⁰ procede del estudio de población del TIMI-11B y se ha validado en los pa-

TABLA 5. Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses tras el alta en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto de los registros poblacionales según la clasificación de riesgo GRACE^{8,117}

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

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muertes hasta 6 meses tras el alta (%)
Bajo	≤ 88	< 3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

Para los cálculos, véase <http://www.outcomes.org/grace>.

cientes de los estudios TIMI-11B y ESSENCE, y externamente a partir de las poblaciones de la Clínica Mayo, del TIMI-3 y de un registro portugués. La clasificación de riesgo TIMI se aplicó para analizar la eficacia del tratamiento en varios grupos de riesgo. Es menos precisa para la predicción de episodios, pero su simplicidad la ha convertido en una clasificación útil y ampliamente aceptada. La clasificación FRISC se basa en variables similares y procede del resultado clínico a 1 año del estudio FRISC-2¹²¹. Es la única clasificación del riesgo que ha demostrado repetidamente ser capaz de identificar a los pacientes que se benefician a largo plazo al recibir una estrategia invasiva precoz en un estudio aleatorizado¹²². La clasificación de riesgo PURSUIT se basa en la población del estudio PURSUIT y se ha validado externamente en el registro de SCA canadiense, la población de la Clínica Mayo y el registro portugués¹²³. Permite una estratificación del riesgo separada de pacientes con angina inestable e IAMSEST. Es un modelo complejo con un alto poder discriminativo, pero con una calibración pobre en el registro de SCA canadiense (*).

(*) La aplicabilidad clínica de las puntuaciones de riesgo en pacientes no seleccionados con un SCASEST también se ha puesto de manifiesto en España¹, donde se ha demostrado que es posible identificar correctamente la evolución clínica de más del 80% de los pacientes utilizando sencillas variables clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas dentro de las primeras 6 horas de inicio del cuadro clínico². Pese a ello, en nuestro país es todavía relativamente frecuente limitar la valoración del riesgo a la presencia de troponina esté elevada o no, ya que se trata de un parámetro objetivo y fácil de interpretar. Frecuentemente los cardiólogos somos consultados por los servicios de urgencias cuando el paciente presenta elevación de la troponina, sin tener en cuenta que en muchos casos la valoración clínica inicial y la correcta interpretación de un ECG pueden ser suficientes para evidenciar un riesgo elevado y actuar en consecuencia antes de que se eleven los marcadores de necrosis miocárdica³.

- García Almagro FJ, Gimeno JR, Villegas M, Muñoz L, Sánchez E, Teruel F, et al. Aplicación de una puntuación de riesgo coronario (TIMI Risk Score) en una población no seleccionada de pacientes que consultan por dolor torácico en un servicio de urgencias. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:775-81.
- Fernández Portales J, Pérez Reyes F, García Robles JA, Jiménez Candil J, Pérez David E, Rey Blas JR, et al. Estratificación de riesgo en pacientes con dolor torácico sin ascenso persistente del segmento ST basado en variables clínicas, ECG y bioquímicas. ¿Cuánto tiempo debemos esperar? *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:338-45.
- Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:244-52.

Recomendaciones para el diagnóstico y la estratificación del riesgo

– El diagnóstico y la estratificación del riesgo a corto plazo en los SCASEST deben basarse en la combinación de la historia clínica, los síntomas, el ECG, los biomarcadores y los resultados de la clasificación de riesgo (I-B).

– La evaluación del riesgo individual es un proceso dinámico que debe ser actualizado a medida que evoluciona la situación clínica.

- Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en los primeros 10 min después del primer contacto médico, que debe ser interpretado inmediatamente por un médico experto (I-C). Se debe registrar derivaciones adicionales (V3R y V4R, V7-V9). El ECG debe repetirse en caso de recurrencia de los síntomas, a las 6 y a las 24 h y antes del alta hospitalaria (I-C).

- Se debe hacer una extracción rápida de sangre para la determinación de las troponinas (cTnT o cTnI). El resultado debe estar disponible en 60 min (I-C). La prueba debe repetirse después de 6-12 h si el resultado de la primera prueba es negativo (I-A).

- Se debe implementar las clasificaciones de riesgo establecidas (como la clasificación GRACE) para la evaluación inicial y posterior del riesgo (I-B).

- Se recomienda realizar un ECG para descartar o confirmar un diagnóstico diferencial (I-C).

- En pacientes sin recurrencia de dolor, con un ECG normal y resultados negativos para la troponina, se recomienda una prueba de estrés no invasiva para la valoración de isquemia inducible antes del alta (I-A).

– Se debe considerar los siguientes predictores de muerte o infarto de miocardio a largo plazo en la estratificación del riesgo (I-B):

- Indicadores clínicos: edad, frecuencia cardiaca, presión arterial, clase Killip, diabetes, IM/EAC previos.
- Marcadores electrocardiográficos: depresión del segmento ST.

- Marcadores de laboratorio: troponinas, tasa de FG/ACr/cistatina C, BNP/NT-proBNP y PCRus.
- Hallazgos de imagen; fracción de eyección baja, lesión del tronco común o enfermedad de tres vasos.
- Resultados de la clasificación de riesgo.

5. TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento que se describen en esta sección están basadas en la evidencia obtenida de numerosos estudios clínicos o metaanálisis.

Se trata cuatro categorías de tratamiento agudo: agentes antiisquémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios y revascularización coronaria. Normalmente, el enfoque terapéutico se basa en si el paciente va a recibir únicamente tratamiento médico o además va a ser referido a angiografía y revascularización. Muchas de las opciones de tratamiento han sido evaluadas más de 2 décadas atrás o se han probado solamente en subgrupos específicos de pacientes. Las recomendaciones tienen en cuenta estas circunstancias.

5.1. Fármacos antiisquémicos

Estos fármacos reducen el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyen la frecuencia cardíaca, bajan la presión arterial o deprimen la contractilidad ventricular izquierda) y/o inducen vasodilatación.

5.1.1. Bloqueadores beta

La evidencia de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en la angina inestable se basa en un número limitado de datos procedentes de estudios aleatorizados, junto con consideraciones fisiopatológicas y la extrapolación a partir de la experiencia en la angina estable y el IAMCEST. Los bloqueadores beta inhiben de forma competitiva los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes. En los SCASEST, los principales beneficios de los bloqueadores beta están relacionados con sus efectos en los receptores β_1 , que producen una disminución del consumo miocárdico de oxígeno.

Dos estudios aleatorizados y a doble ciego han comparado los bloqueadores beta con placebo en la angina inestable^{124,125}. Un metaanálisis ha señalado que el tratamiento con bloqueadores beta se asociaba a un 13% de reducción relativa en el riesgo de progresión hacia IAMCEST¹²⁶. Aunque no se ha demostrado un efecto significativo en la mortalidad en los SCASEST en estos estudios relativamente pequeños, los resultados pueden extrapolarse a partir de estudios clínicos aleatorizados de mayor tamaño sobre bloqueadores beta en pacientes con IM no seleccionados¹²⁷.

Los bloqueadores beta están recomendados en los SCASEST en ausencia de contraindicaciones y, nor-

malmente, son bien tolerados. En la mayoría de los casos, el tratamiento oral es suficiente. La frecuencia cardíaca diana para un buen efecto del tratamiento debe estar entre 50 y 60 lat/min. Los pacientes con una alteración significativa de la conducción auriculoventricular, historia de asma o disfunción ventricular izquierda aguda no deben recibir bloqueadores beta.

5.1.2. Nitratos

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

Los estudios con nitratos en la angina inestable han sido pequeños y observacionales¹²⁸⁻¹³⁰. No hay estudios aleatorizados y controlados con placebo para confirmar los beneficios de esta clase de fármacos en el alivio sintomático ni en la reducción de los principales eventos cardíacos adversos. Sólo hay unos pocos datos sobre la mejor ruta de administración de los nitratos (intravenosa, oral, sublingual o tópica) y sobre la dosis óptima y la duración del tratamiento^{131,132}.

En pacientes con SCASEST que requieren hospitalización, puede considerarse la administración de nitratos intravenosos en ausencia de contraindicaciones. La dosis debe titularse al alza hasta que los síntomas (angina y/o disnea) se reduzcan, a menos que se produzcan efectos secundarios (principalmente dolor de cabeza o hipotensión). Una de las limitaciones del tratamiento continuado con nitratos es el fenómeno de tolerancia, que está relacionado tanto con la dosis administrada como con la duración del tratamiento. Cuando se controlan los síntomas, los nitratos intravenosos deben reemplazarse por alternativas no parenterales con intervalos adecuados sin administración de nitratos. Una alternativa es utilizar fármacos parecidos a los nitratos, como las sidnoniminas o los activadores de los canales de potasio. El tratamiento con donantes de óxido nítrico (nitratos y sidnoniminas) está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) debido al riesgo de vasodilatación profunda y caída de la presión arterial en los casos de administración concomitante.

5.1.3. Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio son fármacos vasodilatadores. Además, algunos de ellos tienen significativos efectos directos en la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. Existen 3 subclases de bloqueadores de los canales de calcio, que son químicamente distintos y tienen efectos farmacológicos diferentes: las dihidropiridinas (como nifedipino), los benzotiazepínicos (como diltiazem) y las fenilalquilaminas (como verapamilo). Los fármacos de cada subclase varían en la vasodilatación que producen, la reducción de la contractilidad miocárdica y el retraso de la conducción auriculoventricular (AV). El bloqueo AV puede estar inducido por fármacos no dihidropiridínicos. Nifedipino y amlodipino producen la vasodilatación arterial periférica más acusada, mientras que el diltiazem es el que tiene un menor efecto vasodilatador. Todas las subclases producen similar vasodilatación coronaria.

Sólo hay pequeños estudios aleatorizados que prueben la eficacia de los bloqueadores de los canales de calcio en los SCASEST. Normalmente demuestran una eficacia en el alivio sintomático equivalente a la de los bloqueadores beta^{133,134}. El estudio HINT¹²⁵, el estudio clínico aleatorizado más grande, probó nifedipino y metoprolol en un diseño factorial 2 × 2. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, se produjo una tendencia hacia un aumento del riesgo de IM o angina recurrente en relación con nifedipino (respecto a placebo), mientras que el tratamiento con metoprolol o la combinación de los dos fármacos se asoció a una reducción de estos episodios.

El efecto beneficioso después del alta es algo controvertido^{135,136}. Un metaanálisis de los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio en muerte o IM no fatal en la angina inestable indica que esta clase de fármacos no previene el desarrollo de IAM ni reduce la mortalidad¹³⁷. En concreto, varios análisis con datos agrupados procedentes de estudios observacionales señalan que el nifedipino de acción corta puede tener un efecto perjudicial dependiente de la dosis en la mortalidad en pacientes con EAC^{138,139}. Por otra parte, hay evidencia de un efecto protector del diltiazem en el IAMSEST en un estudio clínico¹⁴⁰.

Los bloqueadores de los canales de calcio, sobre todo las dihidropiridinas, son los fármacos de elección en la angina vasospástica.

5.1.4. Nuevos fármacos

En años recientes se ha investigado con nuevos fármacos antianginosos con mecanismos de acción diferentes. La ivabradina inhibe selectivamente la principal corriente marcapasos en el nódulo sinusal y puede

utilizarse en pacientes con contraindicaciones para los bloqueadores beta¹⁴¹. La trimetazidina tiene efectos metabólicos sin cambios hemodinámicos¹⁴². La ranolazina tiene efectos antianginosos por su acción inhibitoria de la corriente de sodio tardía¹⁴³. No ha sido efectiva para reducir los eventos cardiovasculares mayores en el estudio MERLIN-TIMI-36⁹². El nicorandil tiene propiedades parecidas a las de los nitratos. El nicorandil redujo significativamente la tasa de la principal variable de estudio compuesta (muerte coronaria, IM no fatal u hospitalización no prevista por dolor cardíaco) en los pacientes con angina estable crónica del estudio IONA¹⁴⁴, pero nunca se ha probado en el contexto de los SCASEST.

Recomendaciones para los fármacos antiisquémicos

- Los bloqueadores beta están recomendados en ausencia de contraindicaciones, particularmente en pacientes con hipertensión o taquicardia (I-B).
- Los nitratos orales o intravenosos son efectivos para el alivio sintomático en el manejo agudo de episodios anginosos (I-C).
- Los bloqueadores de los canales de calcio reducen los síntomas en pacientes que ya están recibiendo nitratos y bloqueadores beta; son útiles en pacientes con contraindicaciones para el bloqueo beta y en el subgrupo de pacientes con angina vasospástica (I-B).
- No se debe utilizar nifedipino u otros dihidropiridínicos, a menos que se combinen con bloqueadores beta (III-B).

5.2. Anticoagulantes

Los anticoagulantes se utilizan para el tratamiento de los SCASEST para inhibir la generación y/o actividad de la trombina y, de esta forma, reducir los episodios relacionados con la formación de trombos. Hay evidencia clara de que la anticoagulación es efectiva junto con la inhibición plaquetaria y que la combinación de las dos estrategias es más efectiva que cualquiera de ellas por separado^{145,146}. Con todos los anticoagulantes se produce un aumento en el riesgo de hemorragias. Los factores de riesgo de hemorragias están bien definidos (véase la sección 6.1 sobre las complicaciones hemorrágicas). Se ha estudiado diversos anticoagulantes que actúan en diferentes fases de la cascada de coagulación, para los SCASEST:

- Heparina no fraccionada (HNF) con infusión intravenosa.
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM) con inyección subcutánea.
- Fondaparinux con inyección subcutánea.
- Inhibidores directos de la trombina (IDT) con infusión intravenosa.
- Antagonistas de la vitamina K (AVK) como medicación oral.

5.2.1. Heparina no fraccionada

Farmacología

La HNF es una mezcla de moléculas polisacáridas, con un peso molecular que varía de 2.000 a 30.000 Da (principalmente 15-18.000 Da). Una tercera parte de las moléculas que se encuentran en una preparación estándar de HNF contiene la secuencia pentasacárida, que se une a la antitrombina y acelera la velocidad a la cual la antitrombina inhibe el factor Xa. La inhibición del factor IIa precisa que la heparina se una tanto a la trombina como a la antitrombina para entrecruzarlas. Esto sólo puede ocurrir si las cadenas que contienen la secuencia pentasacárida tienen por los menos 18 U de sacáridos y la longitud suficiente para unirse al factor IIa. La HNF se absorbe mal por vía subcutánea, por lo que la infusión intravenosa es la vía de administración preferida. La ventana terapéutica es estrecha, lo que hace necesaria una monitorización frecuente del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), con una diana óptima de 50-75 s, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior. Con valores más altos del TTPa aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin que se produzcan beneficios antitrombóticos adicionales. Con valores del TTPa < 50 s, el efecto antitrombótico es escaso y no se reduce el número de episodios isquémicos. Se recomienda una dosis de HNF ajustada al peso, con un bolo inicial de 60-70 U/kg hasta un máximo de 5.000 U, seguido por una infusión de 12-15 U/kg/h hasta un máximo de 1.000 U/h. Este régimen es el que se recomienda ac-

tualmente porque es el que con más probabilidad puede alcanzar los valores diana de TTPa^{145,146}.

Mantener una anticoagulación bien controlada es difícil mediante la infusión de HNF en los pacientes con SCASEST, sobre todo porque el estado clínico mejora normalmente durante las primeras 24 h, cuando los pacientes están a menudo movilizados o incluso en régimen ambulatorio. El efecto anticoagulante de la HNF se pierde rápidamente a las pocas horas de interrumpir el tratamiento. Durante las primeras 24 h después de haber terminado el tratamiento, hay riesgo de reactivación del proceso de coagulación y, por lo tanto, un aumento transitorio del riesgo de recurrencia a pesar del tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico (aspirina)¹⁴⁷.

Efectos del tratamiento

El análisis agrupado de 6 estudios clínicos que probaron el efecto a corto plazo de la HNF frente a placebo y controles sin tratar, ha demostrado una reducción significativa del riesgo de muerte e IM del 33% (OR = 0,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,45-0,99; p = 0,045)¹⁴⁸. La reducción del riesgo de IM fue la causa de prácticamente todo el efecto beneficioso. Cuando se añaden a este análisis agrupado los datos del estudio FRISC, que comparó la HBPM con placebo, la reducción del riesgo es incluso mayor (fig. 3). En los estudios que han comparado la combinación de HNF más aspirina con aspirina sola en los SCASEST, se ha observado una tendencia hacia un beneficio con la combinación de HNF y aspirina, pero al precio de un

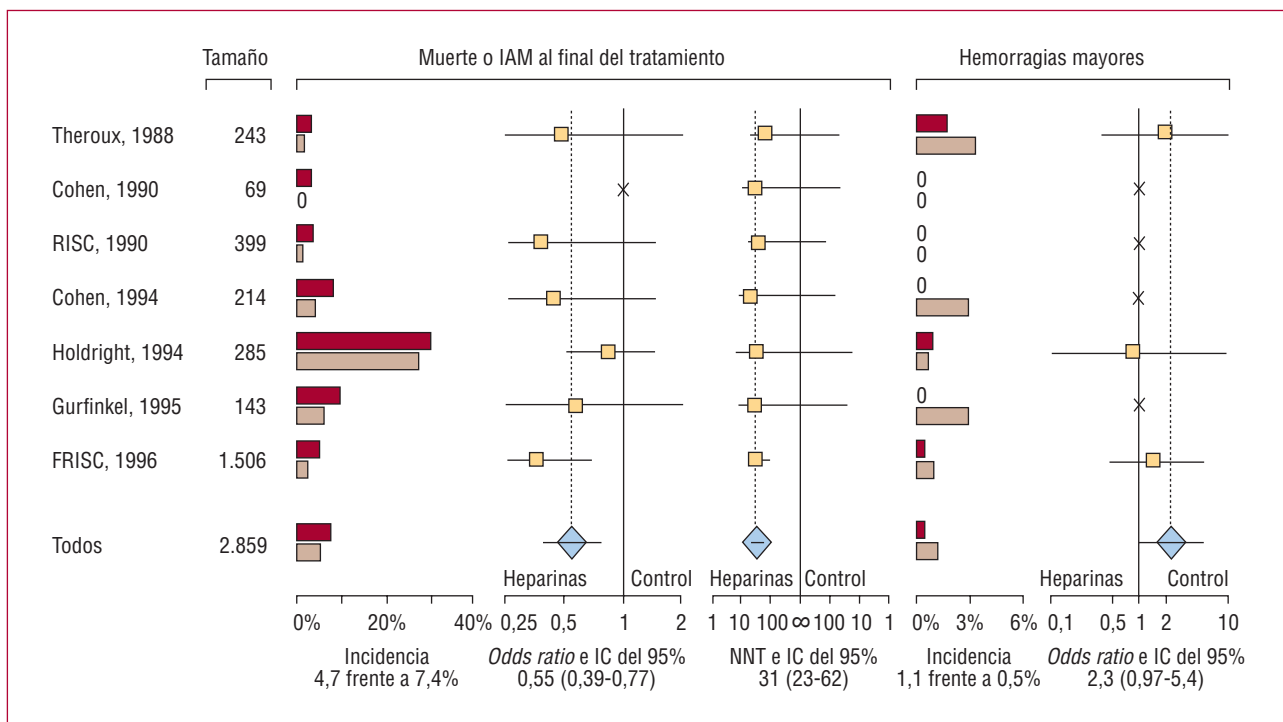


Fig. 3. Muerte, infarto de miocardio y hemorragias mayores al final del tratamiento en estudio en los ensayos clínicos aleatorizados sobre heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular (barras beige) frente a control (barras rojas). IAM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

aumento en el riesgo de hemorragia. La recurrencia de episodios después de interrumpir el tratamiento con HNF explica por qué este beneficio no se mantiene, a menos que el paciente se revascularice antes de la interrupción del tratamiento¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ (fig. 3).

5.2.2. Heparina de bajo peso molecular

Farmacología

La HBPM forma parte de una clase de compuestos derivados de heparina con pesos moleculares que varían de 2.000 a 10.000 Da. Las HBPM presentan ventajas farmacológicas sobre la HNF. Se unen a la antitrombina a través de la secuencia pentasacárida. Esta acción es la base de su actividad anti-Xa. La actividad anti-IIa es menor que la que presenta la HNF y depende de su peso molecular, con una actividad anti-IIa mayor a medida que aumenta el peso molecular. Las ventajas de las HBPM son: una absorción casi completa después de la administración subcutánea, menor unión a proteínas, menor activación plaquetaria y, como consecuencia, una relación dosis-efecto más predecible^{145,146}. Además, con las HBPM hay menos riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) que con la HNF debido a su menor interacción con el factor 4 plaquetario (PF4) (véase la sección 6.2 sobre la trombocitopenia). Las HBPM se eliminan parcialmente por vía renal. Están contraindicadas en caso de insuficiencia renal con ACr < 30 ml/min (en algunos países, como Estados Unidos, se recomienda un ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia renal. Véase la sección 7.4 sobre enfermedad renal crónica).

Las dosis de HBPM utilizadas en los SCASEST se deben ajustar por el peso corporal y son de la misma magnitud que las que se emplean para el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV), que son más altas que las dosis utilizadas para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP). En los SCASEST, las HBPM se administran normalmente por vía subcutánea cada 12 h, para evitar el riesgo de alcanzar inadecuadas concentraciones anti-Xa durante el tratamiento^{149,151-155}. Se ha propuesto la administración de un bolo inicial intravenoso en los pacientes de alto riesgo¹⁵¹. El intervalo terapéutico para una actividad anti-Xa obtenido de los estudios de TEV es 0,6-1,0 U/ml, sin que haya una relación clara entre la actividad anti-Xa y el resultado clínico. No obstante, el riesgo de hemorragia aumenta cuando la actividad anti-Xa está por encima de 1,0 U/ml^{145,146}. En el estudio TIMI-11A, en el que la dosis de enoxaparina fue de 1,5 mg/kg dos veces al día, los pacientes con hemorragias mayores tenían una actividad anti-Xa en 1,8-2 U/ml. El exceso de sangrado condujo a una reducción de la dosis¹⁵⁶. Con las dosis que se utilizan actualmente en la práctica clínica, la monitorización de la actividad anti-Xa no es necesaria, excepto en poblaciones especiales de pacientes, como los que tienen insuficiencia renal y obesidad.

El tratamiento se puede prolongar sin necesidad de inmovilizar al paciente^{153,157}. Esto permite la continuación del tratamiento hasta que se tome una decisión sobre la necesidad de realizar una angiografía coronaria precoz¹⁵³. Debido a que el tratamiento prolongado no produce una protección mayor contra la recurrencia de episodios isquémicos pero aumenta el riesgo de hemorragias, se recomienda interrumpir el tratamiento con HBPM en el momento del alta hospitalaria¹⁵⁷. El riesgo de hemorragias con HBPM depende de la dosis y aumenta con la edad, en las mujeres y con el bajo peso corporal, la reducción de la función renal y los procedimientos intervencionistas¹⁴⁶.

Efectos del tratamiento

La eficacia de las HBPM en pacientes tratados con aspirina con SCASEST se ha evaluado frente a placebo en el estudio FRISC¹⁵⁷ con dalteparina a 120 U/kg dos veces al día y en otro estudio más pequeño¹⁵⁸. Los resultados han demostrado una reducción sustancial del riesgo de muerte e IM junto con un aumento modesto en el riesgo de hemorragia. Diversos estudios clínicos han evaluado la eficacia y la seguridad de varias HBPM comparadas con HNF. La dalteparina y la nadroparina han demostrado eficacia y seguridad equivalentes a las de la HNF en pacientes tratados con aspirina^{155,159}. La dalteparina ha demostrado mayor eficacia en pacientes con troponina positiva que en los negativos¹⁶⁰. Varios estudios clínicos han comparado la enoxaparina con la HNF. En los estudios ESSENCE y TIMI-11B no se recomendaba la estrategia invasiva y, como consecuencia, la tasa de revascularización fue baja en los dos estudios clínicos, comparada con la que se practica actualmente^{151,152}.

Un análisis de datos agrupados procedentes de los dos estudios clínicos ha demostrado una reducción significativa del riesgo de muerte e infarto de miocardio al final del período de estudio, alcanzado a costa de aumentar significativamente las complicaciones hemorrágicas menores (pero no las mayores). En los estudios INTERACT y ACUTE-2, se comparó un régimen de enoxaparina más eptifibatida o tirofiban con un régimen de HNF con eptifibatida o tirofiban en pacientes tratados con aspirina¹⁶¹⁻¹⁶³. Estos dos estudios no tenían la suficiente potencia estadística para obtener conclusiones definitivas sobre si el régimen de enoxaparina tenía un perfil de eficacia/seguridad mejor que el régimen de HNF. El estudio de la A a la Z demostró que enoxaparina más tirofiban no es inferior al régimen de HNF más tirofiban¹⁶¹. El estudio SYNERGY es el estudio clínico más grande que haya evaluado la enoxaparina frente a la HNF en un contexto contemporáneo de elevada tasa de procedimientos invasivos, uso de ICP/revascularización, *stents* y tratamiento antiplaquetario activo con aspirina, clopidogrel y alta tasa de inhibidores del receptor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa. Este estudio incluyó a 10.027 pa-

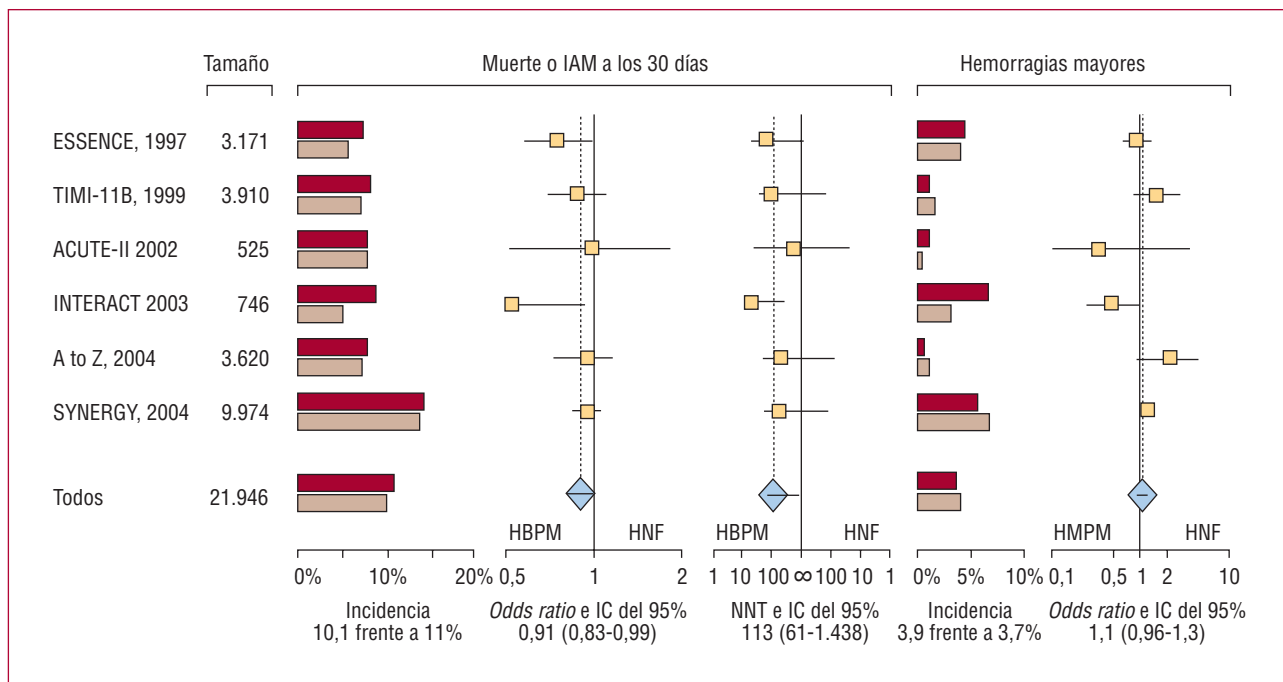


Fig. 4. Muerte, infarto de miocardio y hemorragias mayores a los 30 días en estudios aleatorizados sobre enoxaparina (barras beige) frente a heparina no fraccionada (barras rojas). IAM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

cientes de alto riesgo que se sometieron a evaluación invasiva precoz/revascularización, de los que el 76% recibió tratamiento anticoagulante previo a la aleatorización. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad ni el IM a los 30 días (el 14 frente al 14,5%; OR = 0,96; IC del 95%, 0,86-1,06; p = ns) para la enoxaparina frente a HNF¹⁶⁴. Hubo más hemorragias en el grupo de enoxaparina, con un aumento estadísticamente significativo en las hemorragias mayores TIMI (el 9,1 frente al 7,6%; p = 0,008), pero sin aumento significativo en las hemorragias graves GUSTO (el 2,7 frente al 2,2%; p = 0,08) y las transfusiones (el 17 frente al 16%; p = 0,16).

El metaanálisis de estos 6 estudios, con un total de 21.946 pacientes, no ha demostrado diferencias significativas entre los dos compuestos para la variable muerte a los 30 días (el 3 frente al 3%; OR = 1; IC del 95%, 0,85-1,17; p no significativo)¹⁶⁵. Se ha observado una reducción significativa en la variable de estudio combinada muerte o IM a los 30 días a favor de la enoxaparina frente a HNF (el 10,1 frente al 11%; OR = 0,91; IC del 95%, 0,83-0,99). El análisis post hoc de subgrupos ha demostrado una reducción significativa en las variables muerte o IM a los 30 días en los pacientes tratados con enoxaparina, que no recibieron HNF antes de la aleatorización, frente al grupo de HNF (el 8 frente al 9,4%, respectivamente; OR = 0,81; IC del 95%, 0,70-0,94). No hubo diferencias en las transfusiones sanguíneas (el 7,2 frente al 7,5%; OR = 1,01; IC del 95%, 0,89-1,14) o en las hemorragias mayores (el 4,7 frente al 4,5%; OR = 1,04; IC del 95%,

0,83-1,30) a los 7 días después de la aleatorización en la población general, ni tampoco en la población de pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante previo a la aleatorización (fig. 4).

La enoxaparina se ha utilizado en combinación con la aspirina y las tienopiridinas en muchos estudios clínicos o estudios observacionales recientes, aparentemente sin problemas de seguridad, en especial complicaciones hemorrágicas^{164,167}. Sin embargo, debido a que el riesgo hemorrágico derivado específicamente de esta combinación farmacológica antitrombótica no era el principal objetivo de los estudios, es difícil extraer datos concretos sobre su seguridad. No obstante, se sabe por los datos de los registros que la combinación de fármacos antitrombóticos es un predictor del aumento del riesgo hemorrágico¹⁶⁸ (véase la sección 6.1 Complicaciones hemorrágicas). La enoxaparina y otras HBPM se han probado también en combinación con los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa en varios estudios clínicos y observacionales, en la mayoría de ellos sin adaptación de la dosis. No se ha informado sobre un aumento de las complicaciones hemorrágicas, excepto en el estudio SYNERGY, en el que una tasa elevada de administración de anticoagulantes previa a la aleatorización y el efecto de pasar de un grupo de tratamiento anticoagulante al otro pueden haber influido en el aumento de hemorragias observado en el grupo de enoxaparina comparado con el de heparina^{161-165,169-171}. En el estudio INTERACT, la combinación de eptifibatida y enoxaparina en los pacientes

tratados con aspirina ha demostrado una mayor eficacia que la combinación de HNF y eptifibatida, aunque el tamaño muestral fue insuficiente para extraer conclusiones definitivas¹⁶³.

Los datos de los registros han demostrado que el uso de enoxaparina en una cohorte no seleccionada de pacientes con SCASEST puede conducir a una disminución significativa del riesgo de muerte o IM cuando se la compara con la HNF¹⁷².

5.2.3. Inhibidores del factor Xa

Farmacología

El único inhibidor selectivo del factor Xa disponible para su uso en la práctica clínica es el fondaparinux. Se trata de un pentasacárido sintético diseñado a partir de la secuencia de HNF que se une a la antitrombina. Ejerce una inhibición selectiva del factor Xa mediada por antitrombina, una inhibición dependiente de dosis de la generación de trombina sin producir inhibición de la molécula de trombina per se. Tiene una biodisponibilidad del 100% tras la inyección subcutánea y una vida media de eliminación de 17 h, por lo que puede administrarse una vez al día. Se elimina principalmente por vía renal. Está contraindicada cuando el ACr es < 30 ml/min. Es insensible a la inactivación por proteínas neutralizadoras de heparina liberadas por plaquetas. Debido a que no induce la formación de complejos heparina-PF4, es muy poco probable que se produzca un cuadro de TIH como consecuencia del tratamiento con fondaparinux. No se ha informado de ningún caso de TIH con este fármaco, incluso después de usarse ampliamente para la prevención y el tratamiento del TEV. Por lo tanto, no es necesario realizar una monitorización del recuento de plaquetas. En los SCA se recomienda una dosis fija de 2,5 mg. No se requieren ajustes de dosis ni monitorización de la actividad anti-Xa. El fondaparinux no tiene una influencia significativa en las variables normales que monitorizan la actividad anticoagulante, como el TTPa, el tiempo de coagulación activado (TCA) y los tiempos de protrombina y trombina.

Los estudios clínicos han demostrado los efectos ventajosos de estos inhibidores comparados con la HNF y las HBPM en la prevención de la TVP en la cirugía general y ortopédica, en pacientes con enfermedad médica aguda, y en el tratamiento del TEV. En dos estudios pequeños en fase II, el fondaparinux también mostró resultados prometedores como sustituto de la enoxaparina o de la HNF en los SCASEST¹⁷³ y en la ICP¹⁷⁴.

Efectos del tratamiento

En un estudio a doble ciego de dosis variables de fondaparinux frente a la enoxaparina en los SCASEST, que incluyó a 1.147 pacientes, la dosis de 2,5 mg de fondaparinux demostró tener el mejor perfil de eficacia/seguridad cuando se comparó con las dosis de 4, 8 y 12 mg de fondaparinux y con enoxaparina

administrada a 1 mg/kg dos veces al día, y fue seleccionada como la dosis para los estudios posteriores en fase III¹⁷³. El fondaparinux también se ha probado en un estudio en fase II en el contexto de la ICP, a dosis de 2,5 o 5 mg, frente a la dosis estándar de HNF, y ha demostrado tener eficacia y seguridad comparables con las de la HNF¹⁷⁴. En este estudio se describió la presencia de trombos en el catéter en los dos grupos, el de HNF y el de fondaparinux, aunque con mayor frecuencia en el de fondaparinux. No se produjo ningún impacto en la tasa de episodios clínicos, incluido el IM periprocedimiento, pero el estudio tuvo insuficiente potencia estadística para detectar diferencias significativas en la tasa de episodios¹⁷⁴.

En el estudio OASIS-5^{175,176}, se aleatorizó a 20.078 pacientes con SCASEST a recibir 2,5 mg de fondaparinux subcutáneo una vez al día o enoxaparina subcutánea a 1 mg/kg dos veces al día durante un máximo de 8 días (medias, 5,2 y 5,4 días, respectivamente). La eficacia primaria en el resultado de las variables muerte, IM o isquemia persistente a los 9 días fue del 5,7 con enoxaparina frente al 5,8% con fondaparinux (RR = 1,01; IC del 95%, 0,90-1,3). El límite superior del intervalo de confianza estaba muy por debajo del límite preestablecido de 1.185 para la no inferioridad ($p = 0,007$). Durante el mismo lapso, las hemorragias mayores se redujeron a la mitad con fondaparinux, el 2,2 frente al 4,1% con enoxaparina (RR = 0,52; IC del 95%, 0,44-0,61; $p < 0,001$), y la variable de estudio combinada muerte, IM, isquemia refractaria o hemorragias mayores también favorecía al grupo de fondaparinux: el 7,3 y el 9% con fondaparinux y enoxaparina respectivamente (RR = 0,81; IC del 95%, 0,73-0,89; $p < 0,001$). La hemorragia mayor resultó ser un predictor independiente de la mortalidad a largo plazo, que se redujo significativamente con fondaparinux a los 30 días (el 2,9 frente al 3,5%; RR = 0,83; IC del 95%, 0,71-0,97; $p = 0,02$) y a los 6 meses (el 5,8 frente al 6,5%; RR = 0,89; IC del 95%, 0,8-1; $p = 0,05$). El resultado clínico compuesto por la variable combinada muerte, IM o accidente cerebrovascular fue significativamente menor con fondaparinux a los 6 meses (el 11,3 frente al 12,5%; RR = 0,89; IC del 95%, 0,82-0,97; $p = 0,007$). En resumen, a los 30 días, se tuvo que tratar a 167 pacientes para evitar 1 muerte o 1 muerte/IM, y a 53 para evitar 1 hemorragia mayor. En la población de pacientes que se sometieron a ICP, se observó una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores (como complicaciones en la vía de acceso) en el grupo de fondaparinux frente a enoxaparina a los 9 días, el 2,3 frente al 5,1%, respectivamente (RR = 0,45; IC del 95%, 0,34-0,59; $p < 0,001$)¹⁷⁶. En los dos grupos se observó formación de trombos en el catéter durante la ICP, aunque con una tasa significativamente mayor en el grupo de fondaparinux que en el de enoxaparina (véase la sección 5.2.6 Anticoagulantes durante la ICP). Sobre la base de los resultados del estudio

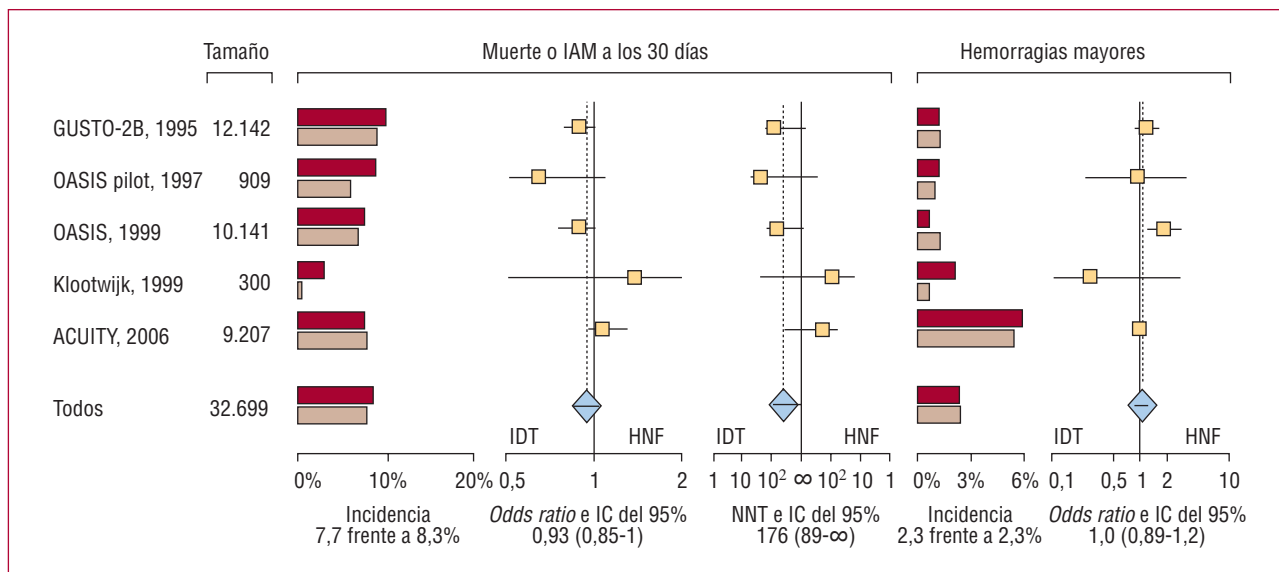


Fig. 5. Muerte, infarto de miocardio y hemorragias mayores a los 30 días en estudios aleatorizados sobre inhibidores directos de la trombina (barras beige) frente a heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular (barras rojas). Del estudio ACUITY, se presentan los grupos de heparina no fraccionada/heparinas de bajo peso molecular y bivalirudina con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa como tratamiento de base. Además, la variable isquémica combinada incluye la revascularización no planificada. IAM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; IDT: inhibidor directo de la trombina; HNF: heparina no fraccionada; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

OASIS-5, si se escoge fondaparinux como tratamiento anticoagulante, debe mantenerse hasta los 5 días o hasta el alta hospitalaria, y no puede utilizarse como único tratamiento anticoagulante durante los procedimientos de ICP (véase la sección 5.2.6 Anticoagulantes durante la ICP).

5.2.4. Inhibidores directos de la trombina

Farmacología

Los IDT se unen directamente a la trombina (factor IIa) y, de esta forma, inhiben la conversión del fibrinógeno a fibrina dependiente de trombina. Inactivan la trombina que está unida a la fibrina y también la trombina circulante. Como no se unen a las proteínas plasmáticas, sus efectos anticoagulantes son más predecibles. A diferencia de la heparina, los IDT no interactúan con el PF4. El compuesto modelo de este principio terapéutico es la hirudina extraída de las sanguijuelas para uso médico (*Hirudo medicinalis*). Actualmente hay disponibles varios IDT (hirudina, argatrobán, bivalirudina). La hirudina y sus derivados se eliminan por vía renal. La hirudina y la bivalirudina prolongan el TTPa y el TCA. Las pruebas de coagulación se correlacionan bien con las concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, estas dos pruebas pueden utilizarse para monitorizar la actividad anticoagulante de estos compuestos.

Efectos del tratamiento

Varios estudios clínicos aleatorizados de gran escala han comparado la inhibición directa de la trombina por vía intravenosa con hirudina con la infusión de HNF monitorizando el TTPa. En un metaanálisis que ha in-

cluido todos estos estudios, se observó una disminución significativa en la tasa de episodios con hirudina frente a la infusión de HNF^{149,177,178} (fig. 5). Sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron durante el seguimiento a largo plazo. Además, el uso de hirudina como tratamiento principal de los SCASEST se ha asociado a una mayor tasa de hemorragias (el 1,7 frente al 1,3%; OR = 1,28; IC del 95%, 1,06-1,55)¹⁷⁷ y, por lo tanto, no se ha aprobado su uso para esta indicación. En un estudio¹⁷⁹ en el contexto de la ICP, la bivalirudina comparada con HNF se ha asociado a una reducción de la tasa de episodios cardiacos adversos mayores (muerte, IM o revascularización) (el 6,2 frente al 7,9%; OR = 0,78%; IC del 95%, 0,62-0,99; p = 0,039) y hemorragias (bivalirudina frente a HNF, el 3,5 frente al 9,3%; OR = 0,34; IC del 95%, 0,26-0,45; p < 0,001) a los 7 días. Más recientemente, la combinación de bivalirudina con inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa administrados de forma provisional ha demostrado ser no inferior a la combinación de HNF con inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa en la protección contra los episodios isquémicos durante los procedimientos de ICP, aunque con una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores (bivalirudina frente a HNF más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, el 2,4 frente al 4,1%; p < 0,001)^{180,181}. La bivalirudina se recomienda actualmente como una alternativa anticoagulante para la ICP urgente y electiva¹⁸². La hirudina, la bivalirudina y el argatrobán se han utilizado para el tratamiento de la TIH complicada por episodios trombóticos¹⁸³⁻¹⁸⁵.

El estudio ACUITY es un estudio aleatorizado sin enmascaramientos que incluyó a 13.819 pacientes con

un riesgo de SCASEST moderado a elevado y seleccionados para estrategia invasiva^{186,187}. Se especificaron previamente tres variables de estudio principales a los 30 días, algunas de ellas sin incluir componentes suficientemente sólidos: isquemia compuesta (muerte por cualquier causa, IM o revascularización por isquemia no planeada), hemorragias mayores (no relacionadas con la cirugía de derivación aortocoronaria), y el resultado clínico neto (isquemia compuesta o hemorragias mayores). La definición de hemorragia mayor incluyó la hemorragia intracraneal o intraocular, hemorragia en el lugar de acceso que requirió intervención, hematoma de diámetro > 5 cm, caída de la concentración de hemoglobina > 4 g/dl sin hemorragia manifiesta o > 3 g/dl con hemorragia manifiesta, reoperación por hemorragia o transfusión. Algunos elementos de la definición, como el hematoma de diámetro > 5 cm, no se usaron nunca en ninguna otra definición de hemorragia mayor y pueden haber dado lugar a un sesgo potencial en la evaluación en un estudio sin enmascaramientos.

Los pacientes fueron aleatorizados sin enmascarar a uno de los tres grupos de tratamiento: tratamiento con una combinación estándar con HNF o HBPM con un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa (rama de control) (n = 4.603) o bivalirudina con un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa (n = 4.604) o bivalirudina sola (n = 4.612). Se estableció una hipótesis de no inferioridad con un límite de 1,25 para comparar la eficacia relativa de las dos ramas de estudio frente a la de control en cuanto a la variable compuesta de isquemia. En los 2 grupos que recibieron inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, los pacientes fueron aleatorizados a recibir estos inhibidores antes de entrar en el laboratorio de cateterismo o después de la angiografía cuando fuera necesario realizar una ICP. La aleatorización se estratificó para el pretratamiento con clopidogrel, que se administró previamente a la ICP en el 62,3% de los pacientes. La angiografía coronaria se realizó en el 98,9% de los casos; la ICP, en el 56,3%, y la cirugía de derivación aortocoronaria, en el 11,1%, mientras que un 32,6% de los pacientes no se sometieron a un procedimiento de revascularización. No hubo diferencias significativas entre el tratamiento estándar de HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa y la combinación de bivalirudina e inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa para la variable compuesta de isquemia a los 30 días (el 7,3 frente al 7,7%; respectivamente; RR = 1,07; IC del 95%, 0,92-1,23; p = 0,39) o para las hemorragias mayores (el 5,7 frente al 5,3%; RR = 0,93; IC del 95%, 0,78-1,10; p = 0,38). La bivalirudina sola no fue inferior al tratamiento estándar de HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa para la variable compuesta de isquemia (el 7,8 frente al 7,3%; RR = 1,08; IC del 95%, 0,93-1,24; p = 0,32 para la bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más inhibidores del recep-

tor de la GP IIb/IIIa), pero se asoció a una tasa significativamente menor de hemorragias mayores (el 3 frente al 5,7%; RR = 0,53; IC del 95%, 0,43-0,65; p < 0,001 para la bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa). Por lo tanto, el resultado clínico neto a los 30 días fue significativamente mejor (el 10,1 frente al 11,7%; RR = 0,86; IC del 95%, 0,77-0,94; p = 0,015) con bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa. Es importante destacar que en el estudio ACUITY alrededor del 41% de los pacientes no presentaron elevación de las troponinas. Por lo tanto, en los dos grupos en los que se combinó HNF/HBPM con los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, el riesgo de hemorragias puede haber aumentado sin que se produjera ningún efecto beneficioso en el aspecto isquémico de los pacientes con negativo a troponinas. Esto puede haber favorecido al grupo que recibió bivalirudina sola. Los efectos de la monoterapia con bivalirudina en cuanto al resultado clínico neto fueron coherentes entre la mayoría de los subgrupos preestablecidos, incluidos los pacientes con pruebas positivas a los biomarcadores, los que se sometieron a ICP, los que fueron asignados de forma aleatoria a recibir tratamiento inmediato o diferido con inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, los que se sometieron a una angiografía precoz y los que no. Sin embargo, en los pacientes no pretratados con clopidogrel antes de la ICP, se observó un aumento significativo de las variables compuestas de isquemia (el 9,1 frente al 7,1%; RR = 1,29; IC del 95%, 1,03-1,63) para bivalirudina sola frente a HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, con una interacción que rayaba la significación estadística (p = 0,054) entre el pretratamiento con clopidogrel y el efecto de la bivalirudina sola. La falta de eficacia en los pacientes no pretratados con clopidogrel indica que sigue siendo necesario un intenso tratamiento antiplaquetario para la ICP. Esta observación concuerda con los resultados del estudio ISAR-REACT 2 que demuestran que los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa junto con la aspirina más clopidogrel son beneficiosos en los pacientes con SCASEST con positivo a troponinas¹⁸⁸. Retrospectivamente, los márgenes de no inferioridad en cuanto a la variable compuesta de isquemia pueden haber sido demasiado liberales y no cumplir con las recomendaciones de las autoridades reguladoras¹⁸⁹⁻¹⁹⁷.

La reducción del riesgo de hemorragias con bivalirudina sola comparada con la HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa fue significativa en todos los subgrupos, excepto en los pacientes que se sometieron a cirugía de derivación aortocoronaria. La reducción del riesgo de hemorragias con bivalirudina sola no se tradujo en una reducción del riesgo de muerte o episodios isquémicos en el seguimiento a 30 días como se observó en el estudio OASIS-5.

5.2.5. Antagonistas de la vitamina K

Los AVK producen su efecto anticoagulante interfiriendo con el metabolismo hepático de la vitamina K, lo que da lugar a la producción de proteínas parcialmente carboxiladas y descarboxiladas con una actividad coagulante reducida. Sus efectos terapéuticos no se observan hasta después de 3-5 días de tratamiento. Por lo tanto, este tratamiento no es útil en la fase aguda de los SCASEST. Para mantener la eficacia anticoagulante sin que se produzca un riesgo excesivo de hemorragias, se requiere una monitorización de laboratorio del tiempo de protrombina con el objetivo de alcanzar una razón internacional normalizada (INR) de 2-3 en el contexto del IM¹⁹⁸. Conocer el grado de anticoagulación requiere una monitorización continua porque está influida por diversas interacciones alimentarias y farmacológicas. El tratamiento con AVK, especialmente cuando se realiza en combinación con aspirina, ha demostrado ser más efectivo que la aspirina sola en la prevención a largo plazo de la muerte, reinfarto y accidente cerebrovascular¹⁹⁹, aunque al precio de un mayor riesgo de hemorragias²⁰⁰. Las mejores eficacia y seguridad de los AVK más aspirina que con aspirina sola se puede obtener sólo cuando hay un buen cumplimiento terapéutico²⁰¹. En la época actual, en la que se combina la aspirina con el clopidogrel para el tratamiento de los SCASEST, los AVK se utilizan sobre todo cuando se producen otros cuadros en los que está indicada la anticoagulación, como la fibrilación auricular o tras implantar una válvula cardíaca mecánica.

Sigue sin definirse cuál es el tratamiento antitrombótico óptimo después de una ICP en pacientes que están recibiendo anticoagulación, por ejemplo, por fibrilación auricular. La administración conjunta de aspirina y clopidogrel en pacientes que están recibiendo AVK aumenta el riesgo de hemorragias, mientras que la supresión del tratamiento antiplaquetario aumenta el riesgo de episodios tromboticos, sobre todo cuando se ha implantado un *stent*. La interrupción del tratamiento con AVK, a su vez, aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos. No existen datos procedentes de estudios clínicos aleatorizados que ayuden a clarificar cuál es el tratamiento óptimo en estos pacientes, y la factibilidad de este tipo de estudios es cuestionable. Por lo tanto, todavía hay que decidir el tratamiento individualmente, y debe incluir información sobre ciertos factores clave, como las hemorragias y el riesgo tromboembólico. Según la experiencia procedente de la práctica clínica, parece ser que la combinación de antiplaquetarios y AVK produce sólo un aumento modesto del riesgo de hemorragias en pacientes ancianos, siempre que se realice un control estricto de la INR^{200,202} (véase la sección 5.3.4 Resistencia a los fármacos antiplaquetarios e interacciones farmacológicas, para las recomendaciones de la combinación de AVK y el tra-

tamiento antiplaquetario doble). En pacientes con SCA en tratamiento activo con AVK, no se debe iniciar el tratamiento anticoagulante recomendado durante la fase aguda (HNF, HBPM, fondaparinux o bivalirudina) hasta que se conozca el INR, y no se debe empezar antes de que sea < 2. No está recomendada la reversión de la anticoagulación con suplementos de vitamina K, a menos que sea necesario por complicaciones hemorrágicas.

5.2.6. Anticoagulantes durante los procedimientos de intervención coronaria percutánea en los SCASEST

El uso de inhibición plaquetaria con aspirina y anticoagulación sistémica con HNF ha sido el tratamiento estándar en la ICP desde el inicio¹⁸². Las recomendaciones actuales, basadas en la evidencia empírica, son administrar HNF en forma de bolo intravenoso de 100 U/kg o 50-60 U/kg si se administran inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa¹⁸². La eficacia de la HNF se debe monitorizar mediante el TCA. Sin embargo, sigue siendo controvertida la relación entre el TCA y la tasa de episodios clínicos, y la utilidad real de la monitorización del TCA.

La inhibición directa de la trombina con bivalirudina y una infusión provisional con un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa ha demostrado ser por lo menos igual de efectiva y con menor riesgo de hemorragias que la HNF/HBPM más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa en el contexto de la ICP programada¹⁸¹. Además, en el estudio ACUITY se ha comparado la bivalirudina durante los procedimientos de ICP con la HNF/HBPM o con bivalirudina más inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa. Como ya se ha mencionado, se observó una reducción significativa del riesgo de hemorragias con la bivalirudina sola respecto a HNF/HBPM o bivalirudina con inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa, con una tasa significativamente mayor de episodios isquémicos en los pacientes que no fueron pretratados con clopidogrel¹⁸⁷.

Debido a que la mayor parte de los datos y las evidencias en el contexto de la ICP proceden hasta ahora de la HNF y la bivalirudina, incluidos los SCASEST, cualquiera de estos dos fármacos puede recomendarse como primera opción cuando el paciente se remite inmediatamente al laboratorio de cateterismo por un proceso con riesgo vital, isquemia refractaria y/o angina (véase la sección 8 Estrategias de manejo).

Las HBPM se han usado en el contexto de la ICP, pero la mayoría de los datos se han obtenido con enoxaparina^{164,203}. Hasta muy recientemente, debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomendaba añadir HNF a pacientes que estaban siendo tratados con enoxaparina y que iban a ser sometidos a ICP¹⁵². Los datos más recientes han demostrado que no se requiere HNF adicional si la ICP se realiza dentro de las prime-

ras 6-8 h después de la última dosis subcutánea de enoxaparina. Después de las 6-8 h, se recomienda un bolo adicional de enoxaparina intravenosa de 0,3 mg/kg²⁰⁴.

En el estudio SYNERGY se comparó la enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) con la HNF como agente antitrombótico en el contexto de la ICP en 4.587 pacientes con SCASEST. Los resultados durante o después de la ICP con cualquiera de los dos fármacos (enoxaparina o HNF) utilizados durante el cateterismo fueron iguales. No obstante, se produjo una marcada tendencia hacia mayor frecuencia de hemorragias (hemorragias mayores TIMI no relacionadas con la cirugía) con la enoxaparina, cuando se comparó con la HNF, posiblemente aumentadas por las reacciones cruzadas del tratamiento antitrombótico después de la aleatorización¹⁶⁴. Un estudio reciente (STEEPLE) que incluyó a 3.258 pacientes sometidos a ICP electiva indica que dosis más bajas de enoxaparina pueden ser favorables para reducir las hemorragias²⁰⁵.

En el estudio OASIS-5 se utilizó enoxaparina y fondaparinux en el contexto de la ICP en 6.239 pacientes¹⁷⁶. Se produjo un aumento significativo del riesgo de complicaciones en el lugar del acceso vascular (el 8,1 frente al 3,3%; RR = 0,41; IC del 95%, 0,33-0,51; $p < 0,001$) con enoxaparina respecto a fondaparinux. La presencia de trombos en el catéter fue significativamente más común con fondaparinux (el 0,4 frente al 0,9%; RR = 2,25; IC del 95%, 1,64-7,84; $p = 0,001$ para enoxaparina frente a fondaparinux). Siguiendo el protocolo del OASIS-5, los pacientes que fueron llevados al laboratorio de cateterismo más de 6 h después de la última inyección de enoxaparina recibieron una dosis adicional de HNF. En el grupo de fondaparinux no se administró dosis adicional de HNF. Esta diferencia puede haber generado un efecto protector contra la formación de trombos en el catéter en el grupo de enoxaparina. El exceso de trombos en el catéter no tuvo impacto en la tasa de complicaciones relacionadas con la ICP (enoxaparina frente a fondaparinux, el 8,6 frente al 9,5%; RR = 1,11; IC del 95%, 0,94-1,29; $p = 0,21$) ni tampoco en los episodios clínicos a los 9 días. Las complicaciones periprocedimiento (muerte, IM, accidentes cerebrovasculares y hemorragias mayores) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de enoxaparina que en el de fondaparinux (el 20,6 frente al 16,6%; RR = 0,81; IC del 95%, 0,73-0,9; $p = 0,001$) a los 9 días y también a los 30 días (enoxaparina frente a fondaparinux, el 11,7 frente al 9,5%; RR = 0,81; IC del 95%, 0,7-0,93; $p = 0,004$).

El fondaparinux también se ha usado en el contexto de la ICP en los estudios ASPIRE y OASIS-6 además del estudio OASIS-5^{166,174,176}. La formación de trombos en el catéter también se observó en la ICP primaria en los pacientes con IAMCEST en el estudio OASIS-6¹⁶⁶. La formación de trombos en el catéter se redujo en el estudio OASIS-5 y se eliminó en el estu-

dio OASIS-6 mediante la administración de HNF antes o durante la ICP. La adición de HNF al fondaparinux no aumentó el riesgo de hemorragias en el estudio OASIS-5, aunque será necesario un número mayor de pacientes para confirmar la seguridad de esta asociación²⁰⁶. Hasta que se disponga de nuevos datos, se requiere una dosis estándar de HNF (un bolo de 50-100 UI/kg)¹⁸² junto con fondaparinux en el momento de la ICP, si el fondaparinux se inició previamente al procedimiento.

Recomendaciones para la anticoagulación

– La anticoagulación está recomendada en todos los pacientes además del tratamiento antiplaquetario (I-A).

– La anticoagulación debe seleccionarse de acuerdo con el riesgo de episodios isquémicos y de episodios hemorrágicos (I-B) (véase también la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas, la sección 7.4. Enfermedad renal crónica y la sección 7.5. Anemia).

– Existen diversos anticoagulantes disponibles, principalmente HNF, HBPM, fondaparinux y bivalirudina. La elección depende de la estrategia inicial (véase la sección 8 Estrategias de manejo: estrategias invasivas urgentes, invasivas precoces o conservadoras) (I-B).

– En una estrategia invasiva urgente, debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con HNF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B).

– En una situación no urgente, mientras se toma la decisión entre una estrategia invasiva precoz o una estrategia conservadora (véase la sección 8 Estrategias de manejo):

- El fondaparinux está recomendado sobre la base de un perfil de eficacia/seguridad más favorable (I-A) (véase las secciones 5.2.3. Inhibidores del factor Xa y 6.1. Complicaciones hemorrágicas).

- La enoxaparina, con un perfil de eficacia/seguridad menos favorable que el fondaparinux, sólo debe usarse cuando el riesgo hemorrágico sea bajo (IIa-B).

- Como no se conoce el perfil de eficacia/seguridad de las HBPM (aparte de la enoxaparina) o de la HNF, respecto al fondaparinux, no se debe recomendar estos anticoagulantes en lugar del fondaparinux (IIa-B).

- En los procedimientos de ICP, los anticoagulantes iniciales deben mantenerse también durante el procedimiento, independientemente de si el tratamiento es con HNF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B), mientras que debe administrarse una dosis adicional estándar de HNF (bolo de 50-100 UI/kg) en caso de tratamiento con fondaparinux (IIa-C).

- La anticoagulación puede interrumpirse en las primeras 24 h después de un procedimiento invasivo (IIa-C). En caso de estrategia conservadora, el fondaparinux, la enoxaparina u otra HBPM pueden mantenerse hasta el alta hospitalaria (I-B).

5.3. Fármacos antiplaquetarios

La activación plaquetaria desempeña un papel fisiopatológico crítico en los SCASEST. Una vez que se ha realizado el diagnóstico, el curso temporal de los episodios que siguen a la presentación de los SCASEST requiere un tratamiento inmediato con fármacos antiplaquetarios. La activación plaquetaria tiene que ser considerada no sólo en el contexto de la rotura aguda de una placa, sino también como uno de los factores que contribuyen a los episodios aterotrombóticos posteriores en pacientes con inflamación activa en la pared arterial y la circulación sistémica. Por lo tanto, el tratamiento antiplaquetario es necesario para el episodio agudo y para el posterior mantenimiento terapéutico.

Hay tres estrategias relacionadas pero complementarias que proporcionan un tratamiento antiplaquetario efectivo: la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) 1 (aspirina), la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por difosfato de adenosina (ADP) con tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel), y los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa (tirofibán, eptifibatida, abciximab).

5.3.1. Ácido acetilsalicílico

La aspirina inhibe irreversiblemente la COX-1 en plaquetas y, de esta forma, limita la formación de tromboxano A₂, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria. Tres estudios clínicos han demostrado de forma consistente que la aspirina reduce la muerte o el IM en pacientes con angina inestable^{147,207,208}. En el metaanálisis del Antithrombotic Trialists Collaboration, se puso de manifiesto una reducción del 46% en

la tasa de episodios vasculares²⁰⁹. Este metaanálisis señaló que una dosis de 75-150 mg de aspirina era tan efectiva como las dosis mayores. No se ha demostrado una relación firme entre la dosis y la eficacia. Se recomiendan dosis iniciales de 160-325 mg de aspirina masticable no entérica para minimizar el retraso en la inhibición de la COX-1²⁰⁹. En otro metaanálisis que incluyó cuatro estudios, la reducción en la tasa de episodios vasculares fue del 53% (fig. 6). La aspirina intravenosa es una forma alternativa de aplicación, pero nunca ha sido validada en estudios clínicos.

El efecto secundario más común de la aspirina es la intolerancia gastrointestinal, que se produce en un 5-40% de los pacientes tratados. Las hemorragias gastrointestinales aumentan con las dosis más altas. En el estudio CAPRIE, la tasa de hemorragias gastrointestinales que condujo a la interrupción del tratamiento con aspirina fue del 0,93%²¹⁰. La hipersensibilidad («alergia») a la aspirina es rara, pero su prevalencia depende de la manifestación clínica. La desensibilización puede ser una de las opciones a seguir en pacientes seleccionados²¹¹. La más frecuente es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Los sarpullidos o las manifestaciones cutáneas ocurren en un 0,2-0,7% de la población general. Las reacciones más graves como el shock anafiláctico son extremadamente raras^{212,213}.

En el estudio CURE, la aspirina se administró en combinación con el clopidogrel a una dosis que variaba desde 75 a 325 mg¹⁶⁷. La incidencia de hemorragias mayores aumentó en función de la dosis de aspirina, tanto en pacientes tratados con aspirina sola como en pacientes tratados con la combinación de aspirina y clopidogrel. El menor riesgo de hemorragia se produjo

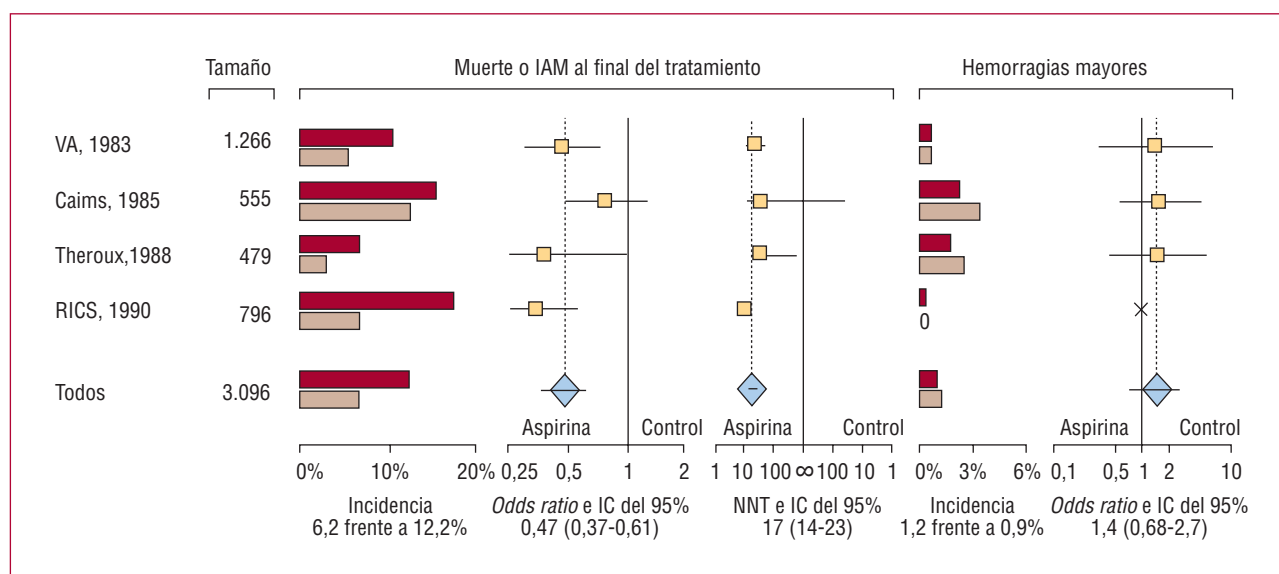


Fig. 6. Muerte, infarto de miocardio y hemorragias mayores al final del tratamiento en estudio en cuatro ensayos clínicos aleatorizados sobre aspirina (barras beige) frente a control (barras rojas). IAM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

con dosis de hasta 100 mg de aspirina, y no hubo evidencia de mayor eficacia con dosis más altas²¹⁴.

5.3.2. Tienopiridinas

Tanto la ticlopidina como el clopidogrel son antagonistas de los receptores de ADP y bloquean la vía de activación plaquetaria inducida por ADP mediante una inhibición específica del receptor P2Y₁₂ del ADP. El tratamiento con ticlopidina en los SCASEST se ha investigado en un único estudio clínico, en el que se documentó una reducción significativa (46%) del riesgo de muerte y de IM a los 6 meses²¹⁵. Sin embargo, el uso de ticlopidina se ha reducido debido a los importantes efectos secundarios potenciales, en especial los gastrointestinales, y por el riesgo de neutropenia o trombocitopenia, y un inicio más lento de su efecto. Como consecuencia, la ticlopidina ha sido reemplazada por el clopidogrel desde hace tiempo.

En el estudio CURE, se administró clopidogrel durante 9-12 meses junto con aspirina (75-325 mg) o aspirina sola a 12.562 pacientes con SCASEST. Los pacientes recibieron placebo o una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida por 75 mg diarios, además del tratamiento convencional. Se observó una reducción significativa del riesgo de muerte por causas cardiovasculares, IM no fatal o accidente cerebrovascular en el grupo de tratamiento (el 9,3 frente al 11,4%; RR = 0,8; IC del 95%, 0,72-0,90; p < 0,001). La reducción del riesgo fue significativa para IM y se produjo una tendencia hacia la reducción de muerte y accidentes cerebrovasculares. La reducción del riesgo fue constante en todos los grupos de riesgo (bajo, moderado o alto) y entre todos los subgrupos de pacientes (ancianos, con desviación ST, con o sin elevación de los biomarcadores cardíacos, diabéticos). El beneficio se produjo precozmente, con una reducción significativa del riesgo del 34% de muerte cardiovascular, IM, accidentes cerebrovasculares o isquemia grave a las 24 h en el grupo de clopidogrel (el 1,4 frente al 2,1%; OR = 0,66; IC del 95%, 0,51-0,86; p < 0,01) y en los 12 meses del período de estudio^{167,216}.

Otros dos grandes estudios clínicos han evaluado el clopidogrel contra la aspirina en situaciones no agudas²¹⁰ y el clopidogrel más aspirina frente a placebo más aspirina²¹⁷. En el estudio CAPRIE, se comparó clopidogrel a una dosis de 75 mg una vez al día con aspirina a dosis de 325 mg una vez al día en una población de 19.185 pacientes con enfermedad aterosclerótica documentada, manifestada como accidente isquémico reciente, IM reciente o enfermedad arterial periférica sintomática. El seguimiento medio fue de 23 meses. Se observó una reducción significativa del riesgo relativo del 8,7% a favor del clopidogrel (IC del 95%, 0,3-16,5; p = 0,043). No hubo diferencias significativas en la tasa de hemorragias mayores, particularmente intracraneales o gastrointestinales²¹⁰.

El estudio CHARISMA incluyó a 15.603 pacientes, de los que 12.153 tenían enfermedad cardiovascular documentada, un 10,4% de ellos con IM previo. En ese estudio, el clopidogrel se añadió a una dosis baja de aspirina (75-160 mg diarios). No hubo diferencias en cuanto a la variable principal de estudio (muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular)²¹⁷. En los subgrupos preestablecidos de pacientes con enfermedad cardiovascular documentada, la variable combinada se redujo significativamente con el tratamiento antiplaquetario doble respecto al de aspirina (el 6,9 frente al 7,9%; RR = 0,88; IC del 95%, 0,77-0,99; p = 0,046). Hubo un aumento no significativo del riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores GUSTO (el 1,7 frente al 1,3%; RR = 1,25; IC del 95%, 0,97-1,61; p = 0,09). Aunque el clopidogrel no puede recomendarse para el tratamiento a largo plazo en el espectro completo de pacientes investigados en el estudio CHARISMA, los análisis adicionales señalan que los beneficios pueden ser mayores que los riesgos entre los pacientes con enfermedad cardiovascular documentada.

Los datos disponibles sobre la combinación de aspirina, clopidogrel e inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en el contexto de los SCASEST son escasos. En el estudio CURE, la necesidad de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se consideró un marcador subrogado de la eficacia antiisquémica. En conjunto, el 5,9% de los pacientes recibieron inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa junto con clopidogrel más aspirina, comparados con el 7,2% del grupo placebo (RR = 0,82; IC del 95%, 0,72-0,93; p = 0,003). No hay datos específicos sobre la seguridad y la eficacia de esta asociación triple. Los análisis post hoc de los estudios ICP e ISAR-REACT-2 han demostrado que el tratamiento antiplaquetario triple es superior para prevenir episodios isquémicos sin comprometer la seguridad^{188,218,219} (véase la sección 5.3.3. Inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa).

Actualmente se están evaluando inhibidores P2Y₁₂ nuevos con una afinidad al receptor más potente y un comienzo más rápido de su efecto (p. ej., prasugrel, cangrelor y AZD6140).

Riesgo de hemorragias

En el estudio CURE se observó un aumento en la tasa de hemorragias mayores en los pacientes tratados con clopidogrel (el 3,7 frente al 2,7%; RR = 1,38; IC del 95%, 1,13-1,67; p = 0,001), pero sin que el aumento fuera significativo en hemorragias fatales o que ponen en riesgo la vida del paciente¹⁶⁷. Las tasas de hemorragia fueron más altas en pacientes que se sometieron a cirugía de derivación aortocoronaria, aunque este efecto sólo rayaba la significación estadística en 912 pacientes sometidos a cirugía a los 5 días o menos después de la interrupción del tratamiento con clopidogrel (el 9,6 frente al 6,3%; RR = 1,53; IC del 95%,

0,97-2,40; $p = 0,06$). En los que se operaron después de los 5 días de la interrupción del tratamiento con clopidogrel, no hubo un aumento significativo del riesgo de hemorragias²²⁰. No existe un antídoto conocido para el clopidogrel u otros antagonistas de los receptores de ADP (véase la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas).

No obstante, para la cohorte completa de pacientes, el beneficio del tratamiento con clopidogrel, incluidos los pacientes que fueron sometidos a revascularización mediante ICP o cirugía, fue mayor que el riesgo hemorrágico, ya que en conjunto el tratamiento de 1.000 pacientes resultó en 21 muertes cardiovasculares menos, IM o accidente cerebrovascular, al precio de 7 pacientes que requirieron transfusión, y una tendencia en 4 pacientes a experimentar hemorragias con peligro vital²²⁰.

En conjunto, el beneficio del tratamiento con clopidogrel es mayor que el riesgo en todos los pacientes con SCASEST, incluidos los que se someten a cirugía de revascularización. El aumento del riesgo de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía puede atenuarse o eliminarse interrumpiendo el tratamiento con clopidogrel 5 días antes de la intervención. Sin embargo, no se ha investigado si esto puede resultar en un aumento de la tasa de complicaciones durante la fase de aclaramiento.

Dosis y pauta de administración del clopidogrel

Numerosos estudios han empleado dosis de carga más altas de clopidogrel (normalmente 600 mg) y han demostrado una inhibición más rápida de la agregación plaquetaria que la alcanzada con 300 mg. Sin embargo, ningún gran estudio clínico de resultados ha probado las dosis más altas de clopidogrel en los

SCASEST. No obstante, la experiencia en otros contextos clínicos indica que la inhibición plaquetaria más rápida con dosis de carga más altas (≥ 600 mg) puede ser más efectiva para reducir las variables clínicas de estudio²²¹⁻²²⁵. La evidencia definitiva del riesgo frente al beneficio van a proporcionarla los estudios clínicos a gran escala que están en marcha.

El pretratamiento de pacientes no seleccionados con clopidogrel antes de la angioplastia produce un mejor resultado de la ICP^{218,219,226}. El enfoque de posponer la administración de clopidogrel hasta que se conozca la anatomía coronaria en pacientes sometidos a angiografía invasiva muy precoz no se basa en ninguna evidencia. La ventaja potencial de esta estrategia es evitar el aumento en el riesgo hemorrágico en pacientes que requieran cirugía inmediata. No obstante, esta situación es rara y, a menudo, la cirugía puede retrasarse unos días. Por lo tanto, no se debe recomendar posponer el tratamiento con clopidogrel hasta después de la angiografía, debido a que se producen tasas más altas de episodios en la fase inicial de los SCASEST. En los pacientes a quienes no se pueda administrar clopidogrel antes de la intervención coronaria percutánea, se les debe dar inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa.

Recomendaciones para los fármacos antiplaquetarios orales (tabla 6)

– La aspirina está recomendada en todos los pacientes con SCASEST sin contraindicaciones, a una dosis de carga inicial de 160-325 mg (no entérica) (I-A), y a una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-100 mg (I-A).

– En todos los pacientes se recomienda una dosis de carga inmediata de 300 mg de clopidogrel, seguida por 75 mg diarios de clopidogrel (I-A). El clopidogrel

TABLA 6. Uso clínico del tratamiento antitrombótico

Tratamiento antiplaquetario oral	Dosis inicial de aspirina: 160-325 mg formulación no entérica, seguida por 75-100 mg diarios Clopidogrel 75 mg/día después de una dosis de carga de 300 mg (600 mg cuando se quiere tener un inicio rápido de su acción)
Anticoagulantes	Fondaparinux* 2,5 mg/día subcutáneo Enoxaparina*, 1 mg/kg/12 h subcutánea Dalteparina*, 120 U/kg/12 h Nadroparina*, 86 U/kg/12 h HNF, bolo intravenoso 60-70 U/kg (máximo 5.000 UI) seguido por infusión de 12-15 U/kg/h (máximo 1.000 U/h) titulado a un TTPa 1,5-2,5 veces el control Bivalirudina*, bolo intravenoso de 0,1 mg/kg e infusión de 0,25 mg/kg/h. Bolos intravenosos adicionales de 0,5 mg/kg e infusión aumentada a 1,75 mg/kg/h antes de la ICP
Inhibición de la GP IIb/IIIa*	Abciximab, 0,25 mg/kg bolo intravenoso seguido de infusión de 0,125 μ g/kg/min (máximo 10 μ g/min) durante 12-24 h Eptifibatid, 180 μ g/kg bolo intravenoso (segundo bolo a los 10 min para ICP) seguido de infusión de 2 μ g/kg/min durante 72-96 h Tirofiban, 0,4 μ g/kg/min intravenoso durante 30 min seguido de infusión de 0,10 μ g/kg/min durante 48-96 h. Algunos estudios clínicos están probando un régimen de dosis más altas (bolo de 25 μ g/kg e infusión de 0,15 μ g/kg/min durante 18 h)

HNF: heparina no fraccionada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

*Véase la sección 7.4 para las normas específicas de prescripción en caso de insuficiencia renal.

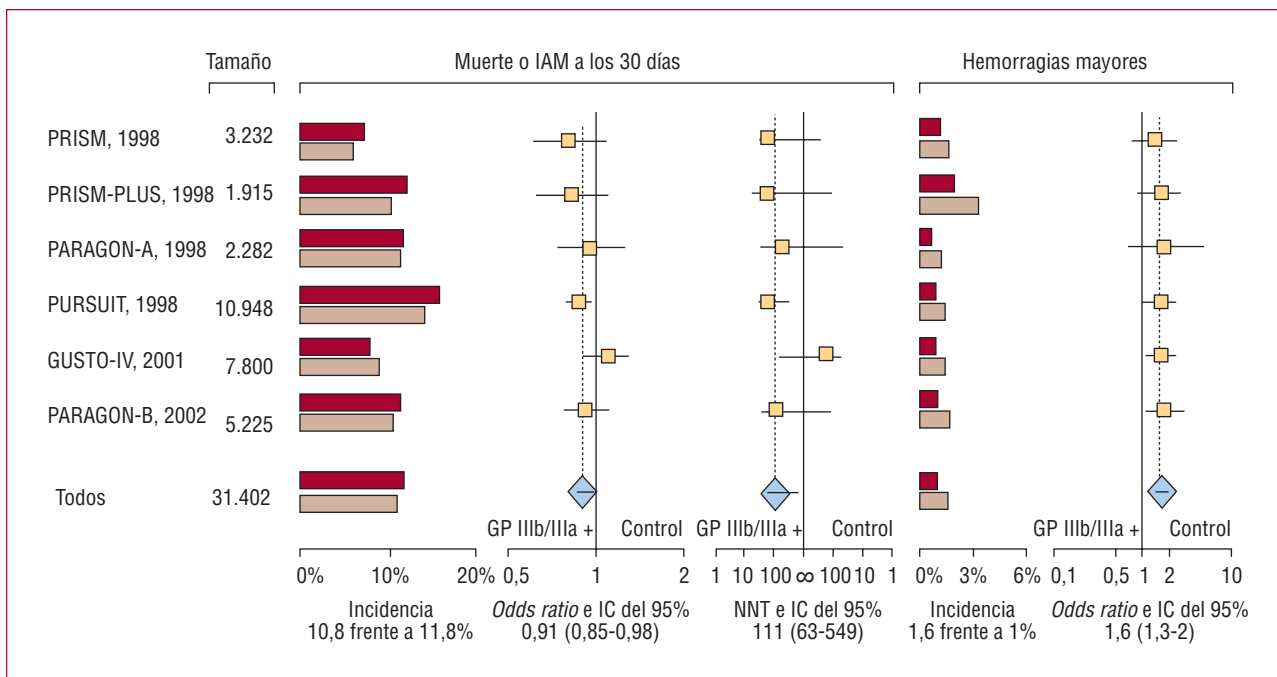


Fig. 7. Muerte, infarto de miocardio y hemorragias mayores a los 30 días en estudios clínicos aleatorizados sobre inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (barras beige) frente a control (barras rojas) en una estrategia conservadora. IAM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

debe mantenerse durante 12 meses a menos que haya excesivo riesgo de hemorragias (I-A).

– En todos los pacientes con contraindicación de aspirina se debe administrar clopidogrel en su lugar (I-B).

– En los pacientes que se considere para estrategia invasiva/ICP, debe usarse una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg para alcanzar una inhibición más rápida de la función plaquetaria (IIa-B).

– En el caso de pacientes pretratados con clopidogrel que se tenga que someter a cirugía de derivación aortocoronaria, la cirugía debe posponerse a 5 días después de la interrupción del tratamiento con clopidogrel cuando sea factible clínicamente (IIa-C).

5.3.3. Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa

Se ha aprobado tres inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa para uso clínico: abciximab, eptifibatida y tirofiban. Actúan bloqueando la vía final común de la activación plaquetaria uniéndose al fibrinógeno y, en condiciones de estrés por cizallamiento, al factor de Von Willebrand, con lo que inhiben la formación de puentes entre las plaquetas activadas. El abciximab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal, eptifibatida es un péptido cíclico y tirofiban es un inhibidor peptidomimético. Hubo que interrumpir los estudios clínicos con inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa debido a un aumento de los episodios isquémicos y hemorrágicos^{227,228}.

Los resultados obtenidos con los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa han diferido según se los utilizara en una estrategia conservadora o en otra invasiva.

Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa en la estrategia conservadora

Los tres inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se han probado en estudios clínicos en los que no estaba recomendada una estrategia invasiva. Un metaanálisis que incluyó a 31.402 pacientes con SCASEST tratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa ha demostrado una reducción significativa del 9% del riesgo de muerte e IM a los 30 días con el tratamiento (el 11,8 frente al 10,8%; OR = 0,91; IC del 95%, 0,84-0,98; p = 0,015)²²⁹. Esta reducción del riesgo tuvo concordancia entre los múltiples subgrupos y fue particularmente evidente en los pacientes de alto riesgo (diabéticos, con depresión del segmento ST y positivos a troponinas) y en los sometidos a ICP durante la hospitalización inicial. Los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa no tuvieron efecto en los pacientes negativos a troponinas ni en las mujeres. Sin embargo, la mayoría de ellas tenían las troponinas negativas²²⁹ y las que tenían troponinas positivas obtuvieron los mismos beneficios que los pacientes varones. El uso de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se asoció a un aumento de las complicaciones hemorrágicas mayores, aunque no se produjo un aumento significativo en las hemorragias intracraneales²²⁹ (fig. 7).

Un metaanálisis posterior que incluyó a 29.570 pacientes analizó el resultado clínico como una función

de la utilización de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en pacientes que recibieron tratamiento médico inicial y luego fueron sometidos a ICP²³⁰. Se confirmó una reducción general del riesgo del 9%, pero el beneficio no fue significativo en los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento médico y fueron tratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa frente a placebo, con tasas de muerte e IM a los 30 días del 9,3 y el 9,7% (OR = 0,95; IC del 95%, 0,86-1,04; p = 0,27). El único efecto beneficioso significativo se observó cuando los inhibidores de GP IIb/IIIa se mantenían durante la ICP (el 10,5 frente al 13,6%; OR = 0,74; IC del 95%, 0,57-0,96; p = 0,02). Estos resultados confirman las observaciones obtenidas en estudios previos que demostraban una reducción del riesgo de episodios isquémicos en pacientes pretratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa antes de someterse a una ICP^{231,232}. Un metaanálisis ha demostrado que en los pacientes diabéticos se produce una reducción muy significativa del riesgo de muerte a los 30 días de tratamiento con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa²³³, especialmente acusada cuando los pacientes eran sometidos a ICP. Estos resultados confirman los datos previos que se había obtenido en este contexto^{229,231,233}.

Abciximab. El abciximab se ha evaluado en el estudio GUSTO-4-ACS²³⁴. En ese estudio no estaba recomendada la estrategia invasiva y revascularización durante la fase aguda. Se aleatorizó a 7.000 pacientes que recibían aspirina y HNF a uno de los siguientes tres regímenes farmacológicos: placebo, bolo de abciximab más una infusión de 24 h o bolo de abciximab más una infusión de 48 h. No se demostró ningún beneficio significativo en los dos grupos tratados con abciximab, y se observó un aumento del riesgo hemorrágico. Se produjo trombocitopenia (definida como un recuento plaquetario < 50.000/μl) en el 1,5% de los pacientes que recibieron abciximab frente al 1% del grupo placebo. Por lo tanto, el abciximab no puede ser recomendado en pacientes con SCASEST, excepto en el contexto de la ICP (que se comenta más adelante).

Eptifibatida. El estudio PURSUIT²³⁵ incluyó a 10.948 pacientes que se aleatorizó a tres grupos. Además del tratamiento convencional que incluía aspirina y HNF, se aleatorizó a los pacientes a recibir placebo o 2 regímenes diferentes de infusión con eptifibatida, después del mismo bolo inicial. La dosis baja de eptifibatida se interrumpió debido a la falta de eficacia. La comparación incluyó el régimen de eptifibatida a dosis alta frente a placebo. Se observó una reducción significativa a los 30 días de la variable combinada muerte o IM no fatal (eptifibatida frente a placebo, el 14,2 frente al 15,7%; p = 0,04). El beneficio se mantenía a los 6 meses. Este beneficio se obtuvo al precio de un aumento del riesgo de hemorragias mayores TIMI (el 10,6 frente al 9,1%; p = 0,02), pero sin aumento de las

hemorragias intracraneales. La trombocitopenia (definida como un recuento plaquetario < 100.000 μl o una determinación valle < 50% del valor basal) ocurrió en una tasa similar en los dos grupos de tratamiento (el 6,8% con eptifibatida frente al 6,7% con placebo). La tasa de trombocitopenia profunda (definida como un recuento plaquetario < 20.000 μl) fue baja en los dos grupos de tratamiento (el 0,2 frente al 0,1%; p no significativo).

Tirofiban. El tirofiban se ha evaluado en dos estudios aleatorizados independientes^{236,237}. En el estudio PRISM, se aleatorizó a 3.231 pacientes con SCASEST a recibir tirofiban o HNF durante 48 h. Se observó una reducción significativa en la variable combinada muerte, IM o isquemia persistente a las 48 h, que se mantenía a los 30 días, pero no después (a las 48 h, el 3,8 frente al 5,6%; RR = 0,67; IC del 95%, 0,48-0,92; p = 0,01). La tasa de trombocitopenia (definida como un recuento plaquetario < 90.000 μl) fue significativamente más frecuente en el grupo de tirofiban que en el de HNF (el 1,1 frente al 0,4%; p = 0,04). En el estudio PRISM-PLUS, se aleatorizó a 1.915 pacientes de riesgo más alto que los del estudio PRISM a tres grupos de tratamiento: tirofiban solo, tirofiban más HNF o HNF sola. El grupo de tirofiban solo se interrumpió poco después del inicio del estudio debido al aumento de episodios adversos. Se obtuvo una reducción significativa del riesgo de muerte, IM e isquemia persistente a los 7 días (el 12,9 frente al 17,9%; RR = 0,68; IC del 95%, 0,53-0,88; p = 0,004) que se mantuvo a los 30 días y a los 6 meses en el grupo de tirofiban más HNF, comparada con el grupo de HNF sola. Las hemorragias mayores (según los criterios TIMI) no fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo de tirofiban, a pesar de que se produjo una tendencia a alza (el 1,4 frente al 0,8%; p = 0,23).

Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa en la estrategia invasiva

Tres metaanálisis diferentes que han explorado el impacto de los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en el contexto de la ICP han obtenido resultados concordantes. En dos metaanálisis se demostró una reducción significativa del riesgo de muerte e IM a los 30 días cuando los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se administraban antes de llevar al paciente al laboratorio de cateterismo y se mantenían durante la ICP^{230,231}. Kong et al²³⁸ han descrito una reducción significativa del riesgo de mortalidad a los 30 días en un total de 20.186 pacientes (el 0,9 frente al 1,3%; OR = 0,73; IC del 95%, 0,55-0,96; p = 0,024). Es importante indicar que las tienopiridinas y los *stents* normalmente no se usaron en estos estudios clínicos.

Abciximab. El abciximab se ha evaluado en tres estudios clínicos como tratamiento adyuvante de la ICP

en el contexto de los SCA²³⁹⁻²⁴¹. En total se incluyó a 7.290 pacientes en estos tres estudios, que demostraron de forma convincente una reducción significativa en la combinación de muerte e IM o necesidad de revascularización urgente a los 30 días. Los datos agrupados de estos tres estudios clínicos han demostrado un beneficio significativo sobre la mortalidad tardía (RR = 0,71; IC del 95%, 0,57-0,89; p = 0,003)²⁴². En el estudio CAPTURE, el abciximab se evaluó también en pacientes con SCASEST programados para ICP que fueron pretratados con abciximab durante 24 h y a los que se mantuvo el tratamiento durante 12 h. En este estudio, en el que no se utilizaron habitualmente *stents* ni tratamiento con clopidogrel, el abciximab redujo significativamente la tasa de muerte, IM y necesidad de intervención urgente por isquemia recurrente a los 30 días respecto a placebo (el 11,3 frente al 15,9%; p = 0,012)²⁴³. El beneficio estuvo restringido a los pacientes con elevación de las troponinas⁷⁴. Más recientemente, en el estudio ISAR-REACT-2, se aleatorizó a 2.022 pacientes de alto riesgo con SCASEST a recibir abciximab o placebo después del pretratamiento con aspirina y con 600 mg de clopidogrel¹⁸⁸. Hubo una proporción similar de pacientes diabéticos en cada grupo (media, 26,5%); el 52% de los pacientes presentaban troponinas elevadas y el 24,1% había tenido un IM previo. La variable combinada muerte, IM o revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días se redujo significativamente en los pacientes tratados con abciximab respecto al grupo a placebo (el 8,9 frente al 11,9%; RR = 0,75; IC del 95%, 0,58-0,97; p = 0,03). La mayor parte de la reducción del riesgo asociada al tratamiento con abciximab se debió a una reducción en las muertes y los IM. Este efecto fue más pronunciado en algunos subgrupos prestablecidos, especialmente en los pacientes positivos a troponinas (el 13,1 frente al 18,3%; RR = 0,71; IC del 95%, 0,54-0,95; p = 0,02). La duración del pretratamiento con clopidogrel no tuvo influencia en el resultado y no se produjo un efecto detectable en los pacientes con negativo a troponinas ni en los diabéticos. No obstante, el número de pacientes diabéticos incluidos en este estudio puede haber sido insuficiente para obtener un poder estadístico capaz de detectar diferencias. El estudio TARGET evaluó abciximab mediante una comparación frente a tirofibrán; dos tercios de los pacientes habían tenido recientemente o tenían en el momento del estudio un SCASEST. A dosis estándar, el abciximab demostró ser superior que el tirofibrán para reducir el riesgo de muerte, IM y revascularización urgente a los 30 días, pero esta diferencia no fue significativa a los 6 meses y al año^{244,245}.

Eptifibatida. Se la ha evaluado en pacientes que iban a someterse a ICP, un 38% de ellos con angina inestable (estudio IMPACT-2), y no se ha demostrado que de un beneficio significativo respecto a placebo²⁴⁶.

Posteriormente, se evaluó frente a placebo en el estudio ESPRIT, en el que la dosis se aumentó a un bolo doble de 180 µg/kg seguido de una infusión de 2 µg/kg/min durante 18-24 h²⁴⁷. En ese estudio, se demostró una reducción significativa a las 48 h, que se mantuvo a los 30 días y a los 6 meses, en el riesgo de muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente del vaso tratado (el 6,6 frente al 10,5%; RR = 0,63; IC del 95%, 0,47-0,84; p = 0,0015) y la utilidad del uso de los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa como fármacos de rescate. La variable combinada secundaria muerte, IM o necesidad de revascularización urgente del vaso tratado también se redujo significativamente para el mismo tiempo (el 6 frente al 9,3%; RR = 0,65; IC del 95%, 0,47-0,87; p = 0,0045). Sin embargo, en ese estudio se incluyó una proporción (46%) de pacientes con SCASEST reciente o agudo en el momento del estudio menor que la incluida en el estudio TARGET.

Tirofibrán. Se ha evaluado en el estudio RESTORE, que incluyó a 2.139 pacientes con SCASEST reciente. En ese estudio se observó una reducción significativa del 38% del riesgo relativo de la variable principal combinada muerte, IM, necesidad de repetir la revascularización o isquemia recurrente a las 48 h y a los 7 días, pero no a los 30 días²⁴⁸. El tirofibrán se usó a la misma dosis en los estudios TARGET y RESTORE. Viéndolo de forma retrospectiva, la dosis utilizada puede haber sido demasiado baja. Estudios clínicos posteriores han explorado el efecto de dosis más altas de tirofibrán en diversos contextos clínicos. En un estudio pequeño que incluyó a 202 pacientes, un bolo a dosis alta (25 µg/kg) e infusión (0,15 µg/kg/min durante 24-48 h) redujo la incidencia de complicaciones trombóticas isquémicas durante la ICP de alto riesgo respecto a placebo²⁴⁹. El estudio TENACITY, un estudio clínico a gran escala diseñado para probar el efecto de dosis altas de tirofibrán frente a abciximab, se interrumpió por razones económicas después de incluir a tan sólo 383 pacientes.

Uso de inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa antes de revascularización

Inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa e ICP. Dos inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa (tirofibrán y eptifibatida) han demostrado ser eficaces en la reducción de episodios isquémicos en los SCASEST, sobre todo en los subgrupos de alto riesgo, como en el caso de los pacientes diabéticos o con positivo a troponinas, y en los pacientes que se someten a revascularización^{73,235}. Por lo tanto, pueden utilizarse como tratamiento de primera elección junto con otros fármacos antitrombóticos antes de realizar la evaluación invasiva del paciente. Este uso de los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa previo a la revascularización ha demostrado reducir el riesgo de muerte e IM a los 30

días, según algunos metaanálisis, cuando se prescriben antes y durante el procedimiento de ICP^{230,231}. No obstante, este aspecto se está evaluando en el estudio clínico actualmente en marcha (EARLY-ACS)²⁵⁰. En el estudio AQUIITY-TIMING, se evaluó el efecto de la administración diferida frente a la sistemática administración previa de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, según un diseño factorial 2 × 2. Los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se usaron en un 55,7% de los pacientes durante 13,1 h en el grupo diferido y en un 98,3% de los pacientes durante 18,3 h en el grupo que recibió el pretratamiento sistemático²⁵¹. La estrategia diferida se asoció a una reducción en la tasa de hemorragias mayores a los 30 días (el 4,9 frente al 6,1%; RR = 0,80; IC del 95%, 0,67-0,95), aunque los episodios isquémicos no cumplieron los criterios de no inferioridad, con una tendencia hacia una tasa más alta (el 7,9 frente al 7,1%; RR = 1,12; IC del 95%, 0,97-1,29; p = 0,13). Las tasas de hemorragias mayores TIMI no fueron significativamente distintas en los dos grupos (el 1,6 frente al 1,9%; p = 0,20) para la estrategia diferida frente a la estrategia previa de rutina, mientras que la tasa de hemorragias menores TIMI fue significativamente más baja (el 5,4 frente al 7,1%; p < 0,001) con la estrategia diferida que con tratamiento previo sistemático. La variable combinada de isquemia se alcanzó con más frecuencia en los pacientes sometidos a ICP con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa que recibieron la estrategia diferida (el 9,5 frente al 8%; RR = 1,19; IC del 95%, 1-1,42; p = 0,05). Considerando todos estos resultados, se puede concluir que el uso más frecuente y más prolongado de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa usando una estrategia de tratamiento previo a la intervención conduce a un aumento en el riesgo de hemorragias mayores, aunque confiere una protección potencialmente mayor contra los episodios isquémicos en los pacientes sometidos a ICP. En la práctica habitual, tal como se demuestra en diversos registros^{252,253}, a menudo se lleva al laboratorio de cateterismo a los pacientes sin una infusión previa de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa. En este contexto, si se requiere realizar una ICP inmediata, se recomienda administrar los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en el propio laboratorio de cateterismo como estrategia alternativa, con base en los resultados del estudio ISAR-REACT-2 que, sin embargo, no ha demostrado la superioridad de esta estrategia respecto a la administración previa al procedimiento.

Inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa y cirugía de derivación aortocoronaria. La inhibición de la agregación plaquetaria puede producir complicaciones hemorrágicas, ya sean espontáneas o en el momento de la cirugía cardiaca. Sin embargo, la cirugía en los pacientes que están recibiendo un inhibidor del receptor de GP IIb/IIIa ha demostrado ser segura cuando se toman

las precauciones adecuadas para asegurar la hemostasia. Se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en el momento de la cirugía cardiaca. Eptifibatida y tirofiban tienen una vida media corta, por lo que la función plaquetaria debe recuperarse al final de la cirugía. Abciximab tiene una vida media efectiva más larga, por lo que puede ser necesario interrumpir el tratamiento antes. Si el sangrado es excesivo, se puede administrar transfusiones de plaquetas frescas (véase la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas). También se puede considerar la posibilidad de administrar suplementos de fibrinógeno con plasma congelado en fresco o crioprecipitado, solos o en combinación con transfusión plaquetaria, para restablecer el potencial hemostático y manejar las complicaciones hemorrágicas mayores asociadas a la administración de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa de molécula pequeña²⁵⁴.

Tratamiento adyuvante

Todos los estudios clínicos realizados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa han utilizado HNF. Actualmente, el uso de HBPM, sobre todo enoxaparina, está más extendido. Diversos estudios en el campo de los SCASEST, así como estudios observacionales sobre ICP, han demostrado que las HBPM, sobre todo la enoxaparina, se pueden utilizar de forma segura con los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa sin comprometer su eficacia^{162-172,255,256}. En el estudio OASIS-5, los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se usaron con aspirina, clopidogrel y fondaparinux en 1.308 pacientes o con enoxaparina en 1.273 pacientes. En conjunto, las complicaciones hemorrágicas fueron menores con fondaparinux que con enoxaparina (véase la sección 5.2. Anticoagulantes).

Las tienopiridinas no se utilizaron en los primeros estudios que evaluaron el efecto de los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa. Por lo tanto, la eficacia y la seguridad de la triple combinación de aspirina, clopidogrel e inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa no se definió claramente. Recientemente, el estudio ISAR-REACT-2 ha confirmado que se puede obtener un mejor resultado clínico en el contexto de pacientes de alto riesgo con SCASEST sometidos a ICP con abciximab añadido al pretratamiento con aspirina y una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, comparado con el régimen doble de aspirina y clopidogrel¹⁸⁸. Hay otros estudios clínicos en marcha que están probando la misma hipótesis (p. ej., el Early-ACS)²⁵⁰.

En el estudio AQUIITY, la bivalirudina y las HNF/HBPM han demostrado tener seguridad y eficacia equivalentes cuando se usan con el tratamiento antiplaquetario triple que incluya inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa. Sin embargo, la bivalirudina sola se ha asociado a un menor riesgo hemorrágico cuando se compara con cualquier otra combinación con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa²⁵⁷.

Recomendaciones para los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (tabla 6)

– En pacientes con riesgo intermedio a alto, particularmente pacientes con elevación de las troponinas, depresión del segmento ST o diabetes, se recomienda el uso de eptifibatida o tirofiban para el tratamiento precoz inicial, en conjunción con los fármacos antiplaquetarios orales (IIa-A).

– La elección de combinar fármacos antiplaquetarios con anticoagulantes debe realizarse en función del riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos (I-B).

– Los pacientes que reciban un tratamiento inicial con eptifibatida o tirofiban previo a la angiografía deben mantener el mismo tratamiento durante y después de la ICP (IIa-B).

– En pacientes de alto riesgo no pretratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa que vayan a someterse a ICP, se recomienda administrar abciximab inmediatamente después de la angiografía (I-A). El uso de eptifibatida y tirofiban en este contexto está menos establecido (IIa-B).

– Los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa deben combinarse con un anticoagulante (I-A).

– La bivalirudina puede utilizarse como una alternativa a los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa más HNF/HBPM (IIa-B).

– Cuando se conoce la anatomía coronaria y la ICP se va a realizar en las siguientes 24 h con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, la evidencia más segura es la que se ha obtenido con abciximab (IIa-B).

5.3.4. Resistencia a los fármacos antiplaquetarios e interacciones farmacológicas

La resistencia a los fármacos antiplaquetarios describe el fallo parcial o total de un fármaco antiplaquetario para producir la inhibición esperada de la función plaquetaria y, por lo tanto, se debería denominarla con más propiedad respuesta escasa o hiporrespuesta. El término se refiere a la variabilidad en la magnitud de la inhibición de la agregación plaquetaria medida *ex vivo* y obtenida en una población de pacientes tratados. La resistencia a los fármacos antiplaquetarios se confunde a menudo con la recurrencia de episodios a pesar del tratamiento antiplaquetario. Esto no implica necesariamente que la resistencia a los fármacos antiplaquetarios sea el fenómeno causal, ya que la aterotrombosis es una afección multifactorial y la recurrencia de los episodios puede deberse a otros mecanismos que no sean la resistencia al tratamiento. La resistencia a los fármacos antiplaquetarios puede medirse mediante varias pruebas de función plaquetaria. La magnitud de la resistencia real a los fármacos antiplaquetarios sigue sin definirse claramente. No hay ninguna prueba sencilla que se haya podido validar de forma fiable para medir el grado de inhibición de la función plaquetaria para

ninguno de los fármacos usados en el tratamiento de la aterotrombosis^{258,259}.

Además, las interacciones farmacológicas pueden producir una inhibición parcial o total de la actividad de un compuesto determinado. Debido a que la lista de fármacos que se puede prescribir a los pacientes con SCASEST durante la fase aguda y para el tratamiento a largo plazo incluye diversas clases farmacológicas distintas, se debe tener precaución a la hora de decidir una prescripción polifarmacológica. Sólo se conoce unas pocas interacciones farmacológicas en este contexto. Las interacciones más serias se han sospechado recientemente con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la aspirina (que se comenta más adelante).

Resistencia a la aspirina e interacciones farmacológicas

La resistencia a la aspirina describe un conjunto de fenómenos, como incapacidad para proteger a los pacientes de las complicaciones trombóticas, prolongar el tiempo de sangría, reducir la producción de tromboxano A₂ y fallo en la producción del efecto anticipado en una o más pruebas *in vitro* de función plaquetaria, en particular la agregometría, la activación inducida por estrés de cizallamiento y la expresión de factores plaquetarios de superficie²⁵⁹. En una proporción de los pacientes tratados para cualquiera de las manifestaciones de la aterotrombosis, EAC, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, con el tiempo puede desarrollarse un fallo en la respuesta al tratamiento, incluso cuando se aumenta las dosis²⁶⁰⁻²⁶⁶.

No obstante, sólo unos pocos estudios han demostrado que la resistencia a la aspirina puede conducir a un fallo en el tratamiento. Un subestudio del HOPE demostró que diferentes grados de inhibición del tromboxano A₂ se asociaban a una diferencia significativa en la tasa de episodios. Sin embargo, estas diferencias pueden reflejar diferentes grados de adhesión al tratamiento^{267,268}.

Existen por lo menos tres mecanismos que pueden conducir a una resistencia a la aspirina, principalmente la expresión transitoria de COX-2 en plaquetas de nueva formación²⁶⁹, la existencia de fuentes extraplaquetarias de tromboxano A₂²⁷⁰ y la interferencia con los AINE. La administración concomitante de AINE, como el ibuprofeno, puede interferir con la inactivación de COX-1 debido a una acción competitiva sobre el lugar de unión de la aspirina en el canal de la COX²⁷¹. Esta posible interacción no se observa con los inhibidores selectivos de la COX-2 u otros fármacos antiinflamatorios, como el diclofenaco. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que los pacientes tratados con esta combinación farmacológica pueden presentar más episodios^{258,272,273}. Recientemente, un análisis retrospectivo de una gran cohorte de pacientes dados de alta después de un IM, ha demostrado

que el uso de cualesquiera inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos durante el período post-infarto aumenta el riesgo de muerte²⁷⁴. También se observó un aumento del riesgo de hospitalización por IM con los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINE. Ese y otros estudios indican que los fármacos antiinflamatorios deben evitarse en el período post-infarto, cualquiera que sea el mecanismo por el que se produce el aumento de riesgo de muerte e IM.

Resistencia al clopidogrel e interacciones farmacológicas

El clopidogrel es un compuesto inactivo que tiene que ser oxidado por el citocromo P450 hepático para generar un metabolito activo. El CYP3A4 y el CYP3A5 son las isoformas de P450 encargadas de la oxidación del clopidogrel que, por una vía de degradación metabólica que comprende varias fases, produce la forma activa del fármaco. La dosis estándar de clopidogrel produce, a partir del antagonismo del receptor plaquetario P2Y₁₂ del ADP, un 30-50% de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP²⁷⁵.

«Resistencia a clopidogrel» es un término inadecuado que se refiere, en realidad, a la variabilidad en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. La agregometría con transmisión de luz es la prueba que se usa con más frecuencia para medir la inhibición plaquetaria. Sin embargo, no hay unanimidad sobre cómo definir la resistencia al clopidogrel en función de su valor de corte. Con estas restricciones, la resistencia al clopidogrel se ha demostrado en un 4-30% de los pacientes^{258,275}. Se está investigando sobre los mecanismos de la resistencia al clopidogrel. A pesar de los resultados procedentes de pequeños estudios que han mostrado mayor tasa de episodios por baja inhibición de la agregación plaquetaria, existe poca evidencia real que demuestre que la resistencia al clopidogrel produzca un fracaso del tratamiento²⁷⁶⁻²⁷⁸. Se están haciendo esfuerzos para subsanar este problema aumentando la dosis de clopidogrel o ajustándola de forma individual a cada caso concreto. Nuevos antagonistas de los receptores del ADP (como prasugrel, cangrelor o AZD6140) se encuentran actualmente en fase de investigación clínica.

En algunos casos se puede producir una reducción de la biodisponibilidad por un mecanismo de interacción farmacológica, sobre todo con algunas estatinas que se metabolizan por el CYP3A4 y el CYP3A5. En algunos estudios *in vitro* se ha demostrado que pueden limitar el 90% de la degradación de clopidogrel hacia su forma de metabolito activo^{258,275}. No obstante, este mecanismo no se ha traducido en ningún efecto negativo demostrable en la práctica clínica²⁷⁹. De hecho, en el registro GRACE, se indica un efecto beneficioso y aditivo en el resultado clínico con la combinación de clopidogrel y estatinas²⁸⁰.

Los metabolitos del clopidogrel pueden inhibir la actividad enzimática del citocromo P450C₉ *in vitro* y conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de AINE, que este citocromo metaboliza. Esto puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragias gastrointestinales en los casos de administración concomitante de clopidogrel y AINE (sobre todo naproxeno)²⁸¹.

Por último, no se recomienda combinar clopidogrel y AVK, ya que puede aumentar el riesgo hemorrágico. Esta combinación puede ser necesaria en el contexto de las válvulas cardíacas mecánicas o en caso de riesgo alto de episodios tromboembólicos, situaciones en las que los AVK no pueden ser interrumpidos y el clopidogrel es imprescindible. En estos casos, se debe buscar como objetivo la INR eficaz más baja y la mínima duración en el tratamiento. Se necesita realizar un control estricto de la INR.

Recomendaciones para la resistencia al tratamiento antiplaquetario y las interacciones farmacológicas

- No se recomienda la evaluación sistemática de la inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes que reciban tratamiento con aspirina, clopidogrel o ambos (Iib-C).
- Los AINE (inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE no selectivos) no deben administrarse junto con aspirina o clopidogrel (III-C).
- El clopidogrel puede administrarse con todas las estatinas (I-B).
- La combinación triple de aspirina, clopidogrel y AVK sólo debe administrarse cuando la indicación sea ineludible, en cuyo caso el objetivo debe ser la INR eficaz más baja y la menor duración posible del tratamiento (IIa-C).

5.3.5. Supresión de los fármacos antiplaquetarios

Algunos estudios recientes han demostrado que en pacientes con EAC la supresión de los fármacos antiplaquetarios, cualquiera que sea la razón, puede producir un aumento de la tasa de recurrencia de episodios²⁸². En un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó una cohorte de 1.521 pacientes con IM reciente, 184 pacientes interrumpieron las tres medicaciones recomendadas (aspirinas, bloqueadores beta y estatinas), 56 pacientes interrumpieron dos medicaciones y 272 pacientes interrumpieron una de las medicaciones durante un período de seguimiento de 12 meses. Los pacientes que interrumpieron las tres medicaciones tuvieron la tasa de supervivencia a los 12 meses más baja (el 88,5 frente al 97,7%; *log-rank*, $p < 0,001$) comparados con los pacientes que mantuvieron al menos una medicación. En el análisis multivariable, la interrupción de la medicación se asoció de forma independiente a tasas más elevadas de mortalidad (RR = 3,81; IC del 95%, 1,88-7,72). Los resultados concor-

daron al evaluar de forma separada la aspirina, los bloqueadores beta y las estatinas²⁸³.

La interrupción del tratamiento antiplaquetario doble poco después de implantar un *stent* aumenta el riesgo de trombosis aguda en el lugar del *stent*, que tiene un pronóstico especialmente adverso, con una mortalidad que oscila entre el 15 y el 45% a 1 mes²⁸⁴⁻²⁸⁶. Además, la interrupción de los fármacos antiplaquetarios mucho tiempo después de implantar un *stent* farmacológico puede exponer al paciente a una trombosis tardía del *stent*^{285,287-289}. De forma similar, la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble poco después de la fase aguda de un SCASEST puede exponer al paciente a un riesgo elevado de recurrencia de episodios, incluso en pacientes que no llevan *stent*, aunque hay pocos datos disponibles para avalar este concepto. No obstante, puede ser razonable interrumpir el tratamiento antiplaquetario doble en caso de necesidad de intervención quirúrgica al cabo de más de 1 mes después del SCA en pacientes que no lleven implantado un *stent* farmacológico.

Cuando la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble sea imprescindible, como en el caso de tener que realizar cirugía urgente o cuando hay hemorragias mayores que no se puede controlar con tratamiento local, no existe una alternativa terapéutica con eficacia probada que pueda proponerse como sustituta. Se han propuesto diferentes alternativas al tratamiento antiplaquetario doble dependiendo del contexto clínico, el tipo de *stent* y la fecha de su implantación y el tipo de cirugía. Ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz previamente y todas están basadas en la opinión de consenso de expertos. Se ha propuesto el uso de HBPM sin ninguna prueba real de su eficacia^{290,291}.

Recomendaciones para la supresión del tratamiento antiplaquetario

- Está desaconsejada la interrupción temporal del tratamiento antiplaquetario doble (aspirina y clopidogrel) en los primeros 12 meses después del episodio inicial (I-C).

- Es obligatorio interrumpir de forma temporal el tratamiento antiplaquetario en caso de hemorragias mayores o hemorragias que pongan en peligro la vida del paciente o porque se vaya a realizar una intervención quirúrgica en la que incluso una hemorragia menor podría tener consecuencias graves (cirugía cerebral o espinal) (IIa-C).

- La interrupción prolongada o permanente de aspirina, clopidogrel o ambos está desaconsejada a menos que haya una indicación clínica. Se debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia de episodios isquémicos que dependen (entre otros factores) del riesgo inicial, el implante y el tipo de *stent* implantado y el lapso entre la interrupción propuesta y el episodio y/o revascularización (I-C).

5.4. Revascularización coronaria

La revascularización en los SCASEST se realiza para aliviar la angina y la isquemia miocárdica y prevenir la progresión a IM o muerte. Las indicaciones para revascularización miocárdica y el enfoque preferido (ICP o cirugía de revascularización) dependen del grado y la severidad de las lesiones tal como se identifican por angiografía coronaria, el estado clínico del paciente y las comorbilidades.

5.4.1. Angiografía coronaria

La angiografía coronaria invasiva sigue siendo fundamental para determinar la factibilidad de la revascularización percutánea y/o quirúrgica. Está recomendado realizar angiogramas después de la administración intracoronaria de vasodilatadores (nitratos) para atenuar la vasoconstricción y compensar el componente dinámico que frecuentemente hay en los SCA²⁹². En pacientes con deterioro hemodinámico (edema pulmonar, hipotensión, arritmias con grave riesgo vital), es aconsejable realizar un examen después de colocar el balón de contrapulsación intraaórtico, reducir el número de inyecciones coronarias y evitar la angiografía ventricular izquierda.

Los datos de los estudios TIMI-3B²⁹³ y FRISC-2²⁹⁴ muestran que un 30-38% de los pacientes con síndrome coronario inestable tienen enfermedad de un solo vaso y un 44-59%, enfermedad multivazo (estenosis > 50% de su diámetro). La incidencia de estenosis del tronco común varía de un 4 a un 8%. Aunque la severidad de la estenosis se puede determinar bien por angiografía, en algunas ocasiones pueden ser útil la ultrasonografía intravascular²⁹⁵. Normalmente, la angiografía coronaria, junto con los hallazgos en el ECG y las anomalías de la motilidad de la pared, permite identificar la estenosis causal, que suele mostrar excentricidad, bordes irregulares, ulceración, imagen borrosa y defectos de llenado, lo que indica un trombo intracoronario²⁹⁶. Sin embargo, algunas veces puede ser difícil identificar la lesión de origen porque las características mencionadas aparecen en más de un vaso o no están. Hay infiltración aterosclerótica difusa sin estenosis significativa en un 14-19% de los casos²⁵³. Se está investigando sobre la capacidad de algunas de las nuevas herramientas diagnósticas invasivas para identificar si hay uno o más segmentos vulnerables, monitorizar los cambios que tienen lugar espontáneamente o por efecto del tratamiento médico y relacionar estos marcadores de vulnerabilidad de la placa con el estado clínico del paciente^{297,298}. La acumulación focal de componentes específicos de la placa, como un núcleo lipídico necrótico y el debilitamiento de la cápsula fibrosa, se asocian a inestabilidad^{299,300}. En el momento actual, sigue sin conocerse si se debe someter los segmentos coronarios no causales que muestran

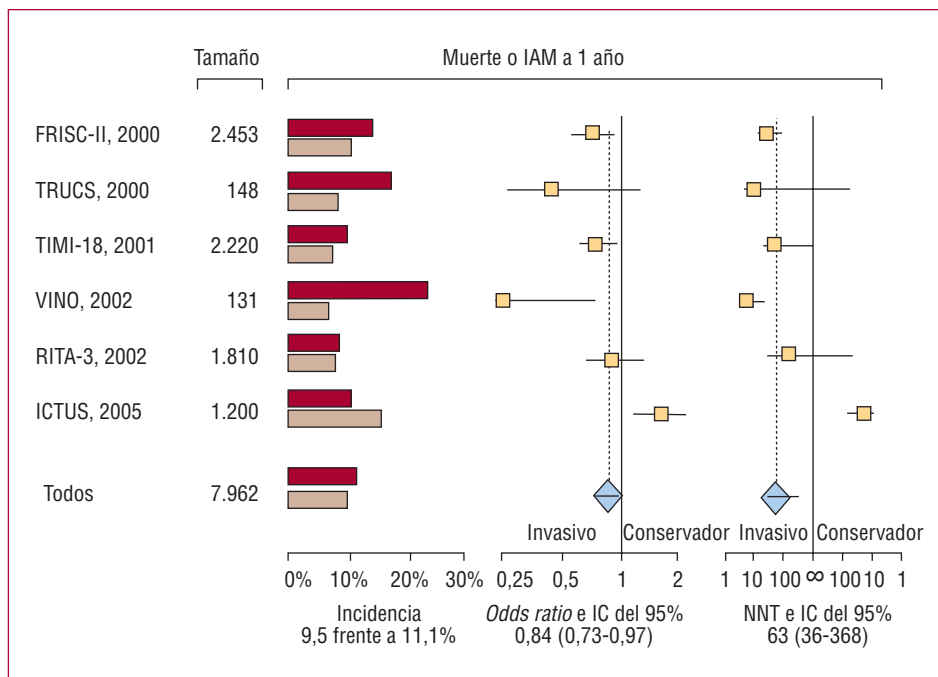


Fig. 8. Muerte o infarto de miocardio en seis estudios clínicos aleatorizados contemporáneos que comparan la estrategia invasiva precoz (barras beige) con la estrategia conservadora (barras rojas). IAM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un episodio.

características vulnerables a una intervención mecánica³⁰¹.

5.4.2. Estrategia invasiva frente a tratamiento conservador

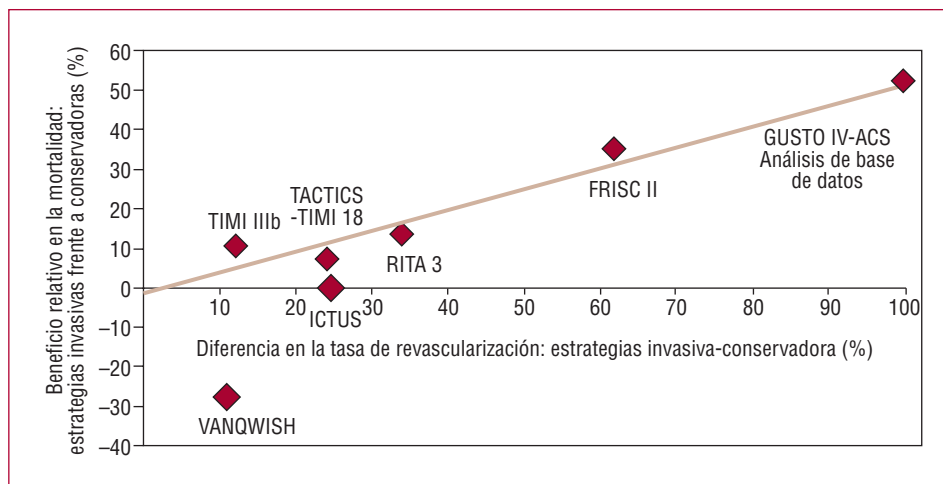
Elección de la estrategia

La angiografía coronaria debe planificarse lo antes posible (estrategia invasiva urgente) en pacientes con angina severa, cambios importantes en el ECG o dinámicos, arritmias mayores o inestabilidad hemodinámica en el momento del ingreso o después. Estos pacientes son un 2-15% de los ingresados con SCASEST³⁰²⁻³⁰⁴. En pacientes con características de riesgo intermedio a alto pero sin las características antes mencionadas y con riesgo vital, se han probado como estrategias alternativas la angiografía coronaria precoz (en las primeras 72 h) seguida de revascularización cuando sea posible y esté indicado, o la estabilización médica inicial y la realización selectiva de angiografía coronaria basada en el curso clínico. En pacientes de bajo riesgo, la evaluación no invasiva de isquemia inducible debe realizarse antes del alta. Si es positiva, se debe realizar una angiografía coronaria³⁰⁵ (véase la sección 8 Estrategias de manejo).

Un metaanálisis de siete estudios clínicos aleatorizados (que incluye los estudios iniciales previos a la generalización del uso de los *stents* y del tratamiento adyuvante multifarmacológico) que ha comparado la angiografía sistemática (n = 4.608) seguida de revascularización con una estrategia más conservadora (cuidados invasivos sólo en pacientes con isquemia recurrente o inducible, n = 4.604) ha demostrado una reducción en la tasa de muerte e IM al final del seguimiento (el

12,2 frente al 14,4%; *odds ratio* [OR] = 0,82; IC del 95%, 0,72-0,93; p = 0,001) con la estrategia invasiva sistemática frente a la invasiva selectiva³⁰⁶. En el mismo período se produjo una tendencia no significativa hacia un menor número de muertes (el 5,5 frente al 6%; OR = 0,92; IC del 95%, 0,77-1,09) y una reducción significativa del IM (el 7,3 frente al 9,4%; OR = 0,72; IC del 95%, 0,65-0,88; p < 0,001). Estos resultados se obtuvieron a pesar de que se observó un riesgo precoz durante la hospitalización inicial en el grupo a invasiva sistemática, en el que se notó más riesgo de muerte y de muerte e IM (muerte, el 1,8 frente al 1,1%; OR = 1,6; IC del 95%, 1,14-2,25; p = 0,007; muerte e IM, el 5,2 frente al 3,8%; OR = 1,36; IC del 95%, 1,12-1,66; p = 0,002). De hecho, el efecto beneficioso se alcanzó en el período comprendido desde el momento del alta hospitalaria hasta el final del seguimiento, en el que se observó una reducción significativa del riesgo de muerte y de muerte e IM (muerte, el 3,8 frente al 4,9%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,62-0,94; p = 0,01; muerte e IM, el 7,4 frente al 11%; OR = 0,64; IC del 95%, 0,55-0,75; p < 0,001). Durante un seguimiento medio de 17 meses, la angina recurrente se redujo un 33% y la rehospitalización, un 34% en el grupo a invasiva sistemática. En otro metaanálisis que incluyó seis estudios clínicos contemporáneos, la OR fue de 0,84 (IC del 95%, 0,73-0,97) para la estrategia invasiva precoz frente a la estrategia conservadora (fig. 8). El beneficio de la estrategia invasiva sistemática se produjo en pacientes con troponinas basales elevadas, pero no en pacientes con negativo a troponinas (a partir del análisis de los tres estudios clínicos más recientes con datos disponibles sobre las troponinas)^{122,307,308}. Un me-

Fig. 9. La capacidad para demostrar un beneficio relativo en la mortalidad con la estrategia de revascularización depende del gradiente de las tasas de revascularización entre los dos grupos de aleatorización. Modificado de Cannon et al³¹⁶.



taanálisis más reciente que ha incluido siete estudios clínicos con 8.375 pacientes ha demostrado que, tras un seguimiento medio de 2 años, se produjo una reducción significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa (el 4,9 frente al 6,5%; RR = 0,75; IC del 95%, 0,63-0,9; p = 0,001) con la estrategia invasiva precoz frente a la estrategia conservadora, sin aumento de la mortalidad a 1 mes (RR = 0,82; IC del 95%, 0,5-1,34; p = 0,43). A los 2 años de seguimiento, la incidencia de IM no fatal fue del 7,6 frente al 9,1% (RR = 0,83; IC del 95%, 0,72-0,96; p = 0,012), sin aumento de la mortalidad a 1 mes (RR = 0,93; IC del 95%, 0,73-1,19; p = 0,57)³⁰⁹. La reducción de la mortalidad a largo plazo se ha confirmado en el seguimiento del estudio RITA-3 a los 5 años³¹⁰ y en el estudio FRISC-2 a los 2 y a los 5 años^{122,308}. Muchos de los estudios clínicos analizados en el metaanálisis de Mehta et al³⁰⁶ no eran contemporáneos. En cuatro de los estudios, TIMI-3B, VANQWISH, MATE y FRISC-2, el uso de *stents* e inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa era escaso o inexistente^{293,311,312}. Más recientemente, una revisión de los estudios clínicos más contemporáneos por la Cochrane Collaboration ha confirmado las observaciones iniciales obtenidas por Mehta et al. Ese metaanálisis ha confirmado una tendencia hacia el aumento precoz de la mortalidad con la estrategia invasiva (RR = 1,59; IC del 95%, 0,96-2,54), pero con un beneficio significativo a largo plazo en las muertes (RR = 0,75; IC del 95%, 0,62-0,92) y los IM (RR = 0,75; IC del 95%, 0,62-0,91) a los 2-5 años de seguimiento³¹³. El recientemente publicado estudio ICTUS no fue incluido en ese metaanálisis, aunque sus resultados ponen en entredicho el paradigma de un mejor resultado clínico con la estrategia invasiva sistemática³¹⁴. En ese estudio se aleatorizó a 1.200 pacientes a estrategia invasiva precoz o un enfoque más conservador (selectivo). No hubo diferencias en la incidencia de la variable principal combinada muerte, IM o rehospitalización por angina el primer año (el 22,7 frente al 21,2%; RR = 1,07; IC del

95%, 0,87-1,33; p = 0,33) con la estrategia invasiva precoz frente a la selectiva. Estos resultados se mantuvieron durante un seguimiento a 3 años³¹⁵. De acuerdo con los estudios previos, la intervención sistemática implicó un riesgo precoz significativo. El IM fue significativamente más frecuente en el grupo a invasiva precoz (el 15 frente al 10%; RR = 1,5; IC del 95%, 1,1-2,04; p = 0,005). La mayoría (67%) de los IM (definidos como un aumento $\geq 1-3$ veces el límite superior de CK-MB) se asoció con los procedimientos de revascularización. La discrepancia entre este estudio y los previos puede atribuirse en parte a las pequeñas diferencias en las tasas de revascularización entre los dos grupos de estudio y a la elevada tasa general de revascularización antes del alta (el 76% en el grupo a invasiva sistemática y el 40% en el grupo a selectiva). Además, el criterio para el diagnóstico de IM (cualquier elevación de CK-MB por encima del límite superior, a diferencia de un aumento > 3 veces el límite superior) lo diferencia de los otros estudios. Por otra parte, la selección de los pacientes puede haber estado sesgada, ya que algunos estudios incluyeron a todos los pacientes consecutivos admitidos, mientras que otros excluyeron a los pacientes inestables graves.

En todos los estudios aleatorizados, una gran proporción de los pacientes del grupo de conservador acabó por recibir revascularización («entrecruzamiento»), de tal forma que se subestima el beneficio real de la revascularización³¹⁶. Cuando se compara el beneficio relativo en la mortalidad de la estrategia de revascularización sistemática y la selectiva con la diferencia actual en las tasas de revascularización entre los distintos brazos, aparece una relación directa: a mayor diferencia en las tasas de revascularización, mayor beneficio en la mortalidad (fig. 9).

Momento de la intervención invasiva

Con excepción de las indicaciones para angiografía de urgencia y revascularización, sigue siendo contro-

vertido cuál es el momento óptimo entre el ingreso hospitalario, el inicio del tratamiento médico y la evaluación invasiva. En 410 pacientes consecutivos de alto riesgo y con depresión del segmento ST (65%) o con elevación de las cTnT (67%) que se incluyó en el estudio ISAR-COOL, el aplazamiento de la intervención no mejoró el resultado clínico³¹⁷. Por el contrario, los pacientes aleatorizados a ICP inmediata (media, 2,4 h después del ingreso) presentaron una menor incidencia de muerte o IM a los 30 días que los pacientes aleatorizados a intervención coronaria percutánea más tardía (86 h después del ingreso y tratamiento médico) (el 5,9 frente al 11,6%; RR = 1,96; IC del 95%, 1,01-3,82; p = 0,04). De igual manera, no se observó un riesgo precoz en el estudio TACTICS-TIMI-18 (la media en el retraso de la ICP fue de 22 h) con tratamiento previo al procedimiento con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa⁷³.

Contrariamente a estos hallazgos, en el estudio ICTUS, el tratamiento invasivo precoz y sistemático se asoció a un aumento en la tasa de IM en el 56% de los casos en las primeras 48 h de aleatorización y en el 76% durante la hospitalización inicial (el 15 frente al 10%; RR = 1,5; IC del 95%, 1,1-2,04; p = 0,005). Adelantar el cateterismo también se asoció a un peor resultado clínico en el estudio FRISC-2 y en los registros GRACE y CRUSADE³¹⁸⁻³²⁰.

De acuerdo con estos resultados, la evidencia disponible actualmente no exige un enfoque sistemático de angiografía inmediata en los pacientes con SCASEST estabilizados con el tratamiento farmacológico contemporáneo. De manera similar, no es obligatorio practicar sistemáticamente un traslado inmediato de los pacientes estabilizados ingresados en hospitales que no tengan las instalaciones para realizar cateterismo, aunque debe organizarse dentro de las primeras 72 h (*).

5.4.3. Intervención coronaria percutánea

Los resultados obtenidos después de una ICP en los SCASEST han mejorado considerablemente con el uso de *stents* intracoronarios y el tratamiento antitrom-

bótico y antiplaquetario actual. El riesgo de complicaciones hemorrágicas debe sopesarse en función de la severidad de la isquemia y el perfil de riesgo del paciente. La elección del lugar de acceso depende de la experiencia del hemodinamista y las preferencias locales. Las estrategias no farmacológicas para reducir las complicaciones hemorrágicas en el lugar de acceso incluyen el uso de dispositivos de cierre y el abordaje radial. El abordaje femoral se prefiere en los pacientes con deterioro hemodinámico para permitir el uso de un balón intraaórtico de contrapulsación. En estos pacientes, igual que los demás pacientes sometidos a ICP, la implantación de un *stent* ayuda a reducir la amenaza de un cierre abrupto y reestenosis. La seguridad y la eficacia de los *stents* liberadores de fármacos (o *stents* farmacológicos) no se ha evaluado de manera prospectiva en esta población específica, a pesar de que los pacientes con SCASEST son hasta el 50% de los incluidos en la mayor parte de los estudios sobre ICP. Los *stents* farmacológicos aprobados parecen tener la misma efectividad para reducir la reestenosis en estos pacientes, tal como se ha demostrado a partir del análisis de subgrupos de los estudios aleatorizados y de los datos de la práctica clínica³²¹. Aunque la incidencia de trombosis (sub)aguda del *stent* es más alta en los pacientes con SCASEST, cuando se la compara con la de los pacientes estables que se someten a ICP, el uso de *stents* farmacológicos no parece conllevar mayor riesgo de trombosis (sub)aguda del *stent* en este contexto específico²⁸⁷. A la vista de las consecuencias potencialmente graves de la trombosis aguda o subaguda por *stent*, es aconsejable utilizar un *stent* de metal no recubierto en pacientes en los que se va a realizar intervenciones extracardíacas o cirugía que puede requerir la interrupción del tratamiento con clopidogrel en el primer año después de implantarlo^{322,323}. Esta estrategia también debe considerarse en pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo con AVK. Además, se han planteado dudas acerca del riesgo de trombosis del *stent* y seguridad a largo plazo de los *stents* farmacológicos en cuanto a muerte e IM, sobre todo cuando su uso en situaciones complejas no está considerado en las indicaciones aprobadas³²⁴. Hay indicios recientes de que el tratamiento antiplaquetario doble se debe mantener durante 1 año en los casos de implantación de un *stent* liberador de fármacos, independientemente de cuál sea el fármaco activo (sirolimus o paclitaxel)^{325,326}. Mientras no se esclarezcan estas dudas completamente, la elección entre *stents* no recubiertos o *stents* farmacológicos debe basarse en la evaluación individual del beneficio y el riesgo potencial^{325,326}.

El principal aspecto que hay que considerar con respecto a la ICP para el tratamiento de los SCASEST sigue siendo la incidencia relativamente alta de IM periprocedimiento, hasta un 10% en el estudio ICTUS³¹⁴. El uso de tratamiento antiplaquetario ha reducido significativamente la incidencia de infarto periprocedi-

(*) De nuevo vemos que la determinación de realizar o no realizar precozmente una coronariografía es clave en el manejo de los pacientes con un SCASEST. En este sentido y en nuestro medio hay mucho que mejorar. Baste recordar que tan sólo el 48% de los pacientes con alteraciones en el ECG y marcadores de necrosis miocárdica elevados incluidos en el DESCARTES fueron manejados con coronariografía durante el ingreso hospitalario¹. Reconocer en nuestro entorno la escasa utilización de medidas altamente recomendadas en las guías es ya un primer gran paso, y debe servirnos para organizar planes concretos y factibles de mejora en la atención de estos pacientes. Por ejemplo, cada hospital español debería organizar su red de contactos para garantizar la realización de una coronariografía precoz y eventual revascularización en los pacientes con un SCASEST y datos clínicos de alto riesgo.

1. Heras M, Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J, DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. Heart. 2006;92:1571-6.

miento³²⁷). No obstante, la embolización de los *debris* o fragmentos de la placa no se puede prevenir completamente mediante el tratamiento adyuvante antitrombótico y antiplaquetario adecuados³²⁸. Se ha probado una amplia variedad de filtros y/o dispositivos de protección distal que no han podido mejorar el resultado clínico, con la excepción del subgrupo de intervenciones en los injertos de vena safena³²⁹.

Actualmente no hay datos que respalden la ICP sistemática en las obstrucciones coronarias con lesiones no significativas o las estenosis coronarias no relacionadas con el evento, tal y como se analiza mediante la angiografía, incluso con el uso de los *stents* farmacológicos («sellado de la placa»)³⁰¹.

5.4.4. Cirugía de derivación aortocoronaria

La proporción de pacientes con SCASEST que se someten a cirugía de derivación aortocoronaria durante la hospitalización inicial es un 10%³¹⁴. Es importante tener en cuenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes que se van a someter a cirugía de *bypass*, aunque hayan recibido tratamiento intensivo antiplaquetario inicial^{330,331}. En general, el pretratamiento con un régimen antiplaquetario triple o incluso uno doble debe considerarse sólo como una contraindicación relativa a la cirugía de *bypass* precoz, pero no requiere medidas quirúrgicas específicas para minimizar el sangrado y las transfusiones plaquetarias (véanse las secciones 5.3.3. Inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa y 6.2. Trombocitopenia).

5.4.5. Indicaciones para intervención coronaria percutánea o cirugía de derivación aortocoronaria

Con la excepción de los procedimientos urgentes, la elección de la técnica de revascularización en los SCASEST es la misma que la empleada para los procedimientos electivos de revascularización. Según los datos de los estudios clínicos controlados y aleatorizados que comparan la ICP con implantación de múltiples *stents* con la cirugía de derivación aortocoronaria, no ha habido interacción entre el SCASEST, la estrategia terapéutica y el resultado clínico^{331,332}.

En pacientes con enfermedad multivaso, cualquier estenosis significativa debe tratarse rápidamente. Se puede considerar un procedimiento gradual en el que se realice una ICP de la lesión causal y luego se reevalúe la necesidad de tratar otras lesiones.

Recomendaciones para la evaluación invasiva y revascularización (véase también la sección 8 sobre estrategias de manejo)

– Está recomendada la angiografía coronaria urgente en pacientes con angina resistente o recurrente junto con cambios dinámicos del segmento ST, insuficiencia

cardíaca, arritmias con riesgo vital o inestabilidad hemodinámica (I-C).

– Se recomienda la angiografía coronaria precoz (antes de 72 h) seguida por revascularización (ICP o cirugía de derivación aortocoronaria) en pacientes con características de riesgo intermedio a alto (I-A).

– No se recomienda la evaluación invasiva sistemática en pacientes que no tengan características de riesgo intermedio a alto (III-C), pero es aconsejable realizar una evaluación no invasiva de la isquemia inducible (I-C).

– No está recomendada la ICP de las lesiones que no son significativas (III-C).

– Se debe considerar el tipo más adecuado de *stent* (de metal no recubierto o farmacológico) que conviene implantar después de realizar una evaluación crítica de la relación riesgo/beneficio y dependiendo de las comorbilidades conocidas y la necesidad potencial de realizar cirugía no cardíaca a corto/medio plazo (p. ej., una intervención planificada u otras enfermedades) que requiera la interrupción temporal del tratamiento antiplaquetario doble (I-C).

5.5. Manejo a largo plazo

Después de la fase inicial, los pacientes con SCASEST tienen un alto riesgo de recurrencias de los episodios isquémicos. Por lo tanto, la prevención secundaria activa es un elemento esencial del manejo a largo plazo. Diversas estrategias y tratamientos han reducido de forma efectiva el riesgo de recurrencia de episodios después de un SCASEST en estudios clínicos aleatorizados y en estudios observacionales y registros. Sin embargo, varios registros han demostrado que las medidas sobre el estilo de vida y los tratamientos farmacológicos están infrutilizados. El papel del médico es asegurarse que los pacientes con SCASEST reciben el tratamiento apropiado y los consejos adecuados sobre el estilo de vida para mejorar el resultado clínico a largo plazo. Va más allá de los objetivos de este documento hacer una revisión detallada de todas las medidas y todos los tratamientos que deben implementarse para la prevención secundaria, aunque se hace especial hincapié en las estrategias que sean de vital importancia. Las recomendaciones detalladas sobre la prevención secundaria se han descrito extensamente en otras GPC³³³⁻³³⁵.

5.5.1. Estilo de vida

Se ha demostrado la efectividad de diversas intervenciones sobre el estilo de vida, descritas extensamente en otros informes, para reducir el riesgo de recurrencia de episodios a largo plazo en pacientes con EAC, como los que presentan un SCASEST³³³⁻³³⁶.

El abandono del tabaquismo es difícil de conseguir a largo plazo. La reanudación del hábito tabáquico es frecuente. Es necesario realizar una labor de orienta-

ción activa, además de las intervenciones farmacológicas adyuvantes, tales como la sustitución de la nicotina y el tratamiento con bupropión³³³⁻³³⁵.

Debe animarse a los pacientes a realizar una actividad física regular. Se recomienda realizar 30 min de actividad aeróbica de intensidad moderada, si es posible todos los días, o por lo menos 5 veces por semana. Puede ser necesario un programa médico de supervisión en el caso de pacientes de alto riesgo³³³⁻³³⁵.

Es esencial una dieta saludable, pobre en sal y con bajo aporte de grasas saturadas. Se debe animar a consumir de forma regular frutas y verduras. Puede ser beneficioso el consumo moderado de alcohol³³⁷.

5.5.2. Reducción del peso

Se debe alentar a perder peso a los pacientes obesos o con sobrepeso. Volver a practicar ejercicio físico puede ayudar a perderlo. Es difícil conseguir una pérdida significativa de peso y, hasta la fecha, no se puede recomendar con firmeza ninguna farmacoterapia, aunque algunos fármacos específicos que interaccionan con el sistema endocanabinoide han demostrado ser capaces de producir una pérdida sostenida de peso con pocos efectos secundarios^{338,339}. La pérdida de peso tiene un impacto favorable en el perfil lipídico y el control glucémico. El objetivo teórico es conseguir un índice de masa corporal (IMC) < 25 o un diámetro abdominal < 102 cm en los varones y < 88 cm en las mujeres. Aunque estos son los objetivos a largo plazo, un primer paso puede ser una pérdida de peso del 10% del peso de partida. Se puede intentar una reducción de peso adicional si se consigue y se mantiene de forma satisfactoria el 10% de pérdida inicial.

5.5.3. Control de la presión arterial

El objetivo es alcanzar una presión arterial < 140/90 mmHg en pacientes no diabéticos y < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes o disfunción renal crónica. Las intervenciones sobre el estilo de vida son un método importante de conseguir el control de la presión arterial, sobre todo la actividad física, además de la pérdida de peso y la farmacoterapia³³³⁻³³⁵.

5.5.4. Manejo de la diabetes

Se debe buscar de forma activa en cada paciente con SCASEST probado anomalías en el equilibrio glucémico (alteraciones de la concentración de glucosa en ayunas, alteraciones de la tolerancia a la glucosa o glucemia alta en ayunas). En pacientes con diabetes establecida, el objetivo es alcanzar una concentración de glucohemoglobina (HbA_{1c}) ≤ 6,5%. Se debe aconsejar la opinión de un endocrinólogo. Las medidas sobre el estilo de vida, además de la pérdida de peso en los pacientes obesos, y la farmacoterapia adecuada tienen

una gran importancia. En pacientes con alteraciones de la concentración de glucosa en ayunas o con alteraciones de la tolerancia a la glucosa, no existe un tratamiento específico que pueda recomendarse excepto los cambios en el estilo de vida³⁴⁰.

5.5.5. Intervenciones sobre el perfil lipídico

Las intervenciones sobre el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos son componentes importantes del manejo a largo plazo de los SCASEST. La mayor parte de la evidencia se ha obtenido en el campo de la reducción del cLDL, que es la que mejor se puede conseguir con el tratamiento con estatinas o una combinación de estatinas y otros fármacos hipolipemiantes. En algunos pacientes pueden ser necesarias otras intervenciones para corregir la baja concentración de cHDL o las altas concentraciones de triglicéridos, aunque está peor establecido el impacto que tienen estas medidas en el resultado clínico a largo plazo.

Estatinas

El tratamiento a largo plazo con estatinas mejora el resultado clínico en todas las formas de EAC, después de un SCASEST o en pacientes con manifestaciones crónicas de EAC³⁴¹⁻³⁴⁴. Este efecto beneficioso se ha demostrado en todos los subgrupos: varones, mujeres, ancianos, fumadores, diabéticos, hipertensos y con enfermedad renal crónica. Las guías recientes recomiendan combinar las intervenciones dietéticas con la farmacoterapia con estatinas o una combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes para reducir el cLDL a menos de 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l). Sin embargo, hay dos aspectos de la reducción del cLDL que merecen comentario aparte: la prescripción precoz de estatinas en la fase aguda de un SCASEST y el impacto del tratamiento hipolipemiante agresivo, para alcanzar valores de cLDL < 70 mg/dl (< 1,81 mmol/l)³³³⁻³³⁵.

Las razones para el inicio precoz del tratamiento con estatinas después de un SCASEST son la posibilidad de estabilizar la placa, sus efectos antiinflamatorios y la restauración de la función endotelial. Además, un SCASEST puede servir como impulso para iniciar y mantener un tratamiento a largo plazo, mientras que en la fase crónica puede ser que el tratamiento se tome de forma más laxa.

Hasta ahora, sólo se ha obtenido un beneficio pequeño o ningún beneficio en los estudios clínicos, registros, metaanálisis y análisis post hoc cuando el tratamiento con estatinas se ha iniciado de forma precoz en la fase aguda de los SCASEST^{14,345-349}. Algunos estudios clínicos aleatorizados más recientes que han abordado directamente esta cuestión han demostrado que el tratamiento hipolipemiante agresivo y precoz produce una caída rápida e importante del cLDL, aunque

aparentemente este efecto no tiene impacto en el resultado clínico a corto plazo³⁵⁰⁻³⁵². Un metaanálisis más reciente, que ha incluido 13 estudios clínicos y a 17.963 pacientes, ha revelado que el inicio precoz del tratamiento con estatinas es seguro y tiene un impacto positivo en el resultado clínico, con efectos beneficiosos en la tasa de muerte y los episodios cardiovasculares más allá de los 2 años de seguimiento (RR = 0,81; IC del 95%, 0,77-0,87; $p < 0,001$). El beneficio en la supervivencia fue aparente sólo después de 4 meses y alcanzó significación estadística a los 12 meses³⁵³.

El estudio PROVE-IT³⁵⁴ ha comparado el beneficio potencial del tratamiento hipolipemiante agresivo con el tratamiento hipolipemiante moderado en un amplio espectro de pacientes con SCASEST. Ese estudio incluyó a pacientes con SCASEST y con SCACEST con concentraciones de colesterol total < 240 mg/dl (6,2 mmol/l). El tratamiento con pravastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg se inició en los primeros 10 días del ingreso y el seguimiento se continuó durante 18-36 meses. Al final del estudio, la concentración de cLDL se redujo un 21% en el grupo a pravastatina (hasta una concentración mediana de 95 mg/dl [2,46 mmol/l]), frente al 49% de reducción en el grupo de atorvastatina (hasta un valor mediano de 62 mg/dl [1,6 mmol/l]), y la mayor parte del efecto del tratamiento se produjo los primeros 30 días. La variable de estudio principal combinada (muerte, IM, angina inestable que requiere rehospitalización, revascularización o accidente cerebrovascular) se redujo un 16% en el grupo de tratamiento intensivo respecto al grupo de tratamiento no intensivo. Las diferencias en los resultados clínicos fueron aparentes en los primeros 30 días de aleatorización. Los pacientes que alcanzaron una concentración de cLDL < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) tuvieron una tasa de episodios menor que los que tenían una concentración mayor. Se observó una diferencia similar entre los que alcanzaron una concentración de PCRus < 2 mg/l después del tratamiento con estatinas y los que tenían una concentración > 2 mg/l. Por lo tanto, el tratamiento hipolipemiante intensivo combinado con una reducción de las concentraciones de cLDL hasta valores < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) o PCRus < 2 mg/l conduce a un mejor resultado clínico después de un SCA.

Otros fármacos hipolipemiantes

Los datos disponibles sobre los beneficios de los fibratos, el ácido nicotínico y ezetimiba en el contexto de los SCASEST son escasos. La combinación entre una estatina y ezetimiba ha demostrado tener una capacidad considerable de reducir el cLDL, y se está evaluando su efecto respecto al tratamiento convencional con estatinas en un gran estudio clínico sobre pacientes con SCA (IMPROVE-IT). La concentración baja de cHDL ha demostrado ser un factor de riesgo de EAC y muerte por EAC. Los estudios epidemiológicos también indican que aumentar la concentración

de cHDL puede prevenir el desarrollo de EAC. Cada incremento de cHDL de 1 mg/dl (0,03 mmol/l) sobre el valor basal implica un 6% de reducción del riesgo de muerte por EAC o IM^{355,356}. Se ha demostrado que el ácido nicotínico es capaz de elevar significativamente la concentración de cHDL. Las evidencias procedentes de estudios antiguos o pequeños señalan que el aumento de la concentración de cHDL puede reducir significativamente el riesgo de episodios coronarios³⁵⁷. Actualmente está en marcha un gran estudio clínico que explora esta posibilidad terapéutica. Ese estudio (AIM-HIGH) evalúa el potencial que tiene la combinación de una estatina y ácido nicotínico (niacina) para reducir la tasa de episodios cardiovasculares respecto a una estatina sola en una población de pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y un perfil lipídico aterogénico. Otras aproximaciones terapéuticas dirigidas a aumentar la concentración de cHDL han fracasado³⁵⁸.

Además, el ejercicio aeróbico crónico ha demostrado ser capaz de aumentar la concentración de cHDL y debe recomendarse siempre que sea posible³⁵⁹ (véase la sección 5.6. Rehabilitación y el retorno a la actividad física).

Recomendaciones para el tratamiento hipolipemiante

– Las estatinas están recomendadas en todos los pacientes con SCASEST (en ausencia de contraindicaciones), independientemente de la concentración de colesterol, y el tratamiento debe iniciarse pronto (los primeros 1-4 días) después del ingreso, con el objetivo de alcanzar una concentración de cLDL < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) (I-B).

– Es aconsejable realizar un tratamiento hipolipemiante intensivo con el objetivo de alcanzar una concentración de cLDL < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l), y se debe iniciarlo en los primeros 10 días después del ingreso (IIa-B).

5.5.6. Fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes

Véanse las secciones 5.2. Anticoagulantes y 5.3. Fármacos antiplaquetarios.

5.5.7. Bloqueadores beta

El tratamiento con bloqueadores beta debe iniciarse en todos los pacientes y mantenerse indefinidamente en caso de función ventricular izquierda reducida, con o sin síntomas de insuficiencia cardiaca, a menos que haya contraindicaciones formales. En otros pacientes, los bloqueadores beta pueden ser útiles, aunque no se ha establecido evidencia sobre su beneficio a largo plazo. Los metaanálisis y los datos de los registros han demostrado que el tratamiento a largo plazo con bloqueadores beta en pacientes con SCASEST puede

producir una reducción significativa del riesgo de muerte³⁶⁰.

Recomendaciones sobre el uso de bloqueadores beta

– Los bloqueadores beta deben administrarse a todos los pacientes con función ventricular izquierda reducida (I-A).

5.5.8. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA son beneficiosos para reducir el remodelado y mejorar la supervivencia de los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida (con o sin insuficiencia cardíaca clínica) después de un IM³⁶¹⁻³⁶³. Por lo tanto, su uso inicial en el contexto de los SCA estuvo limitado a los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida. Posteriormente, varios estudios clínicos indicaron que los IECA tenían efecto antiaterogénico 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 presión arterial^{268,364,365}. Los metaanálisis de los mayores estudios clínicos realizados con el objetivo principal de demostrar el efecto antiaterogénico de los IECA han demostrado una reducción del riesgo de muerte a los 4 años de un 14% en este contexto clínico³⁶⁶⁻³⁶⁸. Hasta la fecha, sólo ramipril y perindopril han demostrado su eficacia. La prescripción de IECA en esta indicación debe restringirse a los fármacos y las dosis de eficacia probada³⁶⁹. La aplicabilidad de estos hallazgos, aunque se ha documentado en el contexto de la EAC estable, se ha extendido a todos los pacientes con SCASEST. En el caso de los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida, el uso de un IECA oral debe iniciarse en el primer día después del ingreso, en ausencia de contraindicaciones. Para los demás pacientes, el tratamiento debe iniciarse durante la hospitalización.

Recomendaciones sobre el uso de IECA

– Los IECA están indicados para el tratamiento a largo plazo de todos los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$ y pacientes con diabetes, hipertensión o enfermedad renal crónica, a menos que estén contraindicados (I-A).

– Los IECA deben considerarse para todos los demás pacientes para prevenir la recurrencia de los episodios isquémicos (IIa-B). Están recomendados los fármacos y las dosis de eficacia probada (IIa-C).

5.5.9. Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Los estudios clínicos recientes han documentado de forma clara que los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) pueden utilizarse en pacientes

con infarto agudo de miocardio con función sistólica ventricular izquierda reducida^{370,371}. Pueden usarse en lugar de los IECA o en combinación con ellos. A diferencia de los IECA, no hay datos firmes sobre su uso como agentes antiaterogénicos. En los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida, el tratamiento con ARA-II debe iniciarse el primer día después del ingreso, en ausencia de contraindicaciones.

Recomendaciones sobre el uso de ARA-II

– Se debe considerar el tratamiento con ARA-II en pacientes que no toleran los IECA y/o que tengan insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio con una fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$ (I-B).

5.5.10. Antagonistas del receptor de aldosterona

La espironolactona ha demostrado ser beneficiosa para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca severa crónica (clases III y IV de la NYHA)³⁷². El uso crónico de espironolactona conlleva, en una minoría de pacientes, el desarrollo de ginecomastia relacionada con la unión del fármaco a los receptores de progesterona. La eplerenona es un nuevo antagonista del receptor de aldosterona, con una afinidad por el receptor de progesterona 1.000 veces menor que la espironolactona. 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 mellitus³⁷³. El uso agudo de eplerenona oral, junto con un tratamiento médico e invasivo óptimos, se asoció a un mejor resultado clínico (morbilidad y mortalidad). Los antagonistas del receptor de aldosterona no deben usarse en caso de insuficiencia renal severa (creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl [$221 \mu\text{mol/l}$] en varones y > 2 mg/dl [$177 \mu\text{mol/l}$] en mujeres), hiperpotasemia o imposibilidad de realizar exámenes seriados para monitorizar la concentración de potasio.

Recomendaciones para los antagonistas del receptor de aldosterona

– El bloqueo del receptor de la aldosterona debe considerarse en pacientes con IM que ya están siendo tratados con IECA y bloqueadores beta, que presenten una fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$ y que tengan diabetes o insuficiencia cardíaca, siempre en ausencia de disfunción renal significativa o hiperpotasemia (I-B).

5.6. Rehabilitación y retorno a la actividad física

Después de un SCASEST es preciso realizar una evaluación de la capacidad funcional y de la capacidad del

paciente para las actividades diarias o trabajar. Esta capacidad está influida, entre otros factores, por la función cardiaca, extensión de la EAC, la posible isquemia residual y su magnitud y la propensión a las arritmias cardiacas. Después de un SCASEST, todos los pacientes deben someterse a una prueba de esfuerzo guiada por ECG (u otra prueba no invasiva si no se puede realizar ejercicio físico o si el ECG es difícil de interpretar) en las primeras 4-7 semanas después del alta hospitalaria³⁷⁴⁻³⁷⁶. Como regla general, la actividad física (actividad durante el ocio, actividad profesional y actividad sexual) debe reanudarse al 50% de la capacidad máxima de ejercicio, expresada como equivalentes metabólicos (METS), y aumentarla gradualmente con el tiempo. Un paciente que tenga la función sistólica ventricular izquierda preservada (fracción de eyección > 0,40) y no presente isquemia inducible o arritmias en una prueba de esfuerzo puede volver a su actividad profesional. Si el trabajo es de oficina, se puede reanudar una actividad de 8 h diarias. Si el trabajo es manual, la carga de trabajo no debe exceder el 50% de la capacidad máxima de ejercicio evaluada en la prueba de esfuerzo. La jornada laboral no debe exceder las 4 h el primer mes, con progresivos aumentos mensuales de 2 h. Un paciente que presente disfunción sistólica ventricular izquierda moderada (fracción de eyección entre 0,30 y 0,40) o con isquemia leve en una prueba de esfuerzo puede reanudar el trabajo de oficina, pero su actividad debe limitarse a trabajo manual estático. Un paciente con disfunción sistólica ventricular izquierda severa (fracción de eyección < 0,30) o isquemia significativa en una prueba de esfuerzo puede llevar a cabo trabajo de oficina siempre que la capacidad de ejercicio sea > 5 METS sin síntomas. Si no es así, el paciente debe abstenerse de trabajar. Para las otras actividades físicas, incluida la actividad sexual, las pruebas no invasivas también pueden guiar el consejo del médico. En general, un paciente con una capacidad de ejercicio físico de > 5 METS puede reanudar su actividad sexual habitual. El facultativo debe informar al paciente sobre el momento en que puede reanudar su actividad física y sexual, teniendo en

cuenta los parámetros cardiacos mencionados anteriormente y otros factores, como el estado del lugar de punción arterial para el cateterismo cardiaco. En todos los casos, es importante que haya estrecha colaboración entre el cardiólogo y el médico de cabecera.

Recomendaciones para la rehabilitación y el retorno a la actividad física

– Está recomendado realizar una evaluación de la capacidad funcional después de un SCASEST (I-C).

– Todos los pacientes que han tenido un SCASEST deben someterse a una prueba de esfuerzo guiada por ECG (cuando sea técnicamente factible) o a una prueba equivalente no invasiva para valorar la isquemia en las primeras 4-7 semanas después del alta hospitalaria (IIa-C).

– Sobre la base del estado cardiovascular y los resultados de la evaluación de la capacidad física funcional, los pacientes deben ser informados sobre el momento y la forma en que pueden reanudar su actividad física, incluidas las actividades de ocio, de trabajo y sexuales (I-C).

6. COMPLICACIONES Y SU MANEJO

6.1. Complicaciones hemorrágicas

Las complicaciones hemorrágicas son las complicaciones no isquémicas más frecuentemente observadas en el manejo de los SCASEST. Se usan diversas definiciones para calificar la gravedad de la hemorragia, desde sus aspectos clínicos (localización e efecto en los parámetros hemodinámicos) o la necesidad de transfusión sanguínea hasta la magnitud de la caída de hemoglobina (tabla 7)³⁷⁷. Las hemorragias se clasifican en graves, cuando ponen en peligro la vida, mayores o menores. No obstante, el mismo término puede significar un grado diferente de severidad hemorrágica dependiendo de la definición que se use. Este aspecto implica que dentro de la misma población de estudio se puede observar distintas tasas de complicaciones

TABLA 7. Elementos de las definiciones de hemorragia TIMI³⁸⁰ y GUSTO³⁸¹

Clasificación de hemorragia TIMI	
Mayor	Hemorragia intracraneal o hemorragia clínicamente manifiesta (incluida imagen) con disminución ≥ 5 g/dl de la concentración de hemoglobina
Menor	Hemorragia clínicamente manifiesta (incluida imagen) con disminución 3 a < 5 g/dl de la concentración de hemoglobina
Mínima	Hemorragia clínicamente manifiesta (incluida imagen) con disminución < 3 g/dl de la concentración de hemoglobina
Clasificación de hemorragia GUSTO	
Grave o que pone en peligro la vida	Hemorragia intracraneal o hemorragia que produce deterioro hemodinámico y requiere intervención
Moderada	Hemorragia que requiere transfusión sanguínea pero no produce deterioro hemodinámico
Leve	Hemorragia que no cumple los criterios de hemorragia grave o moderada

Todas las definiciones TIMI tienen en cuenta las transfusiones sanguíneas, de manera que los valores de hemoglobina están ajustados por 1 g/dl por cada unidad de concentrado de hematíes que se transfunde.

TABLA 8. Modelo multivariado para hemorragias mayores en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST³⁷⁹

Variable	OR ajustada	IC del 95%	p
Edad (cada 10 años de aumento)	1,22	1,1-1,35	0,0002
Sexo femenino	1,36	1,07-1,73	0,0116
Historia de insuficiencia renal	1,53	1,13-2,08	0,0062
Historia de hemorragias	2,18	1,14-4,08	0,014
Presión arterial media (cada 20 mmHg de reducción)	1,14	1,02-1,27	0,019
Diuréticos	1,91	1,46-2,49	< 0,0001
Sólo HBPM	0,68	0,5-0,92	0,012
HBPM y HNF*	0,72	0,52-0,98	0,035
Sólo inhibidores de GP IIb/IIIa	1,86	1,43-2,43	< 0,0001
Trombolíticos e inhibidores de GP IIb/IIIa	4,19	1,68-10,4	0,002
Fármacos inotrópicos intravenosos	1,88	1,35-2,62	0,0002
Cateterización derecha	2,01	1,38-2,91	0,0003

IC: intervalo de confianza; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; OR: *odds ratio*.

*Grupos de referencia: sexo masculino; HNF para HBPM solamente; HBPM y HNF: ningún tipo de heparina; ni trombolíticos ni inhibidores de GP IIb/IIIa para sólo trombolíticos, solamente inhibidores de GP IIb/IIIa, y trombolíticos e inhibidores de GP IIb/IIIa; no para otras variables.

Test para la bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow, $p = 0,70$; estadístico C = 0,73.

hemorrágicas, dependiendo de si se ha usado diferentes definiciones para valorar la gravedad. Esto también conlleva una dificultad a la hora de comparar la frecuencia de las hemorragias entre distintos estudios.

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones sobre la definición de las hemorragias, se calcula que la frecuencia de hemorragias mayores oscila entre el 2 y el 8% en el espectro de los SCASEST, y depende en gran medida del tipo de tratamiento utilizado, sobre todo el tipo y la dosis de tratamiento anticoagulante y antiplaquetario, procedimientos invasivos y otros factores (tabla 8)^{377,378}. En los estudios aleatorizados, la frecuencia descrita va de < 2% en los estudios OASIS-2, PRISM y PURSUIT hasta > 8% en el estudio SYNERGY^{164,178,236}. Los datos procedentes de los registros son, en general, más altos que los que proceden de los estudios clínicos. En el registro CRUSADE, la transfusión sanguínea, considerada como un marcador subrogado de hemorragias mayores, se usó en más del 15% de los pacientes²⁵², lo que posiblemente refleja una tasa más alta de estrategia invasiva en Estados Unidos. En el registro GRACE, los datos obtenidos de 24.045 pacientes han revelado que la incidencia general de hemorragias mayores fue del 3,9% en pacientes con SCACEST, el 4,7% en pacientes con SCASEST y el 2,3% en pacientes con angina inestable³⁷⁹.

6.1.1. Predictores de riesgo hemorrágico

Los predictores independientes de hemorragias mayores en el registro GRACE fueron la edad avanzada (OR = 1,22 por cada 10 años de aumento; $p = 0,0002$), el sexo femenino (OR = 1,36; $p = 0,0116$), los antecedentes de hemorragias (OR = 2,18; $p = 0,014$), el uso de ICP (OR = 1,63; $p = 0,0005$), la historia clínica de insuficiencia renal (OR = 1,53; $p = 0,0062$) y el uso de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa (OR = 1,86; $p =$

0,0001), entre otros (tabla 8)³⁷⁹. Las dosis farmacológicas excesivas, especialmente en mujeres, pacientes ancianos o con insuficiencia renal, también aumentan el riesgo hemorrágico¹⁶⁸. La disfunción renal es esencial. El riesgo hemorrágico aumenta exponencialmente con la disminución del ACr^{176,382}. Cuando el ACr es < 60 ml/min, se produce un aumento pronunciado del riesgo hemorrágico. Se necesita definir de forma más apropiada la dosis de fármacos antitrombóticos que se debe administrar en función del grado de disfunción renal.

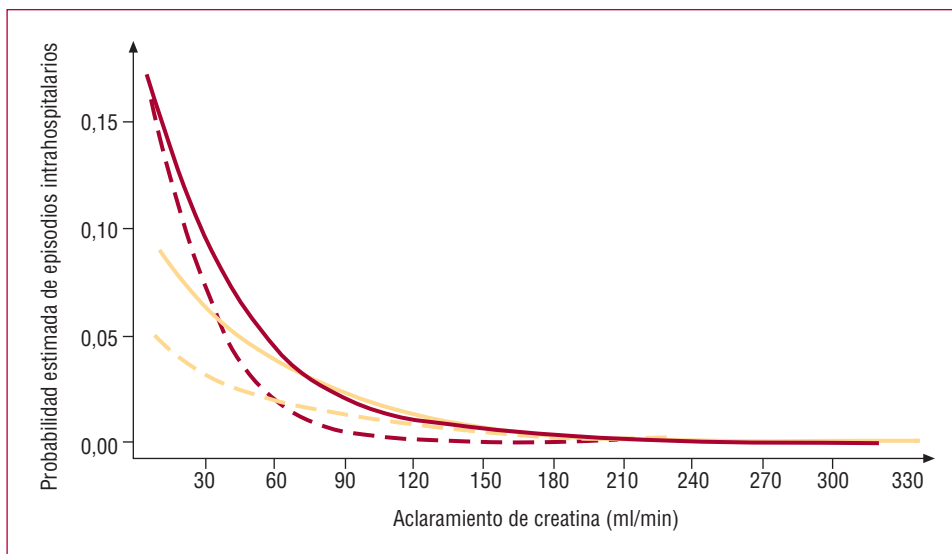
Además, las mismas características basales en cuanto a edad, sexo y disfunción renal influyen en el riesgo tanto de muerte como de hemorragia. En el registro GRACE, el aumento en el riesgo hemorrágico asociado a la pérdida de función renal se produjo en paralelo con el aumento del riesgo de muerte, tal como se muestra en la figura 10. Esto implica que se debe tener especial precaución con los pacientes de alto riesgo cuando se decide realizar un tratamiento invasivo agresivo y/o anticoagulante/antiplaquetario. Se debe prestar atención especial a la selección de las dosis de anticoagulantes en los pacientes con enfermedad renal crónica.

De acuerdo con estudios recientes, los valores basales de hemoglobina/hematocrito también han demostrado ser predictores independientes de complicaciones hemorrágicas, tanto en hemorragias relacionadas con procedimientos como en las no relacionadas con procedimientos³⁸³.

6.1.2. Impacto de las hemorragias en el pronóstico

Las hemorragias tienen gran influencia en el pronóstico. Las hemorragias mayores en el registro GRACE se asociaron a un aumento del riesgo de muerte en

Fig. 10. Curvas de Kernel de mortalidad intrahospitalaria (roja) o hemorragias (amarilla) de acuerdo con el aclaramiento de creatinina de los pacientes tratados con heparina no fraccionada (curva continua) y heparinas de bajo peso molecular (curva discontinua). Reproducido con permiso de Collet et al³⁸².



el hospital (OR = 1,64; IC del 95%, 1,18-2,28; $p < 0,001$)³⁷⁹. Según distintos datos, como los de un gran metaanálisis de registros y estudios clínicos que incluye a más de 30.000 pacientes, las hemorragias mayores se asocian a un aumento de 4 veces el riesgo de muerte, 5 veces el riesgo de IM recurrente y 3 veces el riesgo de accidente cerebrovascular a los 30 días^{377-379,384}. Los datos agrupados procedentes de cuatro estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos de pacientes con SCA, que suman un total de 26.452 pacientes, han documentado un aumento escalonado en el riesgo de muerte a los 30 días y a los 6 meses, dependiendo de la severidad hemorrágica. Al cabo de 1 mes, las *hazard ratio* (HR) de muerte fueron 1,6, 2,7 y 10,6 con hemorragias leve, moderada y severa, respectivamente (definición GUSTO), y a los 6 meses las HR fueron 1,4, 2,1 y 7,5, respectivamente³⁸⁴. Se ha demostrado que las hemorragias relacionadas con los procedimientos, las no relacionadas con los procedimientos y las que ocurren en otros contextos como la ICP influyen en el pronóstico de la misma manera³⁸⁴. En el estudio OASIS-5, el riesgo de episodios isquémicos a los 30 días estuvo muy influido por hemorragias mayores. La tasa de muerte fue del 12,9 frente al 2,8%; el riesgo de IM fue del 13,9 frente al 3,6%, y el riesgo de accidente cerebrovascular fue del 3,6 frente al 0,8% para los pacientes que sufrieron hemorragias mayores frente a los que no tuvieron hemorragias, respectivamente. También es cierto para las hemorragias menores, aunque el aumento del riesgo es de menor magnitud¹⁷⁶. Más allá de los 30 días el riesgo es menor, aunque sigue habiéndolo, ya que el tratamiento actual de los SCASEST incluye el uso de tratamiento antiplaquetario doble durante 12 meses, que ha demostrado producir un aumento del riesgo hemorrágico a largo plazo^{378,385}.

Diversos factores pueden contribuir al peor resultado clínico asociado a las hemorragias. Algunos de esos

factores son la insuficiencia renal, las consecuencias hemodinámicas del sangrado y los potenciales efectos deletéreos de las transfusiones. Además, las hemorragias ponen en marcha un estado protrombótico y proinflamatorio. El principal componente del riesgo probablemente sea la necesidad de interrumpir el tratamiento antiplaquetario y antitrombótico, lo que puede conducir a un aumento del riesgo de episodios por un mecanismo de rebote. Sin embargo, como los factores de riesgo de hemorragias y los de episodios isquémicos son mayoritariamente los mismos, los pacientes de más alto riesgo están expuestos a los dos tipos de riesgo y además están sometidos a las estrategias farmacológicas y los procedimientos más agresivos. De ahí que las hemorragias pueden ser simplemente un factor precipitante del peor resultado clínico en una población más frágil.

6.1.3. Manejo de las complicaciones hemorrágicas

La prevención de las hemorragias se ha convertido en un objetivo tan importante como la prevención de los episodios isquémicos. En el estudio OASIS-5, las diferencias en la mortalidad entre los dos grupos se asoció casi en su totalidad a la reducción de las hemorragias en el grupo de fondaparinux. Por lo tanto, la evaluación del riesgo en los pacientes con SCASEST tiene que dirigirse tanto a las complicaciones trombóticas como a las hemorrágicas. La prevención de las hemorragias incluye la elección de los fármacos más seguros, las dosis más apropiadas (teniendo en cuenta la edad, el sexo y el ACr), una duración del tratamiento antitrombótico reducida, el uso de la combinación de fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios de acuerdo con las indicaciones probadas, así como la elección de un abordaje radial en lugar de femoral cuando se consi-

dere la realización de angiografía o ICP. Además, se debe evitar cualquier retraso innecesario en la planificación de un procedimiento invasivo, ya que puede prolongar el tiempo en que el paciente está en riesgo de hemorragia.

Las hemorragias menores, excepto si son persistentes, no requieren la interrupción de los tratamientos activos. Las hemorragias mayores, como las gastrointestinales, retroperitoneales e intracraneales o grandes pérdidas de sangre, requieren la interrupción y neutralización tanto del tratamiento antiplaquetario como del tratamiento antitrombótico cuando el sangrado no se pueda controlar mediante intervenciones apropiadas. Puede no ser necesaria la interrupción del tratamiento antitrombótico/antiplaquetario si se puede controlar la hemorragia completamente con tratamiento local³⁸⁶. En la práctica clínica, se tiene que sopesar el riesgo de la interrupción del tratamiento antitrombótico y antiplaquetario frente al riesgo de los episodios trombóticos, sobre todo si el paciente se ha sometido a revascularización y a implantación de un *stent*. El máximo riesgo de que se desarrollen episodios trombóticos agudos después de la interrupción del tratamiento antitrombótico/antiplaquetario se produce a los 4-5 días, pero persiste hasta los 30 días³⁷⁸.

La HNF se puede inhibir con una concentración equimolar de sulfato de protamina, que neutraliza la actividad del factor IIa. Sin embargo, el sulfato de protamina tiene un efecto menor o nulo en la neutralización de la actividad del factor Xa alcanzada con las HBPM o con fondaparinux. En esta situación, está recomendada la utilización del factor VII recombinante³⁸⁷. No obstante, no hay evidencia firme de que esta maniobra pueda controlar la hemorragia, y datos recientes demuestran que el uso de factor VIIa recombinante se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones trombóticas³⁸⁷.

La actividad antiplaquetaria también es difícil de revertir. La aspirina y el clopidogrel son inhibidores plaquetarios irreversibles. Su acción se revierte lentamente por la generación continua de nuevas plaquetas (un 10-20% al día), de tal manera que los efectos antiplaquetarios persisten durante 5-10 días después de la interrupción del tratamiento. No se ha encontrado ningún compuesto capaz de revertir significativamente la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere corregir de forma rápida el aumento del tiempo de sangría, la transfusión plaquetaria es la única posibilidad de revertir los efectos del clopidogrel/aspirina. La dosis mínima recomendada en adultos es de $0,5-0,7 \times 10^{11}$ plaquetas cada 7 kg de peso corporal. Este dato no se basa en evidencias firmes, sino solamente en el consenso de expertos³⁸⁸.

Los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa tienen diferentes propiedades farmacológicas que es importante considerar a la hora de evaluar las modalidades de reversión. Debido a la baja concentración de abciximab

circulante en plasma, una infusión de plaquetas restablece el número de receptores de GP IIb/IIIa funcionantes y, de esta forma, permite la normalización de la hemostasia. Sin embargo, aunque la administración de plaquetas puede ser beneficiosa en pacientes con hemorragias mayores asociadas a abciximab, no existen recomendaciones sobre la cantidad requerida para revertir su efecto antiplaquetario. La situación es diferente en el caso del tirofiban o la eptifibatida. Como estos fármacos sufren una eliminación renal significativa, se puede esperar que la función plaquetaria basal de los pacientes con una función renal normal vuelva a la normalidad en las primeras 4-8 h después de interrumpir la infusión. Cuando sea necesario revertir la inhibición plaquetaria de forma inmediata, la infusión plaquetaria puede ser insuficiente debido a la gran cantidad de moléculas libres circulantes. La suplementación con plasma rico en fibrinógeno puede ayudar a restablecer la agregación plaquetaria^{254,389}.

Los fármacos antiplaquetarios y/o antitrombóticos no pueden reintroducirse hasta que se haya obtenido un control estricto de la hemorragia al menos durante 24 h. En caso de úlcera péptica, la reintroducción del tratamiento antiplaquetario (cualesquiera sean el fármaco o la combinación farmacológica utilizados) debe asociarse a inhibidores de la bomba de protones.

6.1.4. Impacto de la transfusión sanguínea

Se puede requerir una transfusión sanguínea para controlar la anemia y el deterioro hemodinámico. Sin embargo, su eficacia real y su seguridad en el contexto de los SCASEST son controvertidas. La transfusión sanguínea ha demostrado mejorar el pronóstico en pacientes ancianos con IAM cuyo hematocrito sea $< 30\%$ y podría ser útil para hematocrito en un 30-33%³⁹⁰. No se ha probado la utilidad de la transfusión sanguínea para valores más altos de hematocrito. En otro estudio, la transfusión sanguínea mejoró el resultado clínico a 1 mes en pacientes con IAMCEST, cuando se realizó con valores basales de hemoglobina < 12 g/dl³⁹¹. Sin embargo, en el mismo estudio, la transfusión se asoció a un riesgo aumentado de muerte, IM e isquemia persistente en pacientes con SCASEST. De forma similar, en un metaanálisis que incluyó a más de 24.000 pacientes con SCA³⁸³, la transfusión sanguínea se asoció a un resultado clínico más pobre, incluso después de ajustar por las características basales y en procedimientos realizados en el hospital. En un metaanálisis más reciente, se informó de un 20% de aumento en la mortalidad en los pacientes que recibieron transfusiones³⁹².

Algunos pequeños estudios clínicos aleatorizados han evaluado la eficacia de la transfusión en pacientes críticos, en la cirugía vascular y en pacientes con un trauma reciente, y han demostrado que la transfusión sanguínea puede no tener ningún efecto en la mortalidad o incluso puede tener relación con menor supervi-

vencia³⁹³⁻³⁹⁶. En dos estudios clínicos, la estrategia de transfusión sanguínea restrictiva produjo mejores resultados que la estrategia liberal en mortalidad y fallo orgánico a los 30 días, en pacientes críticos con afecciones agudas (incluidas las cardíacas), y tratados en unidades de cuidados intensivos. No obstante, no se observaron diferencias significativas en el resultado clínico a los 30 días en los pacientes cardíacos. En esos estudios, las transfusiones sanguíneas se aplicaron con valores de hemoglobina < 7 g/dl, con el objetivo de alcanzar valores de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl en la estrategia restrictiva y 10-12 g/dl en la estrategia liberal^{394,395}. Sin embargo, a pesar de la existencia de diversos estudios, sigue sin definirse adecuadamente el hematocrito correcto o los valores de hemoglobina que hay que alcanzar después de una transfusión sanguínea en pacientes con anemia (con o sin enfermedad cardiovascular).

No se entiende completamente por qué la transfusión sanguínea se puede asociar a un resultado adverso. Se ha propuesto la posibilidad de que esté relacionado con las alteraciones en los eritrocitos, la biología del óxido nítrico de la sangre almacenada y la alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno debido a la baja tasa de ácido 2,3-difosfoglicérico, que produce una disminución de la liberación de oxígeno a los tejidos, así como con un aumento de los mediadores inflamatorios³⁹⁷⁻³⁹⁹.

En conjunto, la información sobre la eficacia y las indicaciones de las transfusiones sanguíneas tiene que ser considerada de forma crítica. En los casos de anemia leve a moderada (hematocrito > 25% o valores de hemoglobina > 8 g/dl), la transfusión sanguínea puede asociarse a un riesgo aumentado de muerte a los 30 días y debe evitarse cuando la anemia sea bien tolerada hemodinámicamente. Por debajo de estos valores de hematocrito y hemoglobina se debe practicar una transfusión sanguínea³⁸³.

Recomendaciones para las complicaciones hemorrágicas

– La evaluación del riesgo hemorrágico es un componente importante del proceso de toma de decisiones. El riesgo hemorrágico aumenta con dosis altas o excesivas de fármacos antitrombóticos, la duración del tratamiento, las combinaciones de diversos fármacos antitrombóticos, los cambios entre distintos fármacos anticoagulantes, la edad avanzada, la función renal reducida, el bajo peso corporal, el sexo femenino, la hemoglobina basal y los procedimientos invasivos (I-B).

– Se debe tener en cuenta el riesgo hemorrágico cuando se decide una estrategia de tratamiento. Se debe optar por fármacos, combinaciones farmacológicas y procedimientos no farmacológicos (acceso vascular) que se sepa que conllevan menos riesgo de hemorragia en pacientes de alto riesgo hemorrágico (I-B).

– Las hemorragias menores deben manejarse preferiblemente sin interrupción de los tratamientos activos (I-C).

– Las hemorragias mayores precisan la interrupción y/o neutralización del tratamiento anticoagulante y antiplaquetario, excepto cuando la hemorragia pueda controlarse adecuadamente con intervenciones hemostáticas específicas (I-C).

– Las transfusiones sanguíneas pueden tener efectos perjudiciales en el resultado clínico y, por lo tanto, se debe considerarlas de forma individualizada, aunque se debe evitarlas en pacientes hemodinámicamente estables con un hematocrito > 25% o con valores de hemoglobina > 8 g/l (I-C).

6.2. Trombocitopenia

La trombocitopenia se define como una disminución del recuento plaquetario hasta < 100.000/μl o una caída > 50% del recuento plaquetario basal. La trombocitopenia se considera moderada cuando el recuento plaquetario está entre 20.000 y 50.000/μl y grave si es < 10.000/μl.

6.2.1. Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia puede ocurrir durante el tratamiento con HNF o con HBPM, pero su significado y su potencial de complicaciones son diferentes dependiendo de si es inmunomediada o no.

La reducción leve y transitoria del recuento plaquetario que tiene lugar 1-4 días después del inicio del tratamiento es común y se observa en hasta un 15% de los pacientes tratados con HNF. No es una respuesta inmunomediada y es muy raro que conduzca a una reducción severa de las plaquetas. Se resuelve espontáneamente, a pesar de continuar el tratamiento con HNF. La pseudotrombocitopenia es un artefacto de laboratorio debido a la agregación plaquetaria en los tubos que contienen EDTA, y puede evitarse utilizando citrato en vez de EDTA durante el manejo de la muestra.

La forma inmunomediada de TIH es una complicación grave que conduce frecuentemente a la aparición de episodios tromboembólicos severos. No depende de la dosis, suele causar una gran caída del recuento de plaquetas (≥ 50%) y aparece típicamente 5-14 días después de iniciar el tratamiento con HNF⁴⁰⁰ y mucho antes en pacientes que han tenido una exposición reciente (en los últimos 3 meses) a la HNF⁴⁰¹. También se ha descrito una TIH de aparición tardía, que tiene lugar varios días o semanas después de terminar el tratamiento con heparina no fraccionada⁴⁰². Va más allá de los objetivos de este documento discutir los mecanismos y las causas de la TIH. Cuando se sospecha la aparición de TIH, se puede obtener una confirmación de laboratorio a partir de distintas pruebas, pero el tra-

tamiento de TIH debe iniciarse en cuanto haya sospecha del diagnóstico, sin esperar la confirmación del laboratorio.

La TIH debe sospecharse cuando se produce una caída del recuento plaquetario $> 50\%$ o una disminución del recuento plaquetario a $< 100.000/\mu\text{l}$. Es imprescindible interrumpir el tratamiento con HNF o HBPM tan pronto como se sospeche la TIH. Se debe introducir un tratamiento antitrombótico alternativo, incluso en ausencia de complicaciones trombóticas. Se puede usar los heparinoides, como el danaparoides sódico (orgaran), aunque se han observado reacciones cruzadas *in vitro* con la HNF y las HBPM, pero sin que causen aparentemente trombosis. La alternativa es usar IDT, como el argatrobán o la hirudina y derivados, que no conllevan ningún riesgo de producir trombocitopenia y permiten mantener una actividad antitrombótica controlada, fácilmente monitorizable por el TTPa⁴⁰³. El fondaparinux (pentasacárido) también puede usarse en este tipo de situaciones, ya que tiene un efecto antitrombótico potente, sin ninguna reacción cruzada con las plaquetas⁴⁰⁴, aunque su uso no está aprobado para esta indicación.

6.2.2. Trombocitopenia inducida por los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa

Se ha descrito que la trombocitopenia puede ocurrir con una frecuencia de un 0,5-5,6% en los estudios clínicos que utilizan inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa por vía parenteral, una tasa comparable a la observada con HNF sola^{244,405-407}. Con abciximab la incidencia de trombocitopenia severa es el doble que con placebo. El riesgo es menor con eptifibatida (el 0,2% de trombocitopenia grave en el estudio PURSUIT)²³⁵ o con tirofiban. En el estudio TARGET, la trombocitopenia se desarrolló en el 2,4% de los pacientes tratados con abciximab y en el 0,5% de los tratados con tirofiban ($p < 0,001$)⁴⁰⁸. Una vez más, sobrepasa los objetivos de este documento discutir los mecanismos y las causas por las que los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa pueden inducir trombocitopenia.

La trombocitopenia grave y profunda debida a los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa puede ser asintomática, con sólo hemorragias menores en el lugar de acceso y algo de sangrado. Las hemorragias mayores son raras, pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Se recomienda que todos los pacientes tratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se sometan a un recuento plaquetario en las primeras 8 h desde el inicio de la infusión del fármaco o en caso de sangrado. En caso de trombocitopenia profunda aguda ($< 10.000/\mu\text{l}$), se recomienda la interrupción del tratamiento con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, HNF o HBPM. Las transfusiones plaquetarias están indicadas en caso de hemorragia. También se ha pro-

puesto la utilización de suplementos de fibrinógeno con plasma congelado en fresco o crioprecipitado, ya sea solo o en combinación con la transfusión plaquetaria²⁵⁴.

Después de la interrupción del tratamiento, la trombocitopenia inducida por tirofiban se resuelve después de una media de 2,1 (1-6) días, mientras que la trombocitopenia inducida por abciximab se resuelve después de una media de 4,5 (1-24) días. La trombocitopenia inducida por inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se asocia a un peor resultado clínico, como son la aparición de hemorragias crecientes durante 30 días, isquemia recurrente, revascularización urgente y muerte⁴⁰⁸.

Recomendaciones para la trombocitopenia

- La trombocitopenia significativa ($< 100.000/\mu\text{l}$ o caída en el recuento plaquetario $> 50\%$) que tiene lugar durante el tratamiento con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa y/o heparina (HBPM o HNF) requiere la interrupción inmediata del tratamiento (I-C).

- La trombocitopenia grave ($< 10.000/\mu\text{l}$) inducida por los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa requiere transfusión plaquetaria, con o sin fibrinógeno suplementado con plasma congelado en fresco o crioprecipitado en caso de hemorragia (I-C).

- Se debe interrumpir el tratamiento con heparina (HNF o HBPM) en caso de sospecha de TIH o TIH documentada. Si hay complicaciones trombóticas, se puede realizar una anticoagulación con IDT (I-C).

- Se puede prevenir la aparición de TIH con anticoagulantes que no impliquen ese riesgo, como el fondaparinux o la bivalirudina, o mediante una prescripción corta de heparina (HNF o HBPM) cuando estos compuestos se hayan escogido como anticoagulantes (I-B).

7. POBLACIONES ESPECIALES Y OTRAS ENFERMEDADES

Algunas poblaciones especiales merecen unas condiciones adicionales para el manejo de los SCASEST. Los siguientes grupos de pacientes presentan un riesgo importante de episodios cardiacos adversos o precisan estrategias terapéuticas alternativas. Aunque se los comenta por separado, hay una importante superposición entre los subgrupos; por ejemplo, muchos pacientes ancianos son mujeres y/o tienen disfunción renal, diabetes o anemia. En esta sección se presentan algunas consideraciones para estos subgrupos de población. Están disponibles revisiones más exhaustivas sobre estos temas^{391,409-412}.

7.1. Los pacientes ancianos

Se está produciendo un aumento considerable en el número de pacientes ancianos con EAC en todo el mundo. Aunque no hay una definición común sobre

qué es un anciano, las dos definiciones más comunes son la edad > 65 años o > 75 años. A pesar de que estos puntos de corte pueden ser útiles en general, hay que tener presente que el riesgo de mortalidad aumenta de forma constantemente curvilínea por cada década de vida después de los 50 años. Por lo tanto, el riesgo de episodios cardíacos adversos, como muerte, accidente cerebrovascular, IM e insuficiencia cardíaca, es significativo entre pacientes que tengan más de 75 años y EAC. En Estados Unidos, las personas de más de 75 años de edad son solamente el 6% de la población, pero originan el 37% de todos los ingresos por IAM y el 60% de todas las muertes relacionadas con IM⁴¹³.

En Europa, la tasa de pacientes con más de 75 años de edad en los registros de SCASEST varía del 27 al 34,1%^{414,415}. En los pacientes de más de 75 años, la tasa de mortalidad es por lo menos 2 veces la de los pacientes de menos de 75 años⁴¹⁵. A pesar de la alta proporción de pacientes ancianos en los registros, este tipo de pacientes (edad > 75 años) son menos del 10% de todos los pacientes incluidos en los estudios clínicos recientes⁴¹⁶. Además, se ha demostrado recientemente que los pacientes ancianos incluidos en los estudios clínicos sobre SCASEST tenían una prevalencia de comorbilidades significativamente menor, en especial insuficiencia renal y cardíaca, que la población general de pacientes ancianos de las mismas instituciones⁴¹⁷. Así pues, es cuestionable la aplicabilidad a los ancianos de los hallazgos de los estudios que han incluido predominantemente a pacientes más jóvenes y menos enfermos. Sobre la base de estas observaciones, la relación riesgo/beneficio de cualquier estrategia terapéutica en los pacientes ancianos debe determinarse con atención especial a la esperanza de vida estimada, el deseo de los pacientes y las comorbilidades, antes de aplicar cualquier estrategia invasiva o tratamiento que aumente el riesgo hemorrágico y/o el riesgo de insuficiencia renal.

7.1.1. Evaluación diagnóstica precoz en el anciano

La presentación clínica de los SCASEST en los pacientes ancianos puede ser difícil a veces. Los ancianos presentan con más probabilidad síntomas leves y a menudo tienen síntomas atípicos o no tienen dolor torácico. Los síntomas más comunes en los ancianos son dificultad para respirar (49%), diaforesis (26%), náuseas y vómitos (24%) y síncope (19%)^{48,49}. También es más frecuente que el ECG entre los pacientes ancianos con infarto de miocardio no sea diagnóstico, sin que se observe elevación o depresión del segmento ST en hasta un 43% de los casos. La presentación clínica con insuficiencia cardíaca declarada también es común, con hasta un 41% de los casos con síntomas de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso hospitala-

rio⁴¹⁸. Así pues, entre los pacientes ancianos que se presentan con síntomas no específicos, se debe sospechar un SCASEST incluso en pacientes sin hallazgos específicos en el ECG.

7.1.2. Consideraciones terapéuticas

Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo hemorrágico con el tratamiento con HBPM^{379,419}. Aunque se ha señalado que las HBPM pueden tener mayor efecto terapéutico que la HNF, no se ha podido confirmarlo después de que los análisis multivariados se hayan ajustado por las características basales más importantes en los pacientes ancianos respecto a los pacientes más jóvenes⁴¹⁹. En el estudio OASIS-5, los pacientes mayores de 65 años de edad presentaron una tasa de complicaciones hemorrágicas mayor que los pacientes jóvenes, pero tuvieron un riesgo significativamente menor de hemorragias con fondaparinux que con enoxaparina¹⁷⁶. El metaanálisis de todos los estudios clínicos con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa ha demostrado un menor beneficio terapéutico para los pacientes de más edad (< 60 años, OR = 0,86, frente a > 70 años, OR = 0,96; interacción, $p = 0,10$), mientras que las hemorragias mayores también fueron alrededor del 60% más altas²²⁹. Sin embargo, el estudio CURE ha documentado un beneficio más constante: alrededor de un 2% de reducción absoluta de muerte, IM y accidente cerebrovascular en los pacientes ancianos (edad > 65 años) que recibieron clopidogrel y aspirina frente a aspirina sola¹⁶⁷. Es necesario individualizar la atención sobre la relación riesgo-beneficio de estos tratamientos en los pacientes ancianos dependiendo del tratamiento y del perfil de comorbilidades. Asimismo, es importante prestar atención a las dosis de fármacos antitrombóticos, ya que en el registro CRUSADE se demostró que con frecuencia se administraba una dosis excesiva a los pacientes ancianos, lo que producía una tasa de hemorragias significativamente mayor¹⁶⁸.

Es mucho menos probable que los pacientes ancianos reciban una estrategia terapéutica invasiva después de un SCASEST, y el análisis observacional ajustado no ha podido demostrar ningún beneficio precoz en la supervivencia cuando se los compara con los pacientes más jóvenes²⁵². No obstante, un análisis de subgrupos de uno de los estudios clínicos aleatorizados más grandes de estrategia invasiva frente a conservadora, utilizando las estrategias intervencionistas actuales (*stents* e inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa) demostró un efecto significativo a favor de la estrategia invasiva⁴²⁰ (fig. 11). Entre los pacientes de edad > 75 años, se produjo una reducción relativa del 56% en muerte e IM no fatal. Este efecto se vio compensado por un riesgo 3 veces mayor de hemorragias mayores intrahospitalarias. Aunque el

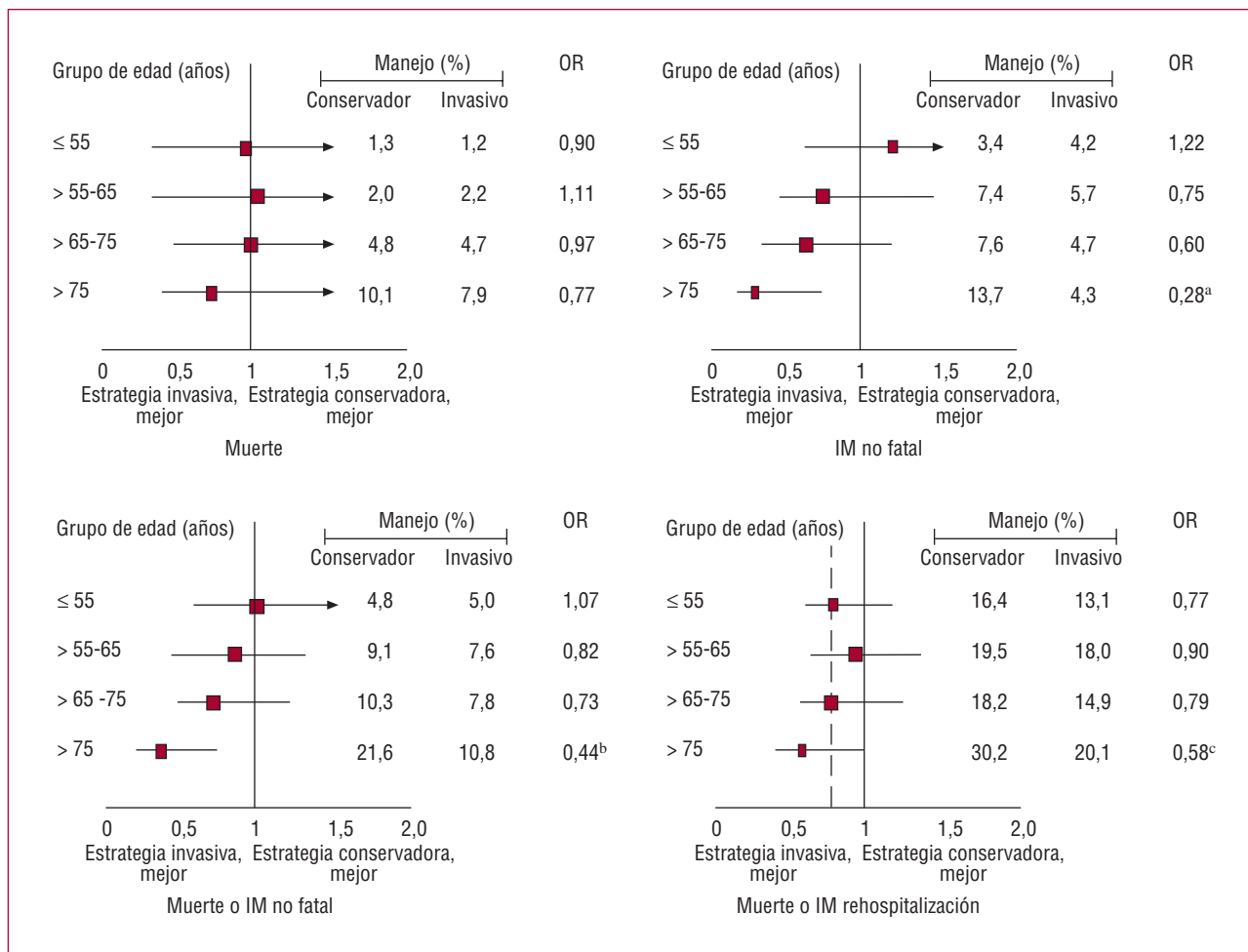


Fig. 11. Resultados clínicos de pacientes estratificados por edades (estrategia invasiva frente a estrategia conservadora) del estudio TACTICS-TIMI-18 (reproducido con permiso)⁴²⁰. Odds ratio de muerte; infarto de miocardio (IM) no fatal; muerte o infarto de miocardio no fatal, y muerte, infarto de miocardio o rehospitalización por síndrome coronario agudo a los 6 meses en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Los datos están estratificados por grupos de edad: ≤ 55 años (n = 716), > 55-65 años (n = 614), > 65-75 años (n = 612) y > 75 años (n = 278). La línea punteada indica el punto estimado para la variable principal en todos los pacientes. ^ap = 0,010. ^bp = 0,016. ^cp = 0,05.

estudio FRISC-2 no incluyó a pacientes de más de 75 años, la mayor reducción en la muerte y el IM no fatal se observó en los pacientes de más de 65 años durante un seguimiento de 5 años (estrategia invasiva frente a no invasiva, el 24,4 frente al 31,5%; OR = 0,77; IC, 0,64-0,93)¹²². Considerados en su conjunto, estos hallazgos indican que la estrategia invasiva se asocia a un mejor resultado clínico a largo plazo. Sin embargo, la relación riesgo/beneficio tiene que evaluarse cuidadosamente en los pacientes ancianos que se considere para un tratamiento invasivo habitual. En la evaluación de pacientes de edad avanzada, se vuelve cada vez más importante la selección adecuada de estrategias y/o fármacos que minimicen el riesgo de hemorragias y resultados adversos. En los pacientes ancianos se debe calcular siempre el ACr, para adaptar las dosis de los fármacos que tengan un vía de eliminación fundamental o exclusiva-

mente renal (véase la sección 7.4. Enfermedad renal crónica) (*).

Recomendaciones para el paciente anciano

– Los pacientes ancianos (edad > 75 años) a menudo tienen síntomas atípicos. La búsqueda activa de un

(*). En España las tendencias en el manejo de los pacientes ancianos que ingresan con un SCASEST son similares a las descritas para otros países europeos. En el registro PEPA (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina)¹, 1.551 de los 4.115 pacientes incluidos eran ≥ 70 años. Los pacientes ancianos tenían un perfil clínico más desfavorable con una prevalencia mayor de diabetes e hipertensión, una mayor incidencia de cambios en el ECG y peor clase funcional en el ingreso; sin embargo, se los trató de forma menos agresiva que los pacientes más jóvenes con menos realización de pruebas no invasivas y menos coronariografías. En ese estudio la mortalidad a los 3 meses fue superior en los individuos de edad más avanzada (7,4 frente a 3%, p < 0,05), y la edad un factor predictor independiente de mal pronóstico.

1. Bermejo García J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. Rev Esp Cardiol. 2000;53:1564-72.

SCASEST debe iniciarse con menos sospecha que en los pacientes más jóvenes (edad < 75 años) (I-C).

– Las decisiones sobre el tratamiento en el anciano se deben individualizar de acuerdo con la esperanza de vida, los deseos del paciente y las comorbilidades, para minimizar el riesgo y mejorar los resultados en la morbilidad y la mortalidad en esta población frágil y de alto riesgo (I-C).

– Los pacientes ancianos deben considerarse para las habituales estrategias invasivas precoces, después de una evaluación cuidadosa del mayor riesgo inherente de complicaciones relacionadas con el procedimiento, sobre todo durante la cirugía de derivación aortocoronaria (I-B).

7.2. Sexo

En general, las mujeres tienen su primer episodio cardiovascular como media 10 años más tarde que los varones. Por lo tanto, en los SCASEST tienden a ser de más edad y a presentar más comorbilidades, como disfunción renal e insuficiencia cardíaca. En los registros en Europa, la media de edad de las mujeres con SCASEST era 6 años mayor que la de los varones (71 frente a 65 años). Como media, el 45% de las mujeres y el 20,5% de los varones tenían más de 75 años. La diabetes era más frecuente en mujeres que en varones (el 26 frente al 22%). Sin embargo, otros factores de riesgo estaban distribuidos de igual forma en varones y mujeres⁴²¹. En un registro con 201.114 pacientes con un primer IM, el análisis multivariado ha demostrado que las mujeres más jóvenes presentaban una mortalidad a los 30 días que era un 25% más alta que la de los varones. No obstante, el sexo no fue un predictor independiente de la supervivencia a 1 año. Las interacciones entre edad y sexo que se han observado en casos de mortalidad a corto plazo se pueden explicar por un aumento de la mortalidad prehospitalaria en los varones⁴²². Sin embargo, entre mujeres y varones de edad avanzada, las tasas de mortalidad fueron similares después de ajustar por las comorbilidades. En el análisis del estudio GUSTO-2B, las mujeres con SCASEST presentaron tasas de mortalidad significativamente más altas a los 30 días que los varones y tasas de reinfarto similares. En un subgrupo con angina inestable, el sexo femenino se asoció a un efecto protector independiente⁴²³.

En general, las mujeres tienen menor probabilidad de recibir tratamientos basados en la evidencia, como procedimientos diagnósticos de los SCASEST⁴²⁴. En los registros europeos, las mujeres han estado infratratadas respecto a los varones, sobre todo en cuanto a ICP (el 24,4% de los varones y el 22,9% de las mujeres), prescripción de clopidogrel (el 49 y el 39%) y de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa (el 24,8 y el 23,8%). La derivación a revascularización, percutánea o quirúrgica, ha sido significativamente menor en las mujeres^{253,331,421-426}. La mayor parte de los nuevos trata-

mientos no han producido ningún efecto terapéutico diferencial en relación con el sexo. Sin embargo, en el caso de los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa y la revascularización precoz (ya sea percutánea o quirúrgica), diversos estudios clínicos han informado de la aparición de más episodios adversos en las mujeres, sobre todo en las que presentan un riesgo menor. Los datos de los registros no indican que el sexo sea un factor independiente de resultado adverso. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres con SCASEST sean evaluadas y tratadas de forma similar a los varones, poniendo especial atención a los factores de riesgo (*).

7.2.1. Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa en mujeres

Un metaanálisis de los grandes estudios clínicos sobre inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en los SCASEST ha demostrado ausencia de efecto del tratamiento en mujeres, con una interacción significativa entre el sexo y el tratamiento asignado y un beneficio terapéutico en varones. Se ha observado también una interacción significativa en el tratamiento a favor de los pacientes con troponinas positivas²²⁹. En un análisis agrupado de los estudios clínicos que han utilizado abciximab, no se pudo demostrar ninguna diferencia entre los sexos en cuanto a la protección contra un resultado adverso. Las mujeres presentaron mayores tasas hemorrágicas^{427,428}. Se ha señalado que las mujeres tenían mayor probabilidad de presentar EAC no obstructiva, en la que la ventaja terapéutica de recibir fármacos que actúen sobre el proceso aterotrombótico puede ser mínima⁴²⁹. Se recomienda que los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa en los SCASEST se utilicen fundamentalmente en mujeres que presenten elevación de las troponinas y alta probabilidad de EAC.

7.2.2. Revascularización y estrategia invasiva precoz en mujeres

En la práctica contemporánea de ICP con *stents* e inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, un metaanálisis de los estudios aleatorizados de estrategia invasiva (con revascularización percutánea o quirúrgica) ha demostrado una reducción del riesgo de muerte del 23%

(*) No disponemos de datos concretos sobre el manejo general y pronóstico de las mujeres con SCASEST que ingresan en los centros españoles. En un estudio elegantemente diseñado en nuestro país se demuestra que, para una misma edad y similar prevalencia de diabetes e hipertensión, las mujeres con SCASEST y cambios electrocardiográficos al ingreso presentan una evolución mejor que los varones a largo plazo¹. En este estudio, este mejor pronóstico de las mujeres fue independiente de las características clínicas y el tratamiento realizado y parecía explicarse por una menor extensión y menos gravedad de la enfermedad coronaria.

1. Bosch X, Casanovas N, Miranda-Guardiola F, Díez-Aja S, Sitges M, Anguera I, et al. Pronóstico a largo plazo de las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1235-42.

a los 2 años (RR = 0,77; IC del 95%, 0,6-0,99). Sin embargo, cuando se examinaron los resultados clínicos de varones y mujeres, el beneficio terapéutico estaba restringido a ellos (RR = 0,68; IC del 95%, 0,57-0,81), mientras que en las mujeres no parecía haber beneficio a los 6 meses ni a 1 año de seguimiento (RR = 1,07; IC del 95%, 0,82-1,41)⁴³⁰. Tanto el estudio RITA-3 como el FRISC-2 mostraron una tasa de muerte e IM no fatal mayor entre las mujeres^{431,432}. En el estudio TACTICS-TIMI-18, no se observaron diferencias por sexo con la estrategia invasiva. La revascularización, comparada con la estrategia conservadora, mejoró el pronóstico en las mujeres (OR = 0,72; IC del 95%, 0,47-1,11) en el mismo grado que en los varones (OR = 0,64; IC del 95%, 0,47-0,88; p = 0,60). El beneficio del tratamiento invasivo aumentó en mujeres con troponinas elevadas (OR = 0,47; IC del 95%, 0,26-0,83)⁴³³. Se ha demostrado mejores resultados clínicos a largo plazo en mujeres no seleccionadas que recibieron estrategia invasiva precoz que los de los varones⁴³⁴. Sin embargo, en los 5 años de seguimiento del estudio FRISC-2, la estrategia invasiva no demostró mejorar el resultado clínico en mujeres (tasa de muerte o IM con estrategia invasiva frente a la conservadora, el 21,9 frente al 19,6%; RR = 1,12; IC del 95%, 0,83-1,5), mientras que se observó una mejoría significativa en los varones (el 19 frente al 26,8%; RR = 0,7; IC del 95%, 0,59-0,86), con una interacción significativa entre mujeres y varones (p = 0,01)¹²². Por último, en un metaanálisis más reciente de la Cochrane Collaboration, las mujeres presentaron un beneficio a largo plazo significativamente mayor que los varones en cuanto a mortalidad e IM (RR = 0,73; IC del 95%, 0,59-0,91) con la estrategia invasiva frente a la conservadora, pero con un riesgo precoz³¹³. Estos resultados conflictivos indican la necesidad de realizar nuevos estudios clínicos aleatorizados con mujeres para establecer el beneficio de la estrategia invasiva habitual. Mientras tanto, se recomienda considerar en primer término una estrategia invasiva precoz y sistemática en mujeres con criterios de alto riesgo como con isquemia y elevación de las troponinas, teniendo en cuenta las comorbilidades presentes.

Recomendaciones para las mujeres

– Las mujeres deben ser evaluadas y tratadas de la misma forma que los varones, con especial atención a las comorbilidades (I-B).

7.3. Diabetes mellitus

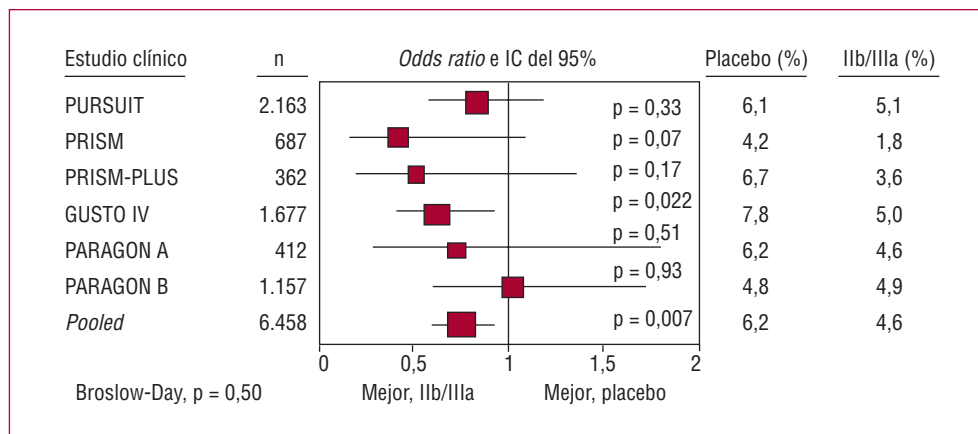
La diabetes mellitus es un predictor independiente de mayor mortalidad en pacientes con SCASEST y se asocia a un riesgo de muerte que es el doble que el de los pacientes no diabéticos⁴³⁵, lo que coloca a los pacientes diabéticos en una categoría de alto riesgo. Los pacientes diabéticos tienen más comorbilidades, como

peor función renal, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares y vasculopatías en general⁴³⁶. En conjunto, un 20-30% de todos los pacientes con SCASEST tiene diabetes, y la inmensa mayoría tiene diabetes de tipo 2 y resistencia a la insulina. Los datos de los registros actuales realizados en Estados Unidos y Europa han demostrado que la tasa de diabetes mellitus está aumentando entre los pacientes con SCASEST y oscila entre el 29 y el 35% en Europa. La diabetes se observa con más frecuencia en mujeres que en varones (el 41,6 frente al 30,7%). Los pacientes diabéticos presentan con más frecuencia hipertensión (el 81 frente al 66% en pacientes no diabéticos) y obesidad (un IMC > 30 es más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, el 28,5 frente al 18,6%) y tienen con más frecuencia insuficiencia renal (el 7,2 frente al 2,4%) que los no diabéticos^{437,438}. Dos tercios de todos los pacientes con EAC aguda o crónica presentan anomalías en la regulación de la glucosa, ya sea por una alteración de la tolerancia a la glucosa, gluemias elevadas en ayunas o diabetes⁴³⁹. Los pacientes con alteraciones en la tolerancia a la glucosa o anomalías en la glucemia en ayunas también tienen un peor pronóstico que los pacientes sin anomalías en la regulación de la glucosa, aunque su pronóstico es ligeramente mejor que el de los pacientes con diabetes confirmada.

Dado que los pacientes con diabetes están en mayor riesgo de episodios adversos, se recomienda realizar una estrategia más completa de prevención primaria y secundaria. En el estudio DIGAMI se demostró que un estrecho control de la glucemia mediante insulina intravenosa y glucosa redujo la mortalidad a 1 año en un 30% de los pacientes con IAMCEST⁴⁴⁰. Este beneficio precoz se extendió hasta los 39 meses⁴⁴¹. Estas observaciones no se confirmaron en el estudio DIGAMI-2, que sin embargo demostró que la concentración de glucosa es un potente predictor independiente de la mortalidad a largo plazo después de un IM en pacientes con diabetes de tipo 2, con un incremento de la mortalidad a largo plazo del 20% cada 3 mmol/l de incremento de la glucosa plasmática⁴⁴². El conocimiento actual sobre este tema indica que la infusión de insulina es necesaria en pacientes diabéticos con concentración elevada de glucosa en el momento del ingreso para alcanzar lo antes posible la normogluemia. La elevación moderada o leve de la glucosa sanguínea en el momento del ingreso puede manejarse con fármacos orales reductores de glucosa. En el seguimiento, es beneficioso realizar un control estricto de la glucosa. Para conseguir este objetivo puede ser necesario llevar a cabo una dieta adecuada, cambios en el estilo de vida, fármacos orales e insulina. Se puede encontrar información más detallada sobre este tema en las guías específicas que describen el manejo de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares³⁴⁰.

En caso de angiografía y/o angioplastia, el uso del contraste aumenta el riesgo de nefropatía inducida por

Fig. 12. Efecto del tratamiento en la mortalidad a los 30 días en los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a partir de seis estudios clínicos aleatorizados (reproducido con permiso)²³³. Odds ratio, intervalo de confianza del 95% y valores de p correspondientes. Los valores a la izquierda de 1 indican beneficio en la supervivencia con la inhibición de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria. IC: intervalo de confianza.



contraste. Idealmente, la metformina debe interrumpirse 24 h antes del examen o, como máximo, el día del procedimiento. El riesgo de acidosis láctica es muy bajo, pero aumenta en casos de insuficiencia renal. La metformina puede reintroducirse después de 48 h de haber utilizado el contraste si no se ha desarrollado una insuficiencia renal.

De manera similar, está recomendado realizar un tratamiento invasivo y una estrategia terapéutica antitrombótica potente. Tanto el estudio FRISC-2 como el TACTICS-TIMI-18 han demostrado una reducción de muerte e IM no fatal de un 22-27% en pacientes diabéticos aleatorizados a estrategia invasiva precoz respecto a la estrategia conservadora. Por lo tanto, la estrategia invasiva precoz está recomendada en pacientes diabéticos con SCASEST. De acuerdo con los resultados del estudio BARI y debido a que muchos pacientes diabéticos tienen enfermedad multivaso, frecuentemente se recomienda cirugía de derivación aortocoronaria⁴⁴³. Estamos a la espera de los resultados de los estudios clínicos en curso que examinan las ventajas relativas de la estrategia invasiva más apropiada en pacientes diabéticos utilizando *stents* farmacoadactivos o cirugía de derivación aortocoronaria.

En el estudio BARI (que no se diseñó específicamente para los SCASEST), se observó una ventaja en la supervivencia de los pacientes con enfermedad multivaso aleatorizados a cirugía respecto a los que se sometieron a ICP^{410,444}. Es importante subrayar que en el estudio BARI se utilizó tecnología antigua y se comparó sobre todo la ICP (sin *stents*) con la cirugía. El uso de tecnología moderna en el grupo de ICP puede dar lugar a resultados diferentes. No obstante, esto no es lo que se ha observado en los estudios clínicos más recientes que comparan la cirugía y la ICP en la población de enfermos diabéticos con angina inestable resistente a los medicamentos, cuyas supervivencias a los 3 años no fueron estadísticamente distintas entre el grupo que se sometió a cirugía (72%) y el de ICP (81%)⁴⁴⁵. Ese estudio difiere de otros estudios clínicos que han comparado cirugía e ICP en que ha admitido

únicamente a pacientes con afección rebelde al tratamiento médico. Las estrategias contemporáneas con *stents* intracoronarios e inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se han usado extensamente, pero no se han evaluado con suficiente poder estadístico para mostrar diferencias significativas. Los datos de los registros demuestran que el enfoque invasivo precoz usando el tratamiento farmacológico contemporáneo y el uso extenso de *stents* reducen significativamente la mortalidad intrahospitalaria respecto al enfoque conservador²⁵². Un metaanálisis reciente ha examinado también el manejo médico de los pacientes diabéticos con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa²³³. En los 6.458 pacientes diabéticos que se incluyó en los 6 grandes estudios clínicos de SCASEST sobre inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa, se ha observado una reducción de la mortalidad a los 30 días del 26% (el 6,2 frente al 4,6%; OR = 0,74; IC del 95%, 0,59-0,92; p = 0,007), tal como se muestra en la figura 12. Así pues, los pacientes diabéticos con SCASEST deben recibir inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa por vía intravenosa como parte del manejo médico inicial, que debe continuarse hasta que se complete la ICP. Vale la pena mencionar que los datos más recientes obtenidos en el contexto de la ICP no confirman los resultados de este metaanálisis, ya que ni en la ICP electiva ni en los pacientes con SCASEST de alto riesgo, el abciximab produjo un beneficio mayor entre los pacientes diabéticos^{188,446}.

A pesar de la evidencia, puede parecer que los pacientes diabéticos siguen estando infratratados cuando se los compara con los no diabéticos. En los registros europeos, cualquier forma de revascularización, las tienopiridinas y los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa se han prescrito con menor frecuencia en pacientes diabéticos que en los no diabéticos, lo que ha tenido un claro impacto en la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a largo plazo (mortalidad a 1 mes, el 5,9 frente al 3,2%; a 1 año, el 15,2 frente al 7,6%). Además, los datos de los registros demuestran que la diabetes no influye en la elección de la estrategia de

revascularización⁴⁴⁷. Para una revisión más detallada sobre el manejo de la diabetes en la enfermedad cardiovascular se recomienda la lectura de las guías sobre este tema³⁴⁰.

Recomendaciones para la diabetes

– En todos los pacientes diabéticos con SCASEST en fase aguda está recomendado realizar un control estricto de la glucemia para alcanzar la normogluceemia lo antes posible (I-C).

– Puede ser necesaria una infusión de insulina para alcanzar la normogluceemia en pacientes seleccionados con SCASEST que presenten una concentración elevada de glucosa sanguínea en el momento del ingreso (IIa-C).

– Se recomienda una estrategia invasiva precoz en pacientes diabéticos con SCASEST (I-A).

– Los pacientes diabéticos con SCASEST deben recibir inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa por vía intravenosa como parte del manejo médico inicial, que debe continuarse hasta que se haya completado la ICP (IIa-B).

7.4. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se clasifica en cinco fases diferentes (tabla 9)⁴⁴⁸. La mejor forma de evaluar la función renal es a partir de la TFG según la ecuación MDRD, que incluye la raza y el sexo en sus cálculos. Se debe evaluar en todos los pacientes con EAC o que se encuentren en una situación de riesgo de tenerla⁴⁴⁹. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, se utiliza el ACr en vez de la TFG. La cistatina C ha demostrado ser un buen marcador subrogado de la disfunción renal^{93,94}.

7.4.1. Enfermedad renal crónica como marcador de riesgo de enfermedad arterial coronaria

Según un gran registro de Estados Unidos⁴⁵⁰, la disfunción renal es bastante común en la población general y se asocia a mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y de cualquier causa, que aumenta exponencialmente con la disminución progresiva de la TFG, y que presenta un aumento muy rápido del riesgo de epi-

sodios cuando las TFG son < 60 ml/min/1,73 m². El riesgo de muerte por cualquier causa, incluida la enfermedad cardiovascular, aumenta desde un RR ajustado de 1,2 a 5,1, partiendo los menores grados de afectación hasta los de disfunción renal más grave y tomando la $FG > 60$ ml/min/1,73 m² como referencia. Las HR ajustadas de contraer cualquier enfermedad cardiovascular fueron 1,4 y 3,4, respectivamente⁴⁵⁰. Ha habido observaciones similares en otros estudios⁴⁵¹, algunos de los cuales han confirmado que la prevalencia de EAC es alta en cada una de las fases de la enfermedad renal, también en la fase I, que conlleva una elevada tasa de complicaciones y un aumento en la mortalidad precoz de dos veces el de los pacientes sin disfunción renal^{412,451-453}. La alta prevalencia de EAC en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a la elevada incidencia de factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, como el estado proinflamatorio intenso, la hiperhomocisteinemia y el estado protrombótico⁴⁵⁴. La diabetes, que origina alrededor del 50% de todos los casos de disfunción renal terminal, es un factor agravante⁴⁵⁵.

Se observa frecuentemente disfunción renal en los SCASEST y en otras formas de EAC. Implica un peor pronóstico en pacientes con claras manifestaciones clínicas de aterosclerosis, como SCASEST, SCACEST e ICP, así como en pacientes diabéticos^{11,456-461}. Además, la disfunción renal es un poderoso predictor independiente del riesgo hemorrágico en pacientes con SCA; cuanto más severa es la disfunción, mayor es el riesgo hemorrágico (fig. 13) (véase la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas).

La disfunción renal complica el manejo de los pacientes con SCASEST. En los casos de insuficiencia renal severa ($ACr < 30$ ml/min), muchos fármacos con eliminación mayoritaria o exclusivamente renal tienen que ser ajustados a la baja o incluso pueden estar contraindicados, sobre todo las HBPM, el fondaparinux, la bivalirudina y los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa. En esta situación, la HNF no protege contra las complicaciones hemorrágicas, ya que en el registro GRACE se observó un aumento gradual del riesgo de hemorragias con HNF a medida que declinaba la función renal, de forma similar a lo observado con las HBPM³⁸². Como en el estudio OASIS-5 se observó un riesgo de complicaciones hemorrágicas con fondaparinux mucho menor que con enoxaparina, incluso en pacientes con enfermedad renal grave, es posible usar el fondaparinux en esta situación. Datos recientes confirman que la reducción de la dosis de eptifibatida puede reducir el riesgo hemorrágico⁴⁶² (tabla 10).

7.4.2. Nefropatía inducida por contraste

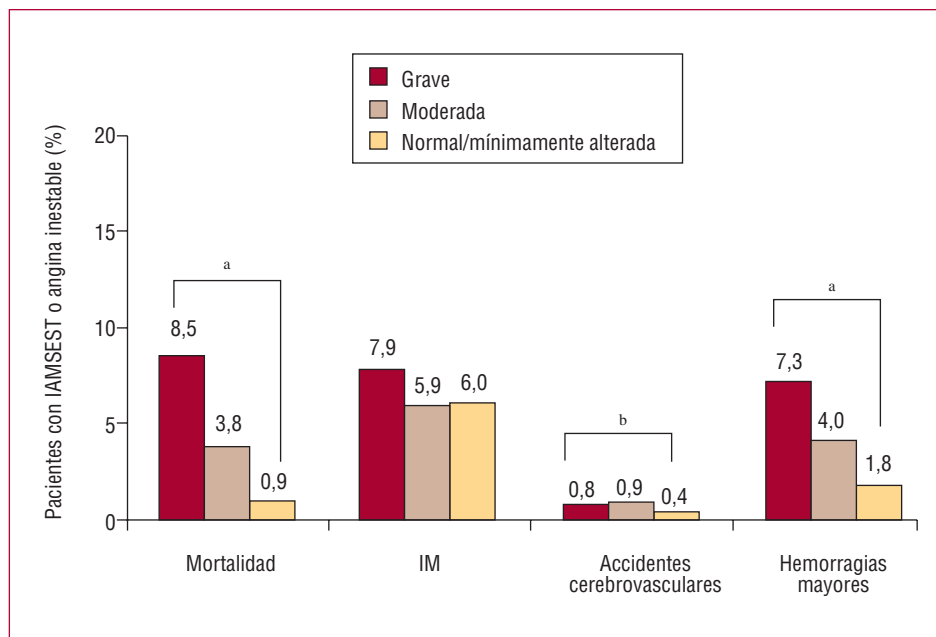
La disfunción renal basal puede aumentar el riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC) durante la angiografía/angioplastia⁴⁶³. El riesgo de NIC es parti-

TABLA 9. Fases de la enfermedad renal crónica, de acuerdo con la National Kidney Foundation⁴⁴⁸

Fase	Descripción	TFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥ 90
2	Daño renal con TFG levemente disminuida	60-89
3	Disminución moderada de la TFG	30-59
4	Disminución severa de la TFG	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 (o diálisis)

TFG: tasa de filtración glomerular.

Fig. 13. Resultados clínicos en el hospital según el grado de disfunción renal en el subgrupo de pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable del registro GRACE (reproducido con permiso de BMJ Publishing Group)⁴⁶⁰. ^ap < 0,0001 en todas las categorías de función renal del subgrupo de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable. ^bp < 0,05 en todas las categorías de función renal del subgrupo de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable. IM: infarto de miocardio.



cularmente elevado en los casos de pacientes de edad avanzada, diabetes, deshidratación o gran volumen de inyección de medio de contraste y cuando se usa un medio de contraste de alta osmolaridad, en vez de un contraste no iónico de baja osmolaridad. La hidrata-

ción antes y después de la angiografía o la angioplastia es la estrategia que ha demostrado tener mayor impacto en la reducción del riesgo de NIC⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁸. Los pacientes que tienen que ser sometidos a angiografía coronaria y/o angioplastia deben recibir una atención

TABLA 10. Recomendaciones para el uso de fármacos en caso de enfermedad renal crónica

Fármaco	Recomendaciones en caso de enfermedad renal crónica
Simvastatina*	Baja eliminación renal. En pacientes con insuficiencia renal severa (ACr < 30 ml/min), precaución con las dosis > 10 mg
Ramipril*	Se requiere adaptación a la dosis si ACr < 30 ml/min (dosis inicial, 1,25 mg/día). La dosis no puede exceder 5 mg/día
Losartán*	Recomendado para el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia renal en la diabetes tipo 2 con microalbuminuria, 50-100 mg/día. Se recomienda monitorización regular del balance electrolítico y la creatinina sérica
Clopidogrel	No hay información en pacientes con insuficiencia renal
Enoxaparina*	En caso de insuficiencia renal severa (ACr < 30 ml/min), tanto si está contraindicada como si se debe ajustar la dosis, de acuerdo con las recomendaciones específicas de cada país
Fondaparinux	Contraindicado en la insuficiencia renal severa (ACr < 30 ml/min). Sin embargo, como en el estudio OASIS-5 se observó un riesgo de complicaciones hemorrágicas con fondaparinux mucho menor que con enoxaparina, incluso en pacientes con insuficiencia renal este fármaco puede ser el anticoagulante de elección en esta situación
Bivalirudina	Si el ACr es < 30 ml/min, se debe considerar la reducción de la infusión a 1 mg/kg/h. Si el paciente está en hemodiálisis, la infusión debe reducirse a 0,25 mg/kg/h. No se precisa reducción en la dosis del bolo
Tirifibán	Se requiere adaptación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El 50% de la dosis si ACr < 30 ml/min
Eptifibatida	Como el 50% de la eptifibatida se elimina por el riñón en pacientes con insuficiencia renal, se debe tomar precauciones en pacientes con alteraciones de la función renal (ACr < 50 ml/min). La dosis de infusión debe reducirse a 1 µg/kg/min en estos pacientes. La dosis del bolo debe mantenerse en 180 µg/kg. Eptifibatida está contraindicada en pacientes con ACr < 30 ml/min
Abciximab	No hay recomendaciones específicas para el abciximab o ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Es necesario evaluar cuidadosamente el riesgo hemorrágico antes de usar el fármaco en caso de insuficiencia renal
Atenolol	Se recomienda la mitad de la dosis en pacientes con ACr en 15-35 ml/min (50 mg/día). Se recomienda un cuarto de la dosis (25 mg/día) si ACr < 15 ml/min

ACr: aclaramiento de creatinina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

*Las recomendaciones están indicadas en los casos en que sean aplicables. Se asume que las mismas recomendaciones son válidas para otros fármacos de la misma clase farmacológica, aunque se debe evaluar caso por caso (otras HBPM, otras estatinas, IECA y ARA-II), ya que dentro de la misma clase farmacológica puede variar la vía de eliminación. Las recomendaciones para el uso de los fármacos enumerados en esta tabla pueden variar dependiendo de la clasificación exacta de cada fármaco en el país en el que se usa. De un país a otro puede haber alguna diferencia en las recomendaciones.

especial para reducir o evitar la NIC. Los protocolos actuales recomiendan la hidratación con 250-500 ml de cloruro sódico al 0,9% antes y después del procedimiento, con especial precaución en pacientes con historia clínica de insuficiencia cardiaca. La cantidad de medio de contraste debe limitarse a un máximo de 50 ml para un procedimiento diagnóstico. Es necesario evaluar la concentración de creatinina hasta el tercer día después de la inyección del contraste para detectar NIC.

En pacientes con disfunción renal importante, se puede posponer la angiografía y/o la revascularización, excepto cuando esté clínicamente indicada, para reducir el riesgo de insuficiencia renal aguda tras la intervención. Cuando se requiera realizar una ICP, se puede considerar aplazarla unos días después de la angiografía, siempre que sea clínicamente posible. En los casos de ICP por enfermedad multivascular, se puede considerar la posibilidad de realizar el procedimiento en varias fases. La cirugía de derivación aortocoronaria se asocia a un aumento del riesgo de disfunción renal, de manera que la relación riesgo/beneficio debe considerarse de forma cuidadosa.

7.4.3. Manejo de la enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Los IECA y los ARA-II han demostrado ser capaces de reducir la microalbuminuria y la progresión hacia la disfunción renal terminal. Los IECA deben administrarse con una estricta vigilancia de las concentraciones séricas de creatinina, que pueden aumentar inicialmente cuando se introduce el tratamiento con IECA y luego retornan a los valores basales en la mayoría de los pacientes. Su uso está contraindicado en pacientes con estenosis arterial renal. Los ARA-II pueden usarse como una alternativa a los IECA. Sólo los IECA y las estatinas han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con disfunción renal; por lo tanto, se debe usarlos tal como se haría con cualquier otro paciente con SCASEST. Los datos sobre el impacto de la revascularización en el resultado clínico de los pacientes con enfermedad renal crónica son escasos, ya que en la mayoría de los estudios clínicos la disfunción renal es un criterio de exclusión, de forma que los pacientes con enfermedad renal crónica están infrarrepresentados⁴⁶⁹. La revascularización ha demostrado mejorar el resultado clínico de los pacientes con enfermedad renal crónica no sólo en la fase de insuficiencia renal terminal, sino también en la de disfunción renal moderada, según los datos de un gran registro y de subanálisis de estudios clínicos sobre SCASEST^{458,470,471}. En ese y otros registros se ha demostrado que a menudo se trata de forma subóptima a los pacientes con disfunción renal, y no reciben

un tratamiento basado en las recomendaciones de las guías⁴⁵⁸.

7.4.4. Biomarcadores en la enfermedad renal crónica

A veces se observa una elevación de las troponinas en pacientes asintomáticos con disfunción renal, sobre todo en los que están en hemodiálisis en ausencia de evidencia clara de SCASEST. Este tipo de elevación de las troponinas puede dificultar el diagnóstico de SCASEST. El pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica es peor en estos casos de elevación de troponinas, independiente del estado anginoso^{77,78,472-474}.

Recomendaciones para los pacientes con enfermedad renal crónica

- El ACr y/o la TFG deben calcularse para cada paciente hospitalizado por SCASEST (I-B). Los ancianos, las mujeres y los pacientes con bajo peso corporal merecen una atención especial, ya que concentraciones séricas de creatinina casi normales pueden coincidir con ACr por debajo de lo esperado (I-B).

- Los pacientes con enfermedad renal crónica deben recibir el mismo tratamiento de primera línea que cualquier otro paciente en ausencia de contraindicaciones (I-B).

- En los pacientes con un ACr < 30 ml/min o una TFG < 30 ml/min/1,73 m², se recomienda un cuidado especial en el uso de anticoagulantes, ya que algunos pueden requerir un ajuste de la dosis, mientras que en otros pueden estar contraindicados (I-C).

- Se recomienda una infusión de HNF ajustada según el TTPa cuando el ACr sea < 30 ml/min o la TFG sea < 30 ml/min/1,73 m² (I-C).

- Los inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal. Se requiere ajustar la dosis con eptifibatida y tirofiban. Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo hemorrágico en el caso del abciximab (I-B).

- Los pacientes con enfermedad renal crónica y ACr < 60 ml/min tienen elevado riesgo de episodios isquémicos y, por lo tanto, deben someterse a una evaluación invasiva y revascularización siempre que sea posible (IIa-B).

- Es aconsejable adoptar las medidas adecuadas para reducir el riesgo de NIC (I-B).

7.5. Anemia

Se ha demostrado que la anemia conlleva peor pronóstico y una mortalidad especialmente elevada en algunas enfermedades, como la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal, varios tipos de cirugía y estados de malignidad⁴⁷⁵⁻⁴⁸¹ y también en todo el espectro de las EAC, incluidos el IAMCEST, el SCASEST, la ICP y la cirugía de revascularización^{391,482,483}.

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (hematocrito < 39% o concentración de hemoglobina < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres)⁴⁸⁴, pueden tener anemia un 5-10% de los pacientes con SCASEST³⁸³. Se ha observado en hasta un 43% de los pacientes ancianos con IAM, aunque sólo el 4,2% tenía valores de hematocrito < 30%³⁹⁰. En un estudio más reciente, se observó anemia en el 30,6% de los casos de SCA, pero sólo el 5,4% tenía cifras de hemoglobina < 10 g/dl³⁹¹.

En los SCASEST la anemia se asocia a un peor pronóstico. Un metaanálisis reciente, que ha incluido a casi 40.000 pacientes con SCASEST e IAMCEST, ha demostrado que el resultado clínico a los 30 días se influye significativamente por la concentración de hemoglobina en el momento del ingreso. La probabilidad de muerte cardiovascular, IM o isquemia recurrente aumenta cuando la hemoglobina cae por debajo de 11 g/dl, con una OR = 1,45 cada 1 g/dl de decremento en la hemoglobina, tomando como grupo de referencia a los pacientes con una concentración de hemoglobina en 15-16 g/dl. La tasa de episodios cardiovasculares también aumenta cuando la hemoglobina es > 16 g/dl³⁹¹. Esta misma relación en forma de J invertida entre la mortalidad y la concentración de hemoglobina se ha observado en el Cardiovascular Health Study a partir de una cohorte de 5.888 pacientes ancianos a los que se siguió durante 11 años⁴⁸⁵. Otros estudios realizados en contextos diferentes, como el IAMCEST, ICP y cirugía de revascularización, también han identificado la anemia como un marcador de mal pronóstico^{390,483,486}. La anemia tiene relación con más comorbilidades, como la edad más avanzada, la diabetes y la insuficiencia renal^{482,483}, y también a enfermedades no cardiovasculares (diatesis hemorrágica o malignidad), que pueden ser, en parte, causa del peor pronóstico. Sin embargo, después de ajustar por un amplio espectro de características basales, se ha observado una relación dosis/respuesta por todo el espectro de SCA; cuanto menor es la concentración basal de hemoglobina, peor es el pronóstico^{391,485}. Parece haber una relación causal entre la anemia y la muerte cardiovascular. De hecho, la anemia aumenta la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, lo que conduce al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y al desequilibrio entre la demanda y el suministro de oxígeno en el miocardio. Estos mecanismos, además del mal suministro de oxígeno al miocardio isquémico o necrótico, pueden producir un aumento del tamaño de infarto y el desarrollo de arritmias, además de agravar la hipotensión, lo que finalmente puede causar un empeoramiento del pronóstico.

La hemoglobina basal también ha demostrado ser un predictor independiente del riesgo hemorrágico; cuanto más baja es la concentración de hemoglobina basal, mayor es el riesgo tanto de hemorragias relacionadas con los procedimientos como las independientes

de ellos^{383,487}. Por lo tanto, como el tratamiento moderno de los SCASEST puede conducir a un empeoramiento de la anemia debido al aumento del riesgo hemorrágico, se debe prestar especial atención a la concentración basal de hemoglobina cuando se decida una u otra estrategia terapéutica^{179,488,489} (véase la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas).

Recomendaciones para la anemia

– Una baja concentración basal de hemoglobina es un marcador independiente del riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos a los 30 días. Se debe tener en cuenta a la hora de evaluar el riesgo inicial (I-B).

– Se debe tomar todas las medidas durante el manejo inicial para evitar un empeoramiento de la anemia por hemorragias (I-B) (véase la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas).

– La anemia basal bien tolerada en pacientes con SCASEST no debe conducir a la transfusión sanguínea sistemática, que se debe considerar sólo en caso de deterioro hemodinámico (I-C) (véase la sección 6.1. Complicaciones hemorrágicas).

7.6. Arterias coronarias normales

Una proporción considerable de pacientes con SCASEST presentan coronarias normales o con anomalías menores. La fisiopatología de los SCASEST no es homogénea y los posibles mecanismos son: *a)* espasmo de la arteria coronaria (angina de Prinzmetal); *b)* placa intramural complicada por una trombosis isquémica con recanalización subsiguiente; *c)* émbolos coronarios, y *d)* síndrome X.

En pacientes ingresados con sospecha de SCASEST, la demostración de arterias coronarias normales o casi normales en la angiografía supone un reto diagnóstico. No obstante, los cambios en el segmento ST y la liberación de biomarcadores en pacientes con dolor torácico típico y arterias coronarias permeables sin lesiones estenóticas significativas pueden deberse a necrosis auténtica más que a un falso positivo. De hecho, alrededor del 15% de los pacientes con SCASEST confirmado tienen arterias coronarias normales o casi normales. Este fenómeno tiende a ser más común en mujeres. Puede ocurrir que haya una carga aterosclerótica importante incluso en ausencia de estenosis angiográficamente significativa, porque la aterosclerosis puede desarrollarse de forma difusa y puede producir un remodelado de la pared arterial en el que la pared se engrose y expanda hacia fuera sin invadir la luz⁴⁹⁰. El pronóstico de estos pacientes es similar al de los pacientes con SCASEST con aterosclerosis coronaria significativa y, por lo tanto, se debe establecer un tratamiento antitrombótico óptimo y una prevención secundaria con fármacos antiplaquetarios y estatinas⁴¹.

La angina variante de Prinzmetal se refiere a un síndrome inusual de dolor cardiaco secundario a una is-

quemia miocárdica que no se precipita por el esfuerzo físico o el estrés emocional y se asocia a una elevación transitoria del segmento ST⁴⁹¹. La hipótesis original, que atribuye este síndrome al desarrollo de un vasospasmo coronario, se ha podido demostrar de forma convincente mediante arteriografía coronaria. El vasospasmo causa una disminución transitoria, abrupta y marcada del diámetro de las arterias coronarias epicárdicas, lo que da lugar a la aparición de una isquemia miocárdica severa. El vasospasmo puede aparecer en los lugares donde hay estenosis focal importante, aunque normalmente aparece en pacientes con vasos aparentemente normales en la angiografía. Los pacientes con angina variante tienden a ser más jóvenes que los que tienen un SCASEST convencional y a menudo son grandes fumadores. Los síntomas suelen ser severos y pueden estar acompañados de síncope. Los ataques de angina de Prinzmetal tienden a aparecer agrupados entre la medianoche y las ocho de la mañana^{491,492}. El distintivo diagnóstico de la angina de Prinzmetal es la aparición de espasmo de la arteria coronaria epicárdica, que produce una isquemia transmural. El espasmo puede ser espontáneo o provocado por una prueba de acetilcolina o ergonovina o por hiperventilación. El pilar del tratamiento de la angina de Prinzmetal es la administración de antagonistas del calcio, que han demostrado ser eficaces para prevenir el espasmo coronario, solos o combinados con nitratos. Se debe prescribirlos a la dosis máxima tolerada en un tratamiento a largo plazo⁴⁹².

En casos raros, los SCASEST con un arteriograma coronario normal o casi normal se asocian a embolia coronaria por fibrilación auricular o aleteo auricular. Como la fibrilación auricular muchas veces pasa clínicamente inadvertida, puede ser que la frecuencia de este mecanismo de SCASEST esté infravalorada⁴⁹³.

El término síndrome X se utiliza para describir a los pacientes con angina de pecho que se precipita por el ejercicio físico, con depresión del segmento ST inducido en la prueba de esfuerzo y arterias coronarias no obstruidas en la imagen angiográfica. El dolor torácico puede aumentar en frecuencia o intensidad o aparecer en reposo. Al inicio los pacientes pueden presentar las características típicas de una angina inestable^{494,495}. El pronóstico suele ser excelente. No se ha establecido la causa real de este síndrome, pero se asocia con más frecuencia a alteraciones de la vasodilatación arterial dependiente de endotelio, reducción de la producción de óxido nítrico y aumento de la sensibilidad a la estimulación simpática. Hay cada vez más evidencia de que estos pacientes a menudo tienen un aumento de la respuesta al dolor. Puesto que el pronóstico es excelente, el tratamiento más importante consiste en tranquilizar al paciente y aliviar los síntomas, para lo que la administración de nitratos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio han demostrado ser efectivos.

El *apical ballooning*, descrito recientemente, puede tener una presentación clínica como un SCASEST y se

caracteriza por arterias coronarias normales en la angiografía, acompañadas por acinesia apical y, a veces, medioventricular no relacionada con la distribución de la arteria coronaria. El cuadro típicamente se revierte en semanas. No se conoce todavía el mecanismo exacto de este síndrome^{496,497}.

8. ESTRATEGIAS DE MANEJO

Los SCASEST incluyen a un espectro heterogéneo de pacientes que presentan distintos niveles de riesgo de muerte, IM o reinfarto. En los siguientes párrafos se hace hincapié en una estrategia escalonada y basada en el análisis detallado de los datos científicos disponibles ya mencionados, y que debería aplicarse a la mayoría de los pacientes ingresados con sospecha de SCASEST. Es importante señalar, sin embargo, que algunos hallazgos específicos obtenidos en pacientes individuales pueden dar lugar a desviaciones de la estrategia propuesta. Para cada paciente, el médico debe tomar una decisión individual que tenga en cuenta su historia clínica (comorbilidades, edad, etc.), su estado clínico, los hallazgos obtenidos en la evaluación inicial durante el primer contacto y las opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas disponibles.

8.1. Primer paso: evaluación inicial

El dolor torácico o las molestias van a ser los síntomas que conduzcan al paciente a buscar una opinión médica u hospitalización. Un paciente con sospecha de SCASEST tiene que ser evaluado en un hospital y debe ser visitado inmediatamente por un médico cualificado. Las unidades especializadas de dolor torácico son las que proporcionan la mejor y más rápida atención⁴⁹⁸.

La primera etapa consiste en asignar al paciente sin demora a un diagnóstico de trabajo sobre el que se va a basar la estrategia de tratamiento. Los criterios son los siguientes:

- El tipo de dolor torácico y el examen físico orientado por los síntomas.
- Evaluación de la probabilidad de EAC (es decir, edad, factores de riesgo, IM previo, cirugía de revascularización, ICP).
- ECG (desviación del segmento ST u otras anomalías en el ECG).

Sobre la base de estos datos, que deben estar disponibles en los primeros 10 min después del primer contacto médico, el paciente puede ser asignado a uno de los 3 principales diagnósticos de trabajo:

- IAMCEST que requiere reperfusion inmediata.
- SCASEST.
- SCA (muy) improbable.

TABLA 11. Principales medidas terapéuticas

Oxígeno	Insuflar (4-8 l/min) cuando la saturación de oxígeno sea < 90%
Nitratos	Por vía sublingual o intravenosa (precaución si la presión arterial sistólica es < 90 mmHg)
Aspirina	Dosis inicial de 160-325 mg, formulación no entérica, seguida por 75-100 mg/día (es aceptable la administración intravenosa)
Clopidogrel	Dosis de carga de 300 mg (o 600 mg para un comienzo de acción rápida) seguido por 75 mg diarios
Anticoagulación	La elección entre distintas opciones depende de la estrategia: HNF, bolo intravenoso 60-70 IU/kg (máximo 5.000 U) seguido por infusión de 12-15 U/kg/h (máximo 1.000 U/h) titulado a un TTPa 1,5-2,5 veces el control Fondaparinux, 2,5 mg/día subcutáneo Enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea Dalteparina, 120 U/kg dos veces al día por vía subcutánea Nadroparina, 86 U/kg dos veces al día por vía subcutánea Bivalirudina, bolo de 0,1 mg/kg seguido por 0,25 mg/kg/h
Morfina	3-5 mg por vía intravenosa o subcutánea, dependiendo de la intensidad del dolor
Bloqueadores beta orales	Sobre todo cuando hay taquicardia o hipertensión, sin signos de insuficiencia cardiaca
Atropina	0,5-1 mg por vía intravenosa cuando hay bradicardia o reacción vagal

El tratamiento de los pacientes con IAMCEST se detalla en la guía respectiva². La asignación a la categoría de improbable debe hacerse con precaución y sólo cuando haya una explicación alternativa obvia (p. ej., traumatismo). Se debe registrar otras derivaciones del ECG (V3R y V4R, V7-V9), sobre todo en pacientes con persistencia de dolor torácico.

Se debe hacer una extracción de sangre cuando el paciente llega al hospital y el resultado del análisis debe estar disponible dentro de los siguientes 60 min para poder utilizarlo en la segunda etapa estratégica. Las pruebas de sangre iniciales deben incluir al menos: troponina T o troponina I, CK (-MB), creatinina, hemoglobina y recuento leucocitario.

La asignación a la categoría de SCASEST va a dar paso a la segunda etapa estratégica.

8.2. Segundo paso: validación del diagnóstico y evaluación del riesgo

8.2.1. Validación del diagnóstico

Después de que el paciente sea asignado al grupo de SCASEST, se debe iniciar los tratamientos intravenosos y orales de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 11.

El tratamiento de primera línea debe consistir por lo menos en nitratos, bloqueadores beta, aspirina, clopidogrel y anticoagulantes. El tipo depende de la estrategia de manejo, es decir, de si se trata de estrategia invasiva urgente, invasiva precoz o conservadora (véase la tercera etapa).

El manejo posterior se basa en la información y los datos adicionales:

- Bioquímica clínica habitual, en particular troponinas (en el momento de la presentación y después de 6-12 h) y otros marcadores de acuerdo con el diagnóstico de trabajo (p. ej., dímeros D, BNP, NT-proBNP).

- Repetir o preferiblemente mantener de forma continuada la monitorización del segmento ST (cuando sea posible).

- Ecocardiograma, RM, TC o imagen nuclear para los diagnósticos diferenciales (p. ej., disección aórtica, embolia pulmonar).

- Grado de respuesta al tratamiento antianginoso.

- Evaluación de la categoría de riesgo.

- Evaluación del riesgo hemorrágico.

Durante esta etapa, se puede confirmar o excluir otros diagnósticos, como la anemia aguda, la embolia pulmonar y el aneurisma aórtico (tabla 4; sección 4.3. Diagnóstico diferencial).

8.2.2. Evaluación del riesgo

El tratamiento del paciente individual se debe hacer a medida y de acuerdo con el riesgo de posteriores episodios, que debe evaluarse también de forma precoz en el momento de la presentación inicial, y también luego si hay síntomas persistentes o repetitivos, según la información adicional obtenida de la bioquímica clínica o las técnicas de imagen.

La evaluación del riesgo es un componente importante del proceso de toma de decisiones y está sujeto a una constante reevaluación. Incluye la evaluación tanto del riesgo isquémico como del riesgo hemorrágico. Los factores de riesgo de hemorragias y los de episodios isquémicos coinciden bastante, lo que hace que los pacientes con alto riesgo de episodios isquémicos también tengan riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, la elección del tratamiento farmacológico (tratamiento antiplaquetario doble o triple, anticoagulantes) se ha convertido en un aspecto fundamental, así como la dosis de los fármacos. Además, cuando es necesaria una estrategia invasiva, la elección del tipo de abordaje vascular es muy importante, ya que el radial ha demostrado reducir el riesgo

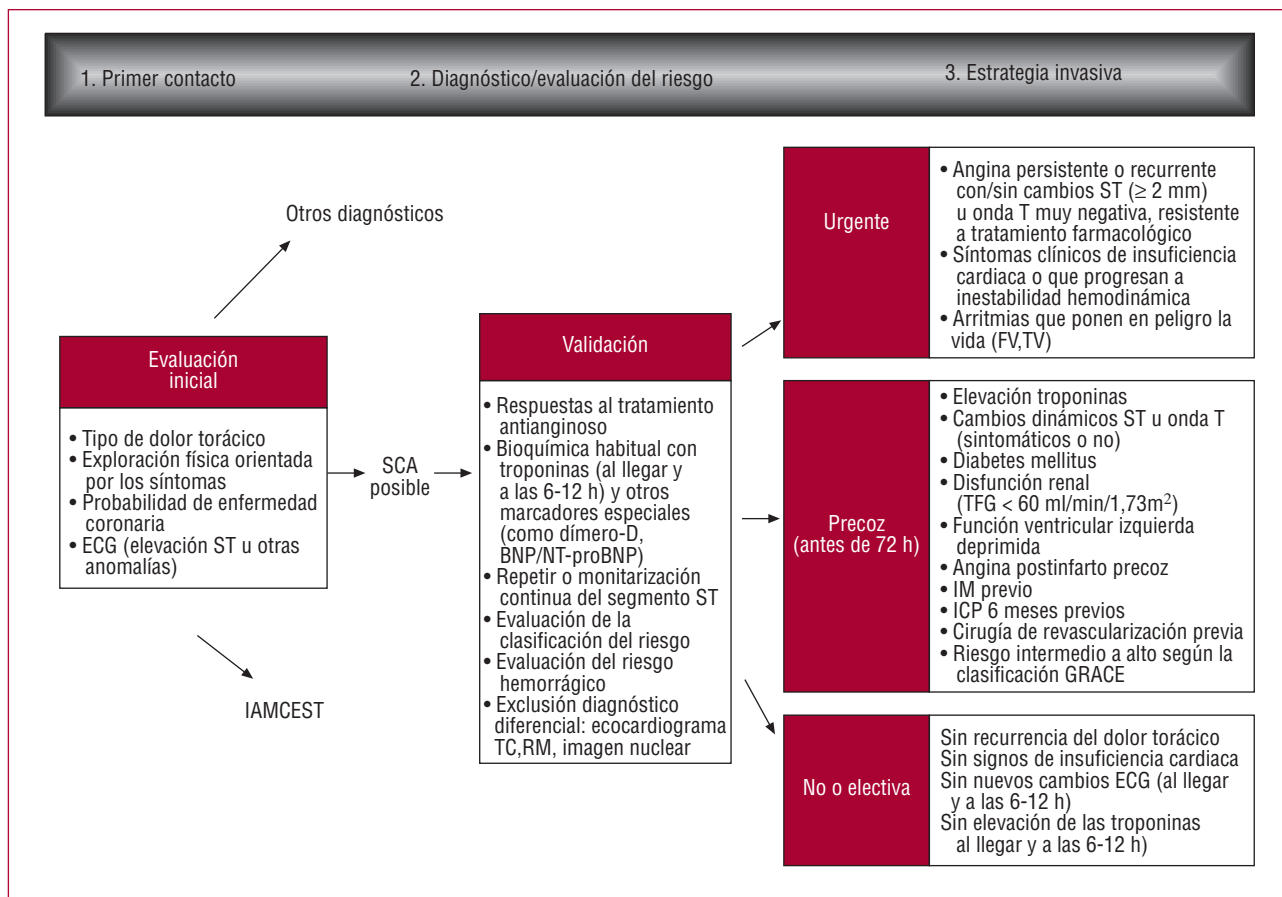


Fig. 14. Algoritmo de toma de decisiones para el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

de hemorragias respecto al femoral. Se debe prestar especial atención a la disfunción renal, que es particularmente frecuente en pacientes ancianos y en diabéticos.

Durante esta etapa se debe tomar la decisión de si el paciente debe someterse o no a cateterismo.

8.3. Tercer paso: estrategia invasiva

El cateterismo cardíaco está recomendado para prevenir complicaciones precoces o mejorar el resultado clínico a largo plazo (fig. 14). En consecuencia, se tiene que decidir la necesidad de una intervención invasiva y el momento más adecuado para hacerla de acuerdo con la gravedad del riesgo según tres categorías: estrategia conservadora, estrategia invasiva precoz o estrategia invasiva urgente.

8.3.1. Estrategia conservadora

A los pacientes que cumplen los criterios que se enumeran a continuación se puede considerarlos de bajo riesgo y no se debe someterlos a una evaluación invasiva precoz:

- Ausencia de recurrencia del dolor torácico.
- Ausencia de signos de insuficiencia cardíaca.

- Ausencia de anomalías en el ECG inicial o en el segundo ECG (6-12 h).

- Ausencia de elevación de las troponinas (al llegar y a las 6-12 h).

El riesgo bajo, valorado según una clasificación del riesgo (sección 4.4. Estratificación del riesgo), puede apoyar el proceso de toma de decisiones para una estrategia conservadora. El manejo posterior de estos pacientes se debe hacer de acuerdo con la evaluación de la EAC estable⁴⁹⁹. Antes del alta, es útil realizar una prueba de esfuerzo para valorar la isquemia inducible para la posterior toma de decisiones.

Los pacientes que no se pueda excluir por los criterios mencionados más arriba deben seguir adelante con el cateterismo.

8.3.2. Estrategia invasiva urgente

La estrategia invasiva urgente debe llevarse a cabo en pacientes que están en una fase precoz del proceso de desarrollo de necrosis miocárdica mayor que escapa al ECG (p. ej., oclusión de la arteria circunfleja) o que se estima que están en una situación de alto riesgo de progresión rápida hacia oclusión vascular.

Estos pacientes se caracterizan por:

- Angina persistente (p. ej., angina que evoluciona a IM sin anomalías ST).
- Angina recurrente a pesar del tratamiento antianginoso intenso combinada con depresión del segmento ST (≥ 2 mm) u ondas T profundamente negativas.
- Síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca o inestabilidad hemodinámica («shock»).
- Arritmias que ponen en peligro la vida del paciente (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular).

Además de la medicación que se muestra en la tabla 11, se debe añadir un inhibidor del receptor de GP IIb/IIIa (tirofibán, eptifibatida) en pacientes sintomáticos mientras esperan el momento del cateterismo.

8.3.3. Estrategia invasiva precoz

La mayoría de los pacientes responden inicialmente al tratamiento antianginoso, pero se encuentran en una situación de riesgo elevado y necesitan una angiografía precoz. El tiempo que transcurre hasta que se realiza depende de las circunstancias locales, pero debería llevarse a cabo en las primeras 72 h.

Las características siguientes identifican el tipo de pacientes que se debe someter a una angiografía precoz sistemáticamente:

- Troponinas elevadas.
- Cambios dinámicos del ST o cambios en la onda T (sintomáticos o no) ($\geq 0,5$ mm).
- Diabetes mellitus.
- Función renal reducida (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Fracción de eyección ventricular izquierda deprimida ($< 40\%$).
- Angina precoz postinfarto.
- ICP en los últimos 6 meses.
- Cirugía de revascularización previa.
- Riesgo intermedio a alto según una clasificación del riesgo (tabla 5).

Se debe añadir un inhibidor del receptor de GP IIb/IIIa (tirofibán, eptifibatida) al tratamiento estándar antes del cateterismo en caso de troponinas elevadas, cambios dinámicos en ST/T o diabetes, siempre que no haya un claro exceso de riesgo hemorrágico.

La decisión sobre el momento de practicar el cateterismo debe reevaluarse continuamente y modificarse de acuerdo con la evolución clínica y la aparición de nuevos hallazgos clínicos.

8.4. Cuarto paso: modalidades de revascularización

Si el angiograma no muestra lesiones coronarias críticas, se debe derivar a los pacientes a tratamiento médico. El diagnóstico de SCASEST puede reconsiderar-

se, y se debe prestar especial atención a otras posibles razones que expliquen la aparición de los síntomas antes de dar el alta hospitalaria. No obstante, la ausencia de lesiones coronarias críticas no excluye el diagnóstico en los casos en que la presentación clínica indicaba dolor torácico y los biomarcadores dieron positivo. En esta situación, los pacientes deben recibir tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de los SCASEST.

Las recomendaciones para la elección de la modalidad de revascularización en los SCASEST son similares a las de los procedimientos de revascularización electivos. En pacientes con enfermedad de un vaso, el tratamiento de primera elección es la ICP con *stent* de la lesión causal. En pacientes con enfermedad multivaso, la decisión sobre revascularización percutánea o quirúrgica debe tomarse de forma individualizada. Puede ser ventajoso en algunos casos utilizar una estrategia secuencial, y tratar la lesión causañ con ICP seguida por una revascularización quirúrgica electiva.

El tratamiento anticoagulante no debe cambiarse para la ICP. En pacientes pretratados con fondaparinux, hay que añadir HNF antes del procedimiento. En pacientes pretratados con tirofibán o eptifibatida, la infusión debe mantenerse a lo largo de la intervención. Los pacientes que no han estado tratados con inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa deben recibir preferiblemente abciximab antes de la ICP. La evidencia es menor en cuanto al uso de eptifibatida o tirofibán en este contexto.

Cuando se planifica realizar cirugía de derivación aortocoronaria, se debe interrumpir el tratamiento con clopidogrel y posponer la cirugía 5 días, siempre que el estado clínico y los hallazgos angiográficos lo permitan.

Cuando la angiografía no muestre opciones para la revascularización debido a la extensión de las lesiones o el flujo distal escaso, la desaparición de la angina en reposo debe conseguirse con tratamiento médico intensificado y se debe instaurar medidas preventivas secundarias.

8.5. Quinto paso: alta y manejo después del alta

Aunque en los SCASEST la mayoría de los episodios adversos ocurren en la fase precoz, el riesgo de IM o muerte permanece elevado durante varios meses. Los pacientes tratados con revascularización precoz tienen poco riesgo (un 2,5%) de que se desarrollen arritmias que pongan en peligro su vida, y el 80% ocurre durante las primeras 12 h después del inicio de los síntomas⁵⁰⁰. En consecuencia, no es necesario monitorizar a los pacientes más allá de las 24-48 h.

El alta hospitalaria depende de los hallazgos clínicos y angiográficos. Los pacientes con SCASEST deben hospitalizarse por lo menos durante 24 h después de implantar con éxito un *stent* en la lesión causal.

Es necesario realizar una modificación intensa de los factores de riesgo en todos los pacientes después del diagnóstico de SCASEST (véase la sección 5.5.).

9. MEDICIONES DEL DESEMPEÑO

A pesar de la existencia de guías europeas y nacionales coherentes, existe una variabilidad considerable en la adherencia a las recomendaciones de las guías tanto dentro de un mismo país como entre países. Hay grandes variaciones en el uso de procedimientos diagnósticos y en la aplicación de la estratificación del riesgo. De manera similar, hay grandes diferencias en el uso de tratamientos médicos e intervencionistas y en la selección de pacientes para estrategias terapéuticas específicas^{10,11,252,501-503}. Estas variaciones en la aplicación de las estrategias basadas en la evidencia en un mismo país y entre países conllevan diferencias en el resultado clínico. Los registros han examinado la relación entre el uso de estrategias de tratamiento basadas en la evidencia y la tasa de episodios, y los datos apuntan claramente a que la mejora en la adhesión a las guías resulta en un mejor resultado clínico para los pacientes^{14,15,504-508}. Por lo tanto, se debe dar prioridad a mejorar el uso de las recomendaciones basadas en la evidencia.

La publicación de las guías puede tener un impacto muy pequeño en la calidad de la asistencia si no se llevan a cabo auditorías nacionales y locales y no se realizan mediciones del desempeño. Se necesita un enfoque sistemático y multidisciplinario que combine la educación y la identificación y resolución de problemas logísticos. Un proceso terapéutico bien estructurado con supervisión continua de los indicadores de desempeño puede mejorar los resultados^{7,509-514}.

La calidad es un concepto relativo que necesita la comparación ya sea con la actuación de otros o con los estándares previos. La atención estándar en una unidad es la consecuencia de un gran número de decisiones y acciones individuales, tomadas por distintos profesionales de la salud, para cada paciente. La estimación de la calidad debe basarse en indicadores de atención que sean cuantificables y relevantes para el profesional sanitario y el paciente. Para poder realizar comparaciones temporales dentro de un centro y entre varios centros, los indicadores de actuación tienen que estar bien definidos y estandarizados⁵¹⁰. Las cuantificaciones deben realizarse en similares poblaciones de pacientes y utilizando ajustes por el riesgo. Para esto se precisa medir las características individuales de riesgo, disponer de un tamaño muestral adecuado y realizar comparaciones estadísticas robustas. En general, las estimaciones sobre la calidad de la atención en unidades individuales tienen que evaluar los procesos de atención (p. ej., tasas de utilización de medicaciones e intervenciones de clase I-A) más que la incidencia de resultados infrecuentes (mortalidad o IM). Las estima-

ciones fiables de las tasas de mortalidad e IM requieren poblaciones grandes y períodos de observación prolongados.

Las estimaciones de calidad pueden aplicarse a unidades individuales, hospitales, regiones o países. Sin embargo, para que los indicadores de desempeño cambien el procedimiento de atención se debe aplicarlos con constancia localmente y deben basarse en mediciones del desempeño actuales, no históricas. Así pues, este proceso necesita unas determinaciones repetidas o continuas y un mecanismo de retroalimentación en la actuación hacia los centros de atención individuales^{7,252,503,508,509,511-514}.

Para los pacientes con SCA, la base de datos CARDS (disponible en: <http://www.escardio.org>) es una base de datos adecuada y estandarizada según las recomendaciones de la ESC y la Unión Europea para el desarrollo de la calidad⁵¹⁰. La base de datos CARDS, u otras bases de datos nacionales similares, con supervisión continua de los estándares de tratamiento para los pacientes con SCA, se ha implementado en un gran número de países europeos^{7,508}. Estas bases de datos han puesto de manifiesto la existencia de variaciones dentro de un mismo país⁵⁰⁸ casi tan grandes como las que se producen de un país a otro^{11,508}. No obstante, estos programas de registro continuo han contribuido a mejoras muy importantes en los estándares de atención y en los resultados^{14,15,504-508}.

Actualmente, los indicadores de desempeño más útiles en los centros individuales para supervisar y mejorar los estándares de atención en los SCASEST incluyen:

- Antiplaquetarios y anticoagulantes con recomendación de clase I: uso de aspirina, clopidogrel y HNF/HBPM (enoxaparina)/fondaparinux/bivalirudina; uso de inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa antes y/o durante los procedimientos precoces de intervención coronaria percutánea.

- Tratamiento intervencionista con recomendación de clase I: uso de procedimientos invasivos precoces en pacientes de riesgo intermedio a alto.

- Estratificación del riesgo: uso de las medidas terapéuticas mencionadas más arriba en poblaciones determinadas y de acuerdo con la estratificación del riesgo (usando las clasificaciones de riesgo) en ausencia de contraindicaciones.

- Tratamiento de prevención secundaria con recomendación de clase I: estatinas, bloqueadores beta en pacientes con función ventricular izquierda reducida, IECA, abandono del tabaquismo, control de la glucemia, cambios en el estilo de vida.

Los programas de control regionales, nacionales e internacionales que incluyan a miles de pacientes (en vez de cientos de pacientes) pueden medir la incidencia de episodios (como la recurrencia de IM y la mor-

talidad), y pueden usarse para evaluar qué impacto en los resultados clínicos tiene la mejora en la adhesión a las recomendaciones de las guías^{14,15,504-508}. Sin embargo, estos programas a tan gran escala también requieren acción a escala local. En cada hospital se debe realizar una monitorización continua de los indicadores del desempeño para mejorar la calidad del tratamiento y minimizar las variaciones injustificadas de la atención médica basada en la evidencia. La aplicación coherente de tratamientos basados en evidencias firmes (como las recomendaciones de clase I) puede tener mayor efecto en la salud cardiovascular en la práctica clínica que las observadas en las poblaciones seleccionadas de los estudios clínicos, sobre todo con la implementación conjunta de diversas modalidades terapéuticas efectivas. Este tipo de programas se ha implementado con éxito en varios países como Suecia (Registro RIKS-HIA), Reino Unido (Registro MINAP), Alemania, Italia e Israel a escala regional, o mediante programas intermitentes en muchos otros países. Estos programas también los ha propuesto y desarrollado la ESC a través del registro continuo de los SCA dentro del EuroHeart Survey Programme.

Recomendaciones para las mediciones del desempeño

– Está muy recomendado el desarrollo de programas regionales y/o nacionales para medir de forma sistemática los indicadores de desempeño y proporcionar un sistema de retroalimentación a los hospitales individuales (I-C).

10. ABREVIATURAS

ACC: American College of Cardiology.
ACr: aclaramiento de creatinina.
ADP: difosfato de adenosina.
AHA: American Heart Association.
AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.
AVK: antagonista de la vitamina K.
BNP: péptido natriurético tipo B.
CARDS: Cardiology Audit and Registration Data Standards.
CCS: Canadian Cardiovascular Society.
CK: creatinasa.
CK-MB: fracción miocárdica de la creatinasa.
COX: ciclooxigenasa.
CPG: Comité para las Guías de Práctica Clínica.
cTnI: troponina cardiaca I.
cTnT: troponina cardiaca T.
DPG: difosfoglicérico.
EAC: enfermedad arterial coronaria.
ECG: electrocardiograma.

EDTA: ácido etilendiaminotriacético.
ESC: European Society of Cardiology.
Factor Xa: factor X activado.
GP IIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa.
HBPM: heparina de bajo peso molecular.
HDL: lipoproteína de alta densidad.
HNF: heparina no fraccionada.
hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
IC: intervalo de confianza.
ICP: intervención coronaria percutánea.
IDT: inhibidores directos de la trombina.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
IM: infarto de miocardio.
IMC: índice de masa corporal.
INR: razón normalizada internacional.
LDL: lipoproteína de baja densidad.
METS: equivalentes metabólicos.
MPO: mieloperoxidasa.
NIC: nefropatía inducida por contraste.
NNT: número necesario de pacientes que se debe tratar.
NT-proBNP: N-terminal del propéptido natriurético tipo B.
OR: *odds ratio*.
PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.
PF4: factor plaquetario 4.
RM: resonancia magnética.
RR: relación de riesgo.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
TC: tomografía computarizada.
TCA: tiempo de coagulación activado.
TEV: tromboembolia venosa.
TFG: tasa de filtración glomerular.
TIH: trombocitopenia inducida por heparina.
t-PA: activador del plasminógeno tisular.
TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.
TVP: trombosis venosa profunda.

11. ACRÓNIMOS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy).

ACUTE-2 (Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin).

ASPIRE (Arixtra Study in Percutaneous Coronary Interventions).

BARI (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation).

CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events).

CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment).

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study).

CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance).

CRUSADE (Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines).

CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events).

DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction).

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes).

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy).

ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events).

FRISC (Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease).

FRISC-2 (Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease II).

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).

GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries).

GUSTO-2 (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II).

GUSTO-4 (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries IV).

GUSTO-4-ACS (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes).

HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprol Trial).

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study).

ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome).

IMPACT-2 (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II).

INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment on Acute Coronary Syndrome Treatment).

IONA (Impact of Nicorandil in Angina).

ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen).

ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off).

ISAR-REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2).

MATE (Medicine vs. Angiography in Thrombolytic Exclusion).

MINAP (National Audit of Myocardial Infarction Project).

OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes pilot study).

OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5).

OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6).

PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management).

PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms).

PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial).

PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy).

RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis).

RITA-3 (Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3).

STEEPLE (The Safety and Efficacy of Enoxaparin In PCI Patients In International Randomized Evaluation).

SYNERGY (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors).

TACTICS-TIMI-18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy).

TARGET (Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcomes).

TENACITY (Tirofiban Novel Dosing vs. Abciximab with Evaluation of Clopidogrel and Inhibition of Thrombin Study).

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

TIMI-11A (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11A).

TIMI-11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11B).

TIMI-3B (Thrombolysis in Myocardial Ischaemia Phase III).

VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital).

AGRADECIMIENTOS

Estamos muy agradecidos a Fiona Ecarnot por su valiosa colaboración y asistencia editorial durante la preparación del manuscrito.

El texto CME «Guías para el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST» está acreditado por el European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) como 2 horas de créditos CME externos. Cada participante debe solicitar solamente las horas de crédito que se ha utilizado realmente en la actividad educativa. El EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), que es una institución de la European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento de las guías del EBAC/EACCME, todos los autores que han participado en este programa han declarado cualquier conflicto de intereses que pueda causar un sesgo en el artículo. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes para el programa sean declarados a los participantes antes de las actividades del CME.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310:452-4.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
- GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141:190-9.
- Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart*. 2004;90:1004-9.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
- Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177-89.
- Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J*. 2003;24:1189-94.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
- Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med*. 2002;9:1146-55.
- Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol*. 2003;91:224-7.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285:430-6.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1805-11.
- Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA*. 1986;255:2774-9.
- Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993—The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol*. 2000;16:589-95.
- Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J*. 2000;21:1440-9.
- Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1571-80.
- Van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978-1994. *Eur Heart J*. 1998;19:429-34.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-13.
- Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart*. 1998;80:40-4.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26:18-26.
- Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J*. 2002;143:205-16.
- Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation*. 2001;103:3062-8.
- Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. En: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, editores. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p. 333-66.

27. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83:361-6.
28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-72.
29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
30. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91:281-91.
31. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699-708.
32. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986;73:418-27.
33. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:287-91.
34. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med*. 1986;315:983-9.
35. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*. 1997;349:769-71.
36. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47.
37. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
38. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
39. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation*. 2004;110:1926-32.
40. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-906.
41. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477-84.
42. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation*. 1995;92:2058-65.
43. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863-72.
44. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol*. 2006;101:373-82.
45. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-3.
46. Van Domburg RT, Van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1534-9.
47. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248-53.
48. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012-7.
49. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126:461-9.
50. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80:410-4.
51. Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bosuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1286-92.
52. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102:118-22.
53. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram . 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97:437-42.
54. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:133-40.
55. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:905-15.
56. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicki IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol*. 1999;84:379-85.
57. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:64-71.
58. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med*. 1993;234:293-301.
59. De Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J*. 1989;117:657-65.
60. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med*. 1990;5:365-73.
61. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol*. 1989;64:1087-92.
62. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, et al. Recurrent ischaemia during continuous multi-lead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*. 2001;22:1997-2006.
63. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med*. 1986;314:1214-9.
64. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 h in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J*. 2000;21:1464-72.

65. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart*. 1996;75:222-8.
66. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol*. 1993;39:131-42.
67. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:574-81.
68. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Personal Communication*.
69. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342-9.
70. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
71. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
72. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:979-86.
73. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
74. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-9.
75. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*. *Lancet*. 1999;354:1757-62.
76. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997;337:1648-53.
77. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:2941-5.
78. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:2047-52.
79. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.
80. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
81. De Winter RJ, Koch KT, Van Straalen JP, Heyde G, Bax M, Schotborgh CE, et al. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med*. 2003;115:85-90.
82. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.
83. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:437-45.
84. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:3206-12.
85. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, et al. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*. 2006;95:270-80.
86. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1081-7.
87. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80.
88. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147:623-9.
89. Weber JA, Van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37:695-700.
90. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
91. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
92. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775-83.
93. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:29-34.
94. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.
95. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110:2342-8.
96. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.
97. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003;349:1595-604.
98. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Van den Brand MJ, Borsma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-111.

99. Varo N, De Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1049-52.
100. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA*. 1995;273:1279-82.
101. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTO-III Investigators. *Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries*. *Am J Cardiol*. 1999;84:1281-6.
102. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999;45:1104-21.
103. Sylven C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J*. 1998;135:677-83.
104. Muller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, et al. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem*. 1999;45:1002-8.
105. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146-62.
106. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol*. 1992;15:417-23.
107. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol*. 1993;39:71-8.
108. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1053-7.
109. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:531-7.
110. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2693-700.
111. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1987;316:977-84.
112. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, et al. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol*. 2005;95:457-61.
113. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24:623-9.
114. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-8.
115. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1247-56.
116. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ*. 2000;320:1502-4.
117. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, De Werf FV, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
118. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
119. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-72.
120. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
121. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart*. 2005;91:1047-52.
122. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a noninvasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*. 2006;368:998-1004.
123. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101:2557-67.
124. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1:1225-8.
125. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:18A-25A.
126. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988;260:2259-63.
127. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J*. 1985;6:199-226.
128. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylsek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol*. 1983;51:694-8.
129. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med*. 1982;142:1806-9.
130. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med*. 1982;12:598-602.
131. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation*. 1983;67:276-82.
132. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41:5-9.
133. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:717-22.
134. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol

- therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-cross-over, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 1986;57:899-906.
135. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, et al. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1305-11.
 136. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol.* 1987;60:203-9.
 137. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ.* 1989;299:1187-92.
 138. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA.* 1995;274:620-5.
 139. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol.* 1991;67:1295-7.
 140. Boden WE, Van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet.* 2000;355:1751-6.
 141. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res.* 2006;53:440-5.
 142. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs.* 1999;58:143-57.
 143. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation.* 2006;113:2462-72.
 144. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1269-75.
 145. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:S513-48.
 146. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
 147. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
 148. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355:1936-42.
 149. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ.* 1996;313:652-9.
 150. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA.* 1996;276:811-5.
 151. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999;100:1593-601.
 152. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:447-52.
 153. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet.* 1999;354:701-7.
 154. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet.* 1996;347:561-8.
 155. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation.* 1997;96:61-8.
 156. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1474-82.
 157. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet.* 1996;347:561-8.
 158. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:313-8.
 159. FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischemic Syndromes) Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999;20:1553-62.
 160. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl N:N51-8.
 161. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:55-64.
 162. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized doubleblind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The antithrombotic combination using tirofiban and enoxaparin. *Am Heart J.* 2002;144:470-7.
 163. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation.* 2003;107:238-44.
 164. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.
 165. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004;292:89-96.
 166. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, et al. Effects of Fondaparinux, a factor Xa inhibitor, on mortality and reinfarction in patients with acute myocardial in-

- farction presenting with ST-segment elevation. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS)-6 Investigators. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
167. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
 168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294:3108-16.
 169. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, et al. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J*. 2003;146:628-34.
 170. James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Niemminen M, et al. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2002;23:1538-45.
 171. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J*. 2002;144:995-1002.
 172. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, et al. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2006;98:19-22.
 173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2183-90.
 174. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JJ, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*. 2005;111:1390-7.
 175. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, Peters RJ, Bassand JP, et al. Design and rationale of the MICHELANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2005;150:1107.
 176. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
 177. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002;359:294-302.
 178. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:429-38.
 179. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001;142:952-9.
 180. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.
 181. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.
 182. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
 183. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy*. 2006;26:461-8.
 184. Lubenow N, Greinacher A. Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:429-43.
 185. Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res*. 2003;110:73-82.
 186. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004;148:764-75.
 187. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
 188. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
 189. Brown D, Volkens P, Day S. An introductory note to the CHMP guidelines: choice of the non-inferiority margin and data monitoring committees. *Stat Med*. 2006;25:1623-7.
 190. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med*. 2006;25:1628-38.
 191. Andres AM, Tejedor IH. An approximate unconditional test of non-inferiority between two proportions. *Stat Med*. 2001;20:2206-8.
 192. Brown D, Volkens P, Day S. An introductory note to CHMP guidelines: choice of the non-inferiority margin and data monitoring committees. *Stat Med*. 2006;25:1623-7.
 193. Chow SC, Shao J. On non-inferiority margin and statistical tests in active control trials. *Stat Med*. 2006;25:1101-13.
 194. Hung HM, Wang SJ, O'Neill R. A regulatory perspective on choice of margin and statistical inference issue in non-inferiority trials. *Biometrical J*. 2005;47:28-36; discussion 99-107.
 195. Kang SH, Chen JJ. An approximate unconditional test of non-inferiority between two proportions. *Stat Med*. 2000;19:2089-100.
 196. Sidik K. Exact unconditional tests for testing non-inferiority in matched pairs design. *Stat Med*. 2003;22:265-78.
 197. Kaul S, Diamond GA. Making sense of noninferiority: a clinical and statistical perspective on its application to cardiovascular clinical trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49:284-99.
 198. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S204-33.
 199. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
 200. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27:519-26.

201. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:475-84.
202. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005;165:784-9.
203. Natarajan MK, Velianou JL, Turpie AG, Mehta SR, Raco D, Goodhart DM, et al. A randomized pilot study of dalteparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions. *Am Heart J.* 2006;151:175.
204. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:S576-99.
205. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1006-17.
206. Majure DT, Aberegg SK. Fondaparinux versus enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:2829; author reply 2830.
207. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, De Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation.* 1993;88:2045-8.
208. Cairns JA, Singer J, Gent M, Holder DA, Rogers D, Sackett DL, et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol.* 1989;5:239-46.
209. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
210. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329-39.
211. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2005;95:509-10.
212. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA.* 2004;292:3017-23.
213. Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to 'aspirin allergy' in cardiovascular patients. *Circulation.* 2004;110:e1-4.
214. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682-7.
215. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation.* 1990;82:17-26.
216. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation.* 2002;106:1622-6.
217. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17.
218. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoProGive Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1188-95.
219. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2411-20.
220. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8.
221. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehili J, Dotzer F, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2133-6.
222. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:931-8.
223. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciacio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2005;111:2099-106.
224. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005;112:2946-50.
225. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1742-50.
226. Szuk T, Gyongyosi M, Homorodi N, Kristof E, Kiraly C, Edes IF, et al. Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6 to 24 h before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J.* 2007;153:289-95.
227. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet.* 2000;355:337-45.
228. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation.* 2003;108:399-406.
229. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98.
230. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J.* 2002;23:1441-8.
231. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1999;100:2045-8.

232. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation*. 1998;98:2829-35.
233. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
234. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
235. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.
236. PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1498-505.
237. PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97.
238. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tchong JE, Kandzari DE, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2003;92:651-5.
239. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336:1689-96.
240. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet*. 1998;352:87-92.
241. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:149-56.
242. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2059-65.
243. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*. 1997;349:1429-35.
244. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:1888-94.
245. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet*. 2002;360:355-60.
246. IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet*. 1997;349:1422-8.
247. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356:2037-44.
248. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation*. 1997;96:1445-53.
249. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:14-9.
250. Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, Gibson CM, Van de Werf F, Armstrong P, et al. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatide in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome—study design and rationale. *Am Heart J*. 2005;149:994-1002.
251. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs. deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
252. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-104.
253. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2005;26:1169-79.
254. Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J*. 2002;143:725-32.
255. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1688-94.
256. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol*. 2000;12 Suppl E: E14-8.
257. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al, for the ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
258. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S234-64.
259. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1710-3.
260. Berglund U, Wallentin L. Persistent inhibition of platelet function during long-term treatment with 75 mg acetylsalicylic acid daily in men with unstable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1991;12:428-33.
261. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol*. 1995;11:221-7.
262. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*. 1994;25:2331-6.

263. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke*. 1993;24:345-50.
264. Helgason CM, Hoff JA, Kondos GT, Brace LD. Platelet aggregation in patients with atrial fibrillation taking aspirin or warfarin. *Stroke*. 1993;24:1458-61.
265. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*. 1997;78:1003-7.
266. Weksler BB, Kent JL, Rudolph D, Scherer PB, Levy DE. Effects of low dose aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke*. 1985;16:5-9.
267. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105:1650-5.
268. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. 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;342:145-53.
269. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:7634-9.
270. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*. 2000;102:1007-13.
271. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-17.
272. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2003;108:1191-5.
273. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-4.
274. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2906-13.
275. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
276. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zum C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27:2420-5.
277. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13.
278. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
279. Saw J, Steinhilber SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Lack of adverse clopidogrel-atrovastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo controlled clopidogrel trial. *Circulation*. 2003;108:921-4.
280. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J*. 2005;26:1063-9.
281. Van Hecken A, Depre M, Wynants K, Vanbilloen H, Verbruggen A, Arnout J, et al. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metab Drug Interact*. 1998;14:193-205.
282. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2361-7.
283. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-7.
284. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-2.
285. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic out-comes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1288-94.
286. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:947-53.
287. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
288. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
289. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:234-40.
290. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth*. 2006;97:580-2.
291. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813-8.
292. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-306.
293. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545-56.
294. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRAGmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999;354:708-15.
295. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004;110:2875-80.
296. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2004;90:847-52.
297. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, Van Mieghem C, Van Geuns RJ, et al. Global characteri-

- zation of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:1921-7.
298. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, Van Mieghem CA, Regar E, De Feyter PJ, et al. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radio frequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J*. 2006;151:1020-4.
 299. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
 300. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.
 301. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, De Valk V, O'Neill WW, et al. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J*. 2003;24:541-51.
 302. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation*. 2002;106:309-12.
 303. Srichai MB, Jaber WA, Prior DL, Marso SP, Houghtaling PL, Menon V, et al. Evaluating the benefits of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in heart failure at baseline in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147:84-90.
 304. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, et al. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J*. 2006;152:270-6.
 305. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, Van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, et al. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:596-602.
 306. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spackek R, et al. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.
 307. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J*. 2002;143:760-7.
 308. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1902-14.
 309. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1319-25.
 310. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2005;366:914-20.
 311. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1785-92.
 312. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:596-605.
 313. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD004815.
 314. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.
 315. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, De Winter RJ. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet*. 2007;369:827-35.
 316. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J*. 2004;25:1471-2.
 317. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1593-9.
 318. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon JL, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2007;93:177-82.
 319. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Brindis RG, et al. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:2027-34.
 320. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, et al. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ*. 2005;330:441.
 321. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2093-9.
 322. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159-68.
 323. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*. 2006;114:798-806.
 324. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*. 2006;119:1056-61.
 325. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007;356:984-7.
 326. Maisel WH. Unanswered questions—drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med*. 2007;356:981-4.
 327. Pieper KS, Tsiatis AA, Davidian M, Hasselblad V, Kleiman NS, Boersma E, et al. Differential treatment benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with percutaneous coronary intervention versus medical therapy for acute coronary syndromes: exploration of methods. *Circulation*. 2004;109:641-6.
 328. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van Der Goten P, et al. Does pre-treatment with

- aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on periprocedural myonecrosis. *Eur Heart J*. 2005;26:567-75.
329. Mauri L, Rogers C, Baim DS. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization. *Circulation*. 2006;113:2651-6.
 330. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1536-41.
 331. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology*. 2005;103:44-7.
 332. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, et al. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:512-9.
 333. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
 334. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
 335. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1581-3.
 336. Iestra JA, Kromhout D, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, Van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*. 2005;112:924-34.
 337. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
 338. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:761-75.
 339. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.
 340. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
 341. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
 342. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
 343. Scandinavian Simvastatin Survival Study Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
 344. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
 345. Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol*. 2002;57:295-302.
 346. SoRelle R. Cardiovascular news. FLORIDA. *Circulation*. 2000;102:E9050-1.
 347. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 h of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96:611-6.
 348. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:1446-52.
 349. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164:2162-8.
 350. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
 351. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 h of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004;148:e2.
 352. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
 353. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:1814-21.
 354. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
 355. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation*. 1986;74:1217-25.
 356. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet*. 1977;1:965-8.
 357. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1253-68.
 358. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-16.
 359. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:131-9; quiz 140-131, discussion 142-134.
 360. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.

361. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
362. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
363. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet*. 1999;354:9-12.
364. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-68.
365. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
366. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-8.
367. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:787-96.
368. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:937-9; author reply 937-9.
369. Fox K, Ferrari R, Yusuf S, Borer JS. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and 'preserved' left ventricular function? *Eur Heart J*. 2006;27:2154-7.
370. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360:752-60.
371. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
372. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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;341:709-17.
373. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
374. 20th Bethesda Conference. Insurability and employability of the patient with ischemic heart disease. 3-4 October 1988, Bethesda, Maryland. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1003-44.
375. Boudrez H, De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol*. 2000;55:341-9.
376. Turkulin K, Cerovec D, Baborski F. Predictive markers of occupational activity in 415 post myocardial infarction patients after one-year follow-up. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl L:103-8.
377. Rao SV, Eikelboom JW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1193-204.
378. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
379. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-23.
380. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as anti-thrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J*. 2005;149:217-26.
381. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
382. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2005;26:2285-93.
383. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
384. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:1200-6.
385. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:966-72.
386. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003;139:843-57.
387. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;295:293-8.
388. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth*. 2005;52:30-7.
389. Schroeder WS, Gandhi PJ. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5:310-7.
390. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345:1230-6.
391. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-9.
392. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002042.
393. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg*. 1997;174:143-8.
394. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
395. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med*. 2001;29:227-34.
396. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, et al. Comparison of two transfusion strategies after

- elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:307-14.
397. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med.* 1992;116:393-402.
398. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, Carraway MS, Stone AE, Stolp BW, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med.* 2002;8:711-7.
399. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 1999;116:1233-9.
400. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001;344:1286-92.
401. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest.* 2002;122:37-42.
402. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med.* 2002;136:210-5.
403. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, Kieffer Y, Anguenot T, Bernard Y, et al. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 1995;50:20-5.
404. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparindependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood.* 2005;105:139-44.
405. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J.* 2000;140:206-11.
406. Moliterno DJ, Topol EJ. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J.* 2000;140:722-6.
407. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol.* 1999;61:205-8.
408. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, et al. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation.* 2004;109:2203-6.
409. Bennett SK, Redberg RF. Acute coronary syndromes in women: is treatment different? Should it be? *Curr Cardiol Rep.* 2004;6:243-52.
410. Klein L, Gheorghiane M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: clinical trials update. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 5A:S47-63.
411. Patel MR, Roe MT. Pharmacological treatment of elderly patients with acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Drugs Aging.* 2002;19:633-46.
412. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108:2154-69.
413. Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep.* 2004;52:1-47.
414. Behar S, Battler A, Porath A, Leor J, Grossman E, Hasin Y, et al. A prospective national survey of management and clinical outcome of acute myocardial infarction in Israel, 2000. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:249-54.
415. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Vogel C, et al. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol.* 2004;93:1543-6.
416. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286:708-13.
417. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Harrington RA, et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2005;149:474-81.
418. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Foody JM, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1479-87.
419. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis.* 2001;12:199-206.
420. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186-95.
421. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003;91:1466-9.
422. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:729-35.
423. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226-32.
424. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:832-7.
425. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:832-7.
426. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:663-70.
427. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:381-6.
428. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation.* 2001;103:2891-6.

429. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1101-6.
430. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol*. 2004;93:830-5.
431. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet*. 2002;360:743-51.
432. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet*. 2000;356:9-16.
433. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:3124-9.
434. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:245-50.
435. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J*. 2000;21:1750-8.
436. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2004;164:1457-63.
437. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
438. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005;22:1542-50.
439. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
440. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
441. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
442. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
443. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997;96:1761-9.
444. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, et al. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1440-9.
445. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1555-66.
446. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, Von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110:3627-35.
447. Breeman A, Bertrand ME, Ottervanger JP, Hoeks S, Lenzen M, Sechtem U, et al. Diabetes does not influence treatment decisions regarding revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006;29:2003-11.
448. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
449. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension*. 2006;48:751-5.
450. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
451. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112:969-75.
452. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1343-53.
453. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1344-6.
454. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 2005;293:1737-45.
455. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
456. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285-95.
457. Gruberg L, Beyar R, Bassand JP, Seabra-Gomes R, Fioretti P, Gottwik MG, et al. Group oBotSS. Renal insufficiency in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the SHAKESPEARE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;99:Suppl:31A.

458. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004;110:1890-5.
459. Hemmelgarn BR, Southern DA, Humphries KH, Culleton BF, Knudtson ML, Ghali WA. Refined characterization of the association between kidney function and mortality in patients undergoing cardiac catheterization. *Eur Heart J*. 2006;27:1191-7.
460. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003;89:1003-8.
461. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*. 2004;110:3667-73.
462. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, et al. Correlates of bleeding events among moderate-to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatid: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2374-9.
463. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1763-71.
464. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006;354:2773-82.
465. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA*. 2006;295:2765-79.
466. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393-9.
467. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329-36.
468. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331:1416-20.
469. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA*. 2006;296:1377-84.
470. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1146-54.
471. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246-9.
472. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA*. 2003;290:353-9.
473. Gruberg L, Mehran R, Waksman R, Dangas G, Fuchs S, Wu H, et al. Creatine kinase-MB fraction elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol*. 2001;87:1356-60.
474. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:68-75.
475. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107:226-9.
476. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223-5.
477. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Replace Ther*. 1997;4:234-48.
478. Hannisdal E, Kildahl-Andersen O, Grottum KA, Lamvik J. Prognostic factors in multiple myeloma in a population-based trial. *Eur J Haematol*. 1990;45:198-202.
479. Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion*. 1998;38:924-31.
480. Jurkovic CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2919-25.
481. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993;21:860-6.
482. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;144:636-41.
483. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:547-53.
484. World Health Organization. Nutritional anaemias: report of a WHO Scientific Group. Report No.: Technical Report Series No. 405. Geneva: World Health Organization; 1968.
485. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2214-20.
486. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:541-6.
487. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:1379-83.
488. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348:1055-60.
489. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, Kosiborod M, Jones P, Thompson R, et al. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:496-9.
490. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
491. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88.
492. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med*. 1980;302:1269-73.
493. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1978;88:155-61.
494. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz*. 2005;30:3-7.
495. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk

- stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med.* 2006;166:1391-5.
496. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004;141:858-65.
 497. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J.* 2006;27:1523-9.
 498. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J.* 2005;26:1676-82.
 499. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-81.
 500. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J.* 2006;27:1706-11.
 501. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.
 502. Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KA, et al. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2003;146:999-1006.
 503. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1414-24.
 504. Granger CB, Steg PG, Peterson E, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Kline-Rogers E, et al. Medication performance measures and mortality following acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2005;118:858-65.
 505. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109:745-9.
 506. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24:838-44.
 507. Roe MT, Peterson ED, Pollack CV Jr, Newby LK, Li Y, Christenson RH, et al. Influence of timing of troponin elevation on clinical outcomes and use of evidence-based therapies for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med.* 2005;45:355-62.
 508. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Hospital therapy traditions influence long-term survival in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005;149:82-90.
 509. Ellerbeck EF, Kresowik TF, Hemann RA, Mason P, Wiblin RT, Marciniak TA. Impact of quality improvement activities on care for acute myocardial infarction. *Int J Qual Health Care.* 2000;12:305-10.
 510. Flynn MR, Barrett C, Cosio FG, Gitt AK, Wallentin L, Kearney P, et al. The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), European data standards for clinical cardiology practice. *Eur Heart J.* 2005;26:308-13.
 511. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, Liljestrand J, Peto R. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med.* 2004;164:203-9.
 512. Mehta RH, Das S, Tsai TT, Nolan E, Kearly G, Eagle KA. Quality improvement initiative and its impact on the management of patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2000;160:3057-62.
 513. Mehta RH, Montoye CK, Faul J, Nagle DJ, Kure J, Raj E, et al. Enhancing quality of care for acute myocardial infarction: shifting the focus of improvement from key indicators to process of care and tool use: the American College of Cardiology Acute Myocardial Infarction Guidelines Applied in Practice Project in Michigan: Flint and Saginaw Expansion. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2166-73.
 514. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA.* 2002;287:1269-76.