

REPÚBLICA DE COLOMBIA



JUZGADO CUARTO ADMINISTRATIVO
CIRCUITO DE MANIZALES

TRASLADOS ESPECIALES
ART. 110 CGP

Manizales, 20 de agosto de 2021

Por el término de **TRES (3) DÍAS**, se corre traslado de las documentales aportadas en los siguientes procesos. El término en mención comienza a correr el día **23 de agosto de 2021** desde las siete y treinta de la mañana (7:30 a.m) y se desfija el día **25 de agosto de 2021** a las cinco y treinta de la tarde (5:30 p.m).

RADICADO	TIPO DE PROCESO	DEMANDANTE	DEMANDADO	TRASLADO
1700133330042017-0049000	RECURSO DE INSISTENCIA	SIEBEL DE JESUS - ALARCON OCAMPO	CLINICA ROQUE ARMANDO LOPEZ ALVAREZ	DICTAMEN PERICIAL- CARDIOLOGO UNICDS
1700133330042018-0023500	NULIDAD RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO	SULMA INES - SUAREZ CORRALES	MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL	PRUEBA DE OFICIO- DEPARTAMENTO DE CALDAS
1700133330042019-0032700	POPULAR	ENRIQUE ARBELAEZ MUTIS	MUNICIPIO DE MANIZALES	PRUEBA DE OFICIO - SECRETARIA DE EDUCACION

MARIA ALEXANDRA AGUDELO GÓMEZ
SECRETARIA

Manizales, 17 de Agosto de 2021.

Sr/a. JUEZ.

JUZGADO CUARTO ADMINISTRATIVO DEL CIRCUITO DE MANIZALES.

ASUNTO: RESPUESTA PERITAZGO PROCESO RADICADO 2017-00490

CORDIAL SALUDO,

RECIBIDA LA HISTORIA CLINICA EN PDF DE 16 FOLIOS DE LA ATENCIÓN DE URGENCIAS REALIZADA EN ASSBASALUD ESE EL DÍA 04 DE NOVIEMBRE DE 2015, AL SEÑOR RODRIGO DE JESÚS ALARCÓN OCAMPO, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA N° 10.219.108, PROCEDO A DAR RESPUESTA AL CUESTIONARIO ANEXO EN EL OFICIO 0206 EMITIDO POR USTEDES EL 05/JULIO/2021:

1. CUÁLES SON LOS PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS PARA CONFIRMAR UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

RESPUESTA: EN PRIMER LUGAR, DEBE ACLARARSE QUE EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, ES LA MUERTE DEL MÚSCULO CARDÍACO DEBIDO A UNA OBSTRUCCIÓN DE LAS ARTERIAS QUE LE LLEVAN LA NUTRICIÓN AL CORAZÓN, SU DIAGNÓSTICO SE BASA EN LA BÚSQUEDA ORDENADA Y ANALÍTICA DE 4 CRITERIOS, QUE INCLUYEN:

- PRIMER CRITERIO: EL DOLOR PRECORDIAL (DOLOR EN EL PECHO), QUE LOS MÉDICOS DENOMINAMOS COMO "ANGINA DE PECHO", SUELE INICIAR EN REPOSO, MÍNIMO ESFUERZO O AUMENTA UN DOLOR PREVIO DE ESFUERZO, DURA MAS DE 20 MINUTOS, SUELE SER DE TIPO "OPRESIVO", EN OTRAS OCASIONES LO DESCRIBEN COMO "ARDOR" O "PESANTEZ" EN EL CENTRO DEL PECHO, ESTE DOLOR PUEDE PROPAGARSE A OTRAS UBICACIONES COMO EL CUELLO, LA MANDÍBULA, LA ESPALDA, HOMBROS O EPIGASTRIO (ESTÓMAGO), TIENE UNA INTENSIDAD VARIABLE O PUEDE SER INTERMITENTE Y PUEDE VERSE ASOCIADO A SÍNTOMAS COMO SUDORACIÓN, NÁUSEAS, VÓMITO, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL, DISNEA O SÍNCOPE) Y EN ALGUNAS OCASIONES PODRÍA SER ASINTOMÁTICO.

- SEGUNDO CRITERIO: ELECTROCARDIOGRÁFICO: LA OBSTRUCCIÓN DE UNA ARTERIA CORONARIA (LAS ARTERIAS QUE IRRIGAN EL CORAZÓN), PUEDE O NO CAUSAR ALTERACIONES EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO, SI LAS PRESENTA, SUELE PRODUCIR CAMBIOS A NIVEL DE LAS ONDAS DEL TRAZO DEL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG), UNO DE ELLOS SUELE SER LA INVERSIÓN DE LA ONDA T; ONDAS T PLANAS, NORMALIZACIÓN DE

ONDAS T INVERTIDAS; CAMBIOS A NIVEL DEL SEGMENTO ST, CON ELEVACIÓN O INFRANIVEL DEL MISMO Y EN OCASIONES PUEDE CAUSAR BLOQUEO DEL SISTEMA ELÉCTRICO DEL CORAZÓN (BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA DEL HAZ DE HIS O BLOQUEOS AURICULOVENTRICULARES) Y EN FORMA MENOS FRECUENTE CAUSAR ARRITMIAS POTENCIALMENTE LETALES COMO LA TAQUICARDIA VENTRICULAR Y LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR (MUERTE SÚBITA).

- TERCER CRITERIO: ELEVACIÓN DE BIOMARCADORES, CUANDO SE OBSTRUYE UNA ARTERIA DEL CORAZÓN, SE LIBERAN A LA SANGRE UNAS SUSTANCIAS QUÍMICAS ESPECÍFICAS CONOCIDAS COMO BIOMARCADORES, ESTAS SON LA CREATIN FOSFOQUINASA TOTAL (CPK-TOTAL), LA CREATIN FOSFOQUINASA FRACCIÓN MB (CPK-MB) Y LA TROPONINA T ó I (LAS PREFERIDAS), ESTAS SUSTANCIAS SE ELEVAN LUEGO DE 3 A 4 HORAS DESPUÉS DEL INICIO DE LA OBSTRUCCIÓN DE LA ARTERIA CORONARIA CAUSANTE DEL INFARTO, LLEGAN A SU PUNTO MÁXIMO DE ELEVACIÓN ENTRE LAS 12 Y 24 HORAS Y COMIENZAN A DESCENDER HASTA DESAPARECER A LAS POCAS HORAS O DÍAS (SEGÚN EL BIOMARCADOR). LA ELEVACIÓN DEBE SER POR ARRIBA DEL VALOR DE REFERENCIA DEL LABORATORIO UTILIZADO EN FORMA DE CURVA (ASCENSO Y DESCENSO).

- CUARTO CRITERIO: IMAGENOLÓGICO, ES DECIR TENER LA CONFIRMACIÓN POR UN MEDIO DE IMÁGENES COMO LA ECOCARDIOGRAFÍA (LA MÁS FÁCIL Y ACCESIBLE EN NUESTRO MEDIO), LA MEDICINA NUCLEAR, LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y EL CATETERISMO CARDÍACO. ES DE ACLARAR QUE ESTE ES EL CRITERIO SINE QUA NON QUE PERMITE CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE INFARTO DE MIOCARDIO.

2. EXPLIQUE LA PATOLOGÍA INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

RESPUESTA: EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, ES DECIR, EL DOLOR TORÁCICO ANGINOSO DESCRITO EN LA RESPUESTA ANTERIOR COMO EL PRIMER CRITERIO, UNA VEZ INGresa AL SERVICIO DE URGENCIAS, SE LE REALIZA UN ELECTROCARDIOGRAMA (ECG), CRITERIO DOS, ESTE PODRÁ O NO MOSTRAR CAMBIOS A NIVEL DEL SEGMENTO ST, ESTO PERMITE CLASIFICAR EL INFARTO EN DOS TIPOS: CON ELEVACIÓN O SIN ELEVACIÓN DEL ST, ESTO ES DE GRAN IMPORTANCIA PARA DEFINIR EL MANEJO DE URGENCIAS (INICIO DE TERAPIA Y LA PRIORIDAD O NO DE SER LLEVADO A CATETERISMO CARDÍACO), ASÍ MISMO PERMITE ESTRATIFICAR EL PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO Y DEFINE SI SE APLICA O NO TERAPIA FIBRINOLÍTICA (MEDICAMENTO QUE PERMITE ROMPER LOS COÁGULOS FORMADOS AL INTERIOR DE LA ARTERIA CORONARIA); EN EL CASO EN PARTICULAR DEL INFARTO SIN ELEVACIÓN

DEL SEGMENTO ST, SE CARACTERIZA POR TENER MENOR MORTALIDAD A CORTO PLAZO, SUELEN TENER MENOR MASA MIOCÁRDICA EN RIESGO, SUELEN TENER MAS ARTERIAS COMPROMETIDAS AL REALIZAR EL ESTUDIO DE CATETERISMO Y NO SE BENEFICIAN DE UTILIZAR LA TERAPIA TROMBOLÍTICA EN LA FASE AGUDA.

3. ACORDE CON LA HISTORIA CLÍNICA DEL SEÑOR RODRIGO DE JESÚS ALARCÓN OCAMPO, MANIFIESTE SI EL MANEJO Y SEGUIMIENTO DEL MISMO DURANTE SU ESTANCIA EN OBSERVACIÓN DE LA UNIDAD DE URGENCIAS CENTRO, UNIDAD DE ASSBASALUD ESE, ESTUVO ACORDE CON LA GUÍA DE MANEJO ESTABLECIDA PARA LA PATOLOGÍA QUE PADECÍA EL PACIENTE.

RESPUESTA: PARA DEFINIR SI LAS MEDIDAS TOMADAS POR EL EQUIPO MÉDICO, ADMINISTRATIVO Y DE ENFERMERÍA, ESTUVIERON ACORDE A LAS RECOMENDACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES DE LA ÉPOCA, PROCEDÍ A REVISAR EN DETALLE LOS TIEMPOS DE ATENCIÓN REGISTRADOS EN LA HISTORIA CLÍNICA Y SE ENCUENTRA LO SIGUIENTE:

- EL SR. ALARCÓN INGRESÓ AL SERVICIO DE URGENCIAS DE ASSBASALUD UNIDAD DE URGENCIAS-CENTRO, EL DIA MIÉRCOLES 04 DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2015 A LAS 11:39 HORAS, REGISTRADO POR LA AUXILIAR DE FACTURACIÓN DANIELA OSPINA BERMUDEZ (PÁGINA 1 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- FUE EVALUADO EN EL TRIAGE A LAS 11:40 HORAS POR LA ENFERMERA YULY ALEJANDRA SANCHEZ HERRERA QUIEN LO CLASIFICA COMO TRIAGE III, LA NOTA INDICA CON ALGUNOS ERRORES DE ESCRITURA "PACIENTE QUE EFEIRE PRESNETAR DOLOR EN EL PECHO, Y DEBILIDAD GENERAL", Y SIGNOS VITALES ESTABLES (PRESIÓN ARTERIAL, FRECUENCIA CARDIACA, FRECUENCIA RESPIRATORIA, TEMPERATURA Y ESTADO NEUROLÓGICO NORMALES) (PÁGINA 1 DE LA HISTORIA CLÍNICA) Y SE PASÓ A VALORACIÓN Y MANEJO POR URGENCIAS.

- ES EVALUADO POR EL MÉDICO DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ A LAS 11:56 HORAS, QUIEN REPORTA TOMA DE ELECTROCARDIOGRAMA Y HACE UNA "IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA DE IAM NEST DE SEPTAL", ENTRE LAS 12:05 Y LAS 12:08 HORAS, EL SISTEMA REPORTA LA FORMULACIÓN DE LOS FÁRMACOS ACIDO ACETIL SALICÍLICO DE 100 mg (3 TABLETAS) EN DÓSIS ÚNICA; METOPROLOL 50 mg VIA ORAL CADA 12 HORAS; MORFINA 4 cc DE LA DILUCIÓN 10 mg/10 ml CADA 8 HORAS; HEPARINA SÓDICA 5000 UNIDADES SUBCUTÁNEAS CADA 12 HORAS; LA PRIMERA DÓSIS INTRAVENOSA, ATORVASTATINA 40 mg VIA ORAL CADA 24 HORAS Y DINITRATO DE ISOSORBIDE 5 mg VÍA ORAL EN ÚNICA DÓSIS (PÁGINA 6 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 12:11 HORAS EL SISTEMA REGISTRA LAS ÓRDENES MÉDICAS DE PRUEBAS DE LABORATORIO DEL MÉDICO DIEGO FERNANDO BRAND RUÍZ QUE INCLUYERON: CREATIN QUINASA TOTAL CK-CPK, CREATIN QUINASA [FRACCION MB], CREATININA EN SUERO, NITRÓGENO UREICO (BUN), TROPONINA T CUANTITATIVA, UREA Y HEMOGRAMA IV (PÁGINAS 6 Y 7 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 12:12 HORAS EL DR. BRAND REGISTRA LA ORDEN DE OXÍGENO POR CÁNULA NASAL 1 LITRO POR MINUTO, SIGNOS VITALES DE RUTINA Y ECG DE CONTROL EN 4 HORAS (FOLIO 7 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 12:13 HORAS SE REGISTRA LA SOLICITUD DE UNA RADIOGRAFÍA DE TORAX.

- A LAS 12:44 HORAS SE REGISTRA EL INGRESO DEL PACIENTE A LA SALA DE OBSERVACIÓN POR LA ENFERMERA PROFESIONAL JINNA JULIETH BURBANO VIRAMA, SE REGISTRAN LOS SIGNOS VITALES DE INGRESO, SE REPORTA EL ESTADO DE CONCIENCIA NORMAL, AUSENCIA DE DIFICULTAD RESPIRATORIA, SE COLOCAN LAS MANILLAS DE IDENTIFICACIÓN Y SE REPORTA LA AUSENCIA DE ALERGIAS CONOCIDAS Y SE DEJA EN CAMA CON BARANDAS ELEVADAS (FOLIO 3 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- ENTRE LAS 12:58 Y 13:00 HORAS, LA AUXILIAR DE ENFERMERÍA MARIA EUGENIA OSORIO MORALES, REGISTRA LA ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS ORDENADOS PREVIAMENTE (PÁGINAS 6 Y 7 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 16:55 HORAS SE REGISTRA LA TOMA DE ELECTROCARDIOGRAMA Y TROPONINA DE CONTROL POR LA AUXILIAR DE ENFERMERÍA JACINTA RESTREPO TRUJILLO (FOLIO 3 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 17:00 HORAS, LA MÉDICA MARISOL PATIÑO JIMÉNEZ, REGISTRA UNA NOTA DE EVOLUCIÓN QUE INDICA QUE EL PACIENTE PERSISTE CON DOLOR PRECORDIAL, SOSPECHA DE IAM SIN ELEVACION DEL ST ESTABLE CLINICAMENTE Y PARACLÍNICOS DE INGRESO NORMALES, SE CONTINÚA EN TRATAMIENTO Y SE ESPERA LA TROPONINA DE CONTROL (FOLIO 3 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 18:34 HORAS, LA AUXILIAR DE ENFERMERIA JACINTA RESTREPO TRUJILLO, REALIZA UNA NOTA DE ENTREGA, DONDE REPORTA QUE EL PACIENTE CONTINUA EN EL SERVICIO DE OBSERVACIÓN EN CAMILLA CON BARANDAS Y CON ACOMPAÑAMIENTO PERMANENTE, SIN DIFICULTAD RESPIRATORIA Y DISMINUCIÓN DEL DOLOR PRECORDIAL, NO ACEPTA DIETA POR NÁUSEAS, REPORTA ADECUADO ESTADO DEL ACCESO

VENOSO Y QUEDA PENDIENTE DE TOMA DE RAYOS X DE TÓRAX (FOLIO 3 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 18:43 HORAS, LA MÉDICA MARISOL PATIÑO JIMÉNEZ, REGISTRA UNA NOTA DE EVOLUCIÓN DONDE REPORTA LA TROPONINA DE CONTROL EN 1.750, SE CONSIDERA IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST Y LLENA REMISIÓN PARA MANEJO ESPECIALIZADO, REPORTA HABERSE COMUNICADO A LA UCI CHINCHINA Y ES ACEPTADO POR LA DRA. LORENA ROJAS (INTENSIVISTA DE TURNO) Y QUEDA PENDIENTE QUE HAYA AMBULANCIA PARA EL TRASLADO (FOLIOS 3 Y 4 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- A LAS 19:29 HORAS SE REGISTRA EL TRASLADO AL HOSPITAL DE CHINCHINÁ AL SERVICIO DE CUIDADOS INTERMEDIOS, SALE EN AMBULANCIA CON LIQUIDOS ENDOVENOSOS (SOLUCIÓN SALINA), OXÍGENO POR CÁNULA NASAL A 3 LITROS, EN COMPAÑÍA DEL HIJO, AUXILIAR DE TRASLADO Y CONDUCTOR (FOLIO 4 DE LA HISTORIA CLÍNICA).

- FINALMENTE A LAS 21:31 HORAS, EL TÉCNICO EN ATENCIÓN PREHOSPITALARIA, EDWIN ALBERTO HENAO SAENZ, REGISTRA EL TRASLADO DEL PACIENTE A CHINCHINÁ Y QUE FUE ENTREGADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO/INTERMEDIO SIN NOVEDADES EN CONDICIONES CLÍNICAS ESTABLES.

BASADO EN LA SECUENCIA DE ATENCIÓN, TIEMPOS REGISTRADOS Y SIGUIENDO LA GUÍA DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA VIGENTE PARA EL AÑO 2015 SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS EN PACIENTES SIN ELEVACIÓN PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST (Rev Esp Cardiol. 2015;68(12):1125.e1-e64 DISPONIBLE EN <https://www.revespcardiol.org/>) Y LAS GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO 2ª EDICIÓN GUÍA COMPLETA GPC-2013-17, PUEDO CONCLUIR QUE:

1. EL TIEMPO DE ATENCIÓN ENTRE EL REGISTRO DEL INGRESO AL SERVICIO Y PASO AL TRIAGE FUE DE 1 MINUTO, LO CUAL INDICA QUE NO HUBO RETRASO EN LA ATENCIÓN ADMINISTRATIVA.
2. EL TIEMPO ENTRE EL TRIAGE, TOMA DE ELECTROCARDIOGRAMA, LA ATENCIÓN MÉDICA Y LA INTERPRETACIÓN DEL MISMO, FUÉ DE 16 MINUTOS, CON UNA RECOMENDACIÓN DE SER EN LOS PRIMEROS 10 MINUTOS, PUEDE CONSIDERARSE ADECUADO DADO LA ESTABILIDAD CLÍNICA DEL PACIENTE Y SIGNOS VITALES NORMALES.
3. SE REGISTRARON LAS ÓRDENES MÉDICAS EN LOS PRIMEROS 15 MINUTOS DESDE EL INICIO DE LA ATENCIÓN.
4. SE INICIARON LAS MEDIDAS GENERALES DE APOYO CON USO DE OXÍGENO Y PASO AL ÁREA DE OBSERVACIÓN.

5. SE CANALIZÓ UN ACCESO VENOSO PERIFÉRICO Y SE REALIZÓ TOMA DE LABORATORIOS INMEDIATAMENTE INGRESÓ.
6. SE INICIO TERAPIA CON NITRATOS ORAL Y MORFINA INTRAVENOSA, ESTOS FÁRMACOS, AUNQUE NO IMPACTAN LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR, SON RECOMENDADOS PARA EL CONTROL DEL DOLOR, DISMINUIR LA ANSIEDAD Y DISMINUIR EL CONSUMO DE OXÍGENO MIOCÁRDICO MIENTRAS SE REALIZA EL MANEJO DEFINITIVO.
7. SE INICIÓ TERAPIA CON BETA BLOQUEADOR TIPO METOPROLOL ORAL, EL CUAL BAJA EL CONSUMO DE OXÍGENO AL DISMINUIR LA FRECUENCIA CARDÍACA, DISMINUYE EL RIESGO DE ARRITMIAS VENTRICULARES Y REDUCE LA MORTALIDAD.
8. SE INICIÓ ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA CON ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN DÓISIS DE CARGA DE 300 mg, LO CUAL HA DEMOSTRADO DISMINUCIÓN EN LA MORTALIDAD.
9. NO SE INICIÓ CLOPIDOGREL, FÁRMACO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO, EL CUAL SE RECOMIENDA ASOCIARLO AL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO SI NO HAY CONTRAINDICACIÓN POR RIESGO DE SANGRADO POR SU EFECTO EN LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR, ES DE ACLARAR QUE SI EL CATETERISMO CARDÍACO QUE ESTABA INDICADO REALIZAR EN LAS SIGUIENTES HORAS, REPORTA QUE EL PACIENTE REQUIERE MANEJO QUIRÚRGICO, ESTE DEBE SER RETIRADO 5 DÍAS PREVIO A LA INTERVENCIÓN.
10. SE INICIÓ HEPARINA NO FRACCIONADA EN DÓISIS IV DE 5000 U, LO CUAL ESTA CLARAMENTE DEMOSTRADO IMPACTA A FAVOR EN LA MORTALIDAD, LAS DÓISIS DE MANTENIMIENTO DEBÍO SER VÍA INTRAVENOSA CONTINUA A DÓISIS DE 12 A 15 UNIDADES POR KILO DE PESO POR HORA (U/Kg/h) Y NO SUBCUTÁNEA COMO SE ORDENÓ.
11. SE INICIÓ TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA, PARA DISMINUCIÓN DEL COLESTEROL EN SANGRE (HIPOLIPEMIANTE), EL CUAL HA DEMOSTRADO IMPACTO EN EL RIESGO DE REINFARTO Y MORTALIDAD A 30 DÍAS.
12. SE REALIZÓ CONTROL DE ELECTROCARDIOGRAMA Y DE ENZIMAS CARDÍACAS QUE PERMITIÓ LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE INFARTO SIN ELEVACIÓN DEL ST EN EL LAPSO ORDENADO DE 4 HORAS.
13. SE INICIO EL TRÁMITE DE REMISIÓN Y ESTA SE LLEVÓ A CABO RÁPIDAMENTE, UNA VEZ FUE CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL ST A UN NIVEL DE ATENCIÓN SUPERIOR (UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS) QUE POR HABILITACIÓN CUENTA CON MARCAPASO CARDIACO Y

VENTILACIÓN MECÁNICA EN CASO DE SER NECESARIO; SIN EMBARGO, LO IDEAL HUBIESE SIDO QUE LA REMISIÓN SE REALIZARA DIRECTAMENTE A UN CENTRO CARDIOVASCULAR DE TERCER NIVEL QUE CONTARA CON EL SERVICIO DE HEMODINAMIA Y SE REALIZARA UN ESTUDIO INVASIVO DE CATETERISMO CARDÍACO DIAGNÓSTICO, QUE PERMITE DEFINIR EL MANEJO FINAL DEL PACIENTE.

EN CONCLUSIÓN, CONSIDERO QUE EL MANEJO Y SEGUIMIENTO REALIZADO AL SR. ALARCÓN DURANTE SU ESTANCIA EN OBSERVACIÓN DE LA UNIDAD DE URGENCIAS CENTRO, UNIDAD DE ASSBASALUD ESE, ESTUVO ACORDE CON LA GUÍAS DE MANEJO ESTABLECIDA PARA LA ÉPOCA.

4. CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES TEMPRANAS O TARDÍAS QUE SE PUEDEN PRESENTAR EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE POST INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

RESPUESTA: LAS COMPLICACIONES DEL INFARTO SE DIVIDEN EN 2 TIPOS

- ELÉCTRICAS: CARACTERIZADAS POR PRESENTAR ARRITMIAS, ES DECIR ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN ELÉCTRICA DEL CORAZÓN, QUE PUEDEN SER DIVIDIDAS EN SUPRAVENTRICULARES, VENTRICULARES, Y BLOQUEOS. SEGÚN EL SITIO DE FORMACIÓN EN EL CORAZÓN, LAS CUALES PUEDEN LLEVAR A DETENER EL CORAZÓN Y CAUSAR LA MUERTE SI NO SON DETECTADAS O CORREGIDAS A TIEMPO.

- MECÁNICAS: SON LAS COMPLICACIÓN DEL INFARTO DEBIDA A LA MUERTE DEL TEJIDO CARDÍACO QUE PUEDE CAUSAR

A. CHOQUE CARDIOGÉNICO: ES LA PERDIDA DE LA CAPACIDAD CONTRÁCTIL O DE BOMBA, ESTO PRODUCE UNA CAÍDA EN LA PRESIÓN ARTERIAL (HIPOTENSIÓN), QUE PUDE LLEGAR A REQUERIR MEDICAMENTOS QUE AUMENTEN LA PRESIÓN (VASOPRESORES O VASOACTIVOS), APOYO MECÁNICO (BALÓN DE CONTRAPULSACIÓN INTRA-AÓRTICO) Y QUE FINALMENTE LLEVA A LA MUERTE SINO ES POSIBLE RECUPERAR LA FUERZA DEL MÚSCULO CARDÍACO.

B. RUPTURA DE PARED LIBRE: ES LA PERFORACIÓN DE LA PARED DEL CORAZÓN.

C. RUPTURA DEL SEPTUM VENTRICULAR: ES LA PERFORACIÓN DE LA PARED QUE DIVIDE EL LADO DERECHO Y EL LADO IZQUIERDO DEL CORAZÓN, PERMITIENDO EL PASO ANORMAL DE SANGRE DEL LADO IZQUIERDO AL DERECHO, LO CUAL A SU VEZ CAUSA FALLA CARDIACA Y MUERTE SI NO ES CORREGIDA.

D. DISFUNCIÓN Y/O RUPTURA DEL MÚSCULO PAPILAR: ES LA ALTERACIÓN EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA PARTE MUSCULAR DE LA VÁLVULA MITRAL, SU MAL FUNCIONAMIENTO CAUSA QUE LA SANGRE DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO SE DEVUELVA A LA AURÍCULA IZQUIERDA Y A SU VEZ AL PULMÓN GENERANDO EDEMA PULMONAR, FALLA CARDÍACA Y MUERTE.

E. PERICARDITIS TEMPRANA, PERICARDITIS TARDÍA Y DERRAME PERICÁRDICO: SON DEBIDAS A LA INFLAMACIÓN DE LA MEMBRANA QUE CUBRE EL CORAZÓN (PERICARDIO), SE CONSIDERA TEMPRANA ANTES DE LOS 15 DÍAS DE OCURRIR EL EVENTO CORONARIO Y TARDÍA SI ES DESPUÉS DE ESTE PERÍODO, ESTA INFLAMACIÓN PUEDE CAUSAR DOLOR, ARRITMIAS, TAPONAMIENTO CARDÍACO (ACÚMULO DE AGUA ALREDEDOR DEL CORAZÓN), CHOQUE Y MUERTE.

ESPERANDO HABER COLABORADO EN EL ANÁLISIS DEL CASO Y ACLARADO LAS INTERVENCIONES REALIZADAS EN EL SR. RODRIGO DE JESUS ALARCÓN OCAMPO, QUEDO A SU DISPOSICIÓN PARA CUALQUIER ACLARACIÓN ADICIONAL QUE SEA REQUERIDA,

ATENTAMENTE,



NELSON CANO LÓPEZ

MD. INTERNISTA CARDIÓLOGO ECOCARDIOGRAFISTA.

C.C: 79.543.486 BOGOTÁ D.C.

e-mail: nelson.cano@ucaldas.edu.co

P.D. ANEXO LOS SIGUIENTES ARCHIVOS DOCUMENTALES EN FORMATO PDF:

- HISTORIA CLÍNICA APORTADA POR ASSBASALUD DEL SR. RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO.

- GUÍA DE MANEJO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST AÑO 2015.

- GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. 2ª EDICIÓN GUÍA COMPLETA GPC-2013-17

HAGO ENVÍO DE LA RESPUESTA DEL PERITAZGO FIRMADO Y ESCANEADO
AL CORREO ADMIN04MA@CENDOJ.RAMAJUDICIAL.GOV.CO

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Afiliado a:

Fec. Llegada: 11:39 04/11/2015 // DANIELA OSPINA BERMUDEZ - CC1053810734

Fec. Triage: 11:40 04/11/2015 // YULY ALEJANDRA SANCHEZ HERRERA - CC1058818746

Prioridad:

Triage III

Motivo de consulta:

PACIENTE QUE EFUIRE PRESNETAR DOLOR EN EL PECHO, Y DEBILIDAD GENERAL

Glasgow: 15/15

Conciencia: ALERTA

Alergias:

NIEGA

Signos Vitales:

Pulso: 76 Fr.C.: 76 Fr.R.: 18 TA/S: 141 TA/D: 88 Temp.: 36.50 °C Peso: No Aplica Talla: No Aplica IMC: No Aplica

Remisión:

Observaciones:

AP. NIEGA

SPO2. 95%

SE PASA A VALORACION Y MANEJO POR URGENCIAS

SE EDUCA SOBRE DEBERES Y DERECHOS DE LOS USUARIOS

Responsable del Triage

YULY ALEJANDRA SANCHEZ HERRERA - 1058818746

Yuly Alejandra Sánchez
Enfermera U.C.M.
C.C. 1.058.818.746
R.N. 21778

Alejandro Sánchez

FIRMA

T-745083

1:33 PM 30/7/2021 // OFICINA DE PLANEACIÓN Y SISTEMAS

HISTORIA CLINICA

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
Dirección: CLL27 14-44 Barrio: SAN JOSE Telefono: NO REGISTRADO
Afiliado a: SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO Fecha de Nacimiento: 30/12/1948
Ocupación:
Acompañante:
Responsable:
Fec. Llegada: 11:39 04/11/2015 - AUXFAC44
Tipo Atención: Fec. Atención: 11:56 04/11/2015 // DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964
Tipo: 1231 - OBSERVACION (INCLUYE SALA DE OBSERVACION)

INGRESO

- Llegada
 Medio: PROPIOS MEDIOS Estado: CONSCIENTE

ANAMNESIS

- Motivo de consulta
 DOLOR TORACICO
 - Enfermedad actual
 1 HORA DE EVOLUCION DOLOR OPRESIVO "ARDOR " HEMITORAX IZQUIERDO QUE SWE INTENSIFICA POR L OQUE CONSULTA
 RXS NO
 REFIERE TAQUISMO PESADO
 - Antecedentes
 NO REFIERE

EXAMEN FISICO

- Estado General: ACEPTABLES CONDICIONES
 - Signos vitales
 Pulso: 76 Fr.C.: 76 Fr.R.: 18 TA/S: 141 TA/D: 88 Temp.: 36.50 °C Glasgow: 15/15 Peso: No Aplica Talla: No Aplica IMC: No Aplica
 - Sistemas
 * PIEL Y SUBCUTANEO: Normal
 * CABEZA Y ORG. SENTIDOS: Normal
 * CUELLO: Normal
 * APARATO RESPIRATORIO: Normal
 * APARATO CARDIO VASCULAR: Normal
 * APARATO GASTRO-INTESTINAL: Normal
 * APARATO GENITO-URINARIO: Normal
 * TACTO RECTAL: Normal
 * APARATO OSTEOMUSCULAR: Normal
 * EXAMEN NEUROLOGICO: Normal
 * EXAMEN GANGLIONAR: Normal
 - Hallazgos
 ACEPTABLE AFEBRIL HIDRATADO
 ALGICO
 MUCOSAS HUMEDAS
 CUELLO NO MASAS
 MV LIMPIO RSCS RITMICOS SINCRONICOS CON EL PULSO PERFUSION DISTAL
 ADECUADA
 ABDOMEN ES BLANDO DEPRESIBLE NO MASAS NO DOLOR
 EXTS SIN ALTERACION

IMPRESIÓN DIAGNOSTICA

- Causa externa

ENFERMEDAD GENERAL

- Tipo // CIE10 // Descripción
 * Dx Principal // I219 // INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, SIN OTRA ESPECIFICACION

PLAN DE MANEJO

SE TOMA ECG DONDE SE OBSERVA INFRADESNIVEL EN V1 A V3
 P VOM
 IDX IAM NEST DE SEPTAL

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Responsable de las notas de Atención
 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964


Diego F. Brand Ruiz
RM15155
CC10.286.964
 FIRMA

Evolución - Unidad de Urgencias CENTRO

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
 SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Afiliado a:

Registro: 12:44 04/11/2015-ENFPRO87

Responsable: JINNA JULIETH BURBANO VIRAMA

Nota:

INGRESA PACIENTE AL SERVICIO DE OBSERVACION PACIENTE DE 66 AÑOS DE EDAD CON UN DIGANOSTICO DE IINFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON SIGNOS VITALES FC: 76 FR: 18 PA: 141/88T°: 36,5. PACIENTE CONCIENTE, ORIENTADO, AFEBRIL, SIN SIGNOS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA SE APLICA ESCALA DE CLASIFICA EN MORSE ALTO Y BRADEN BAJO, SE COLOCAN MANILLAS RESPECTIVAS, SE COLOCA MANILLA ROJA, SE COLOCAN ROTULOS DE IDENTIFICACION PERSONAL, PACIENTE REFIERE QUE NO ES ALERGICO A NINGUN MEDICAMENTOS, SE LE DAN INDICACIONES DE LAS INTALACIONES DE LA INSTITUCION, DESECHOS DE BASURAS Y DONDE PUEDE UBICAR E PERONAL MEDICA Y DE ENEFERMERA . QUEDA PACIENTE EN CAMA CON BARANDAS ELEVADAS

Registro: 16:55 04/11/2015-AUXENF50

Responsable: JACINTA RESTREPO TRUJILLO

Nota:

SE TOMA E-K-G DE CONTROL EVALUADO POR MEDICO DE TURNO Y TROPONINA DE CONTROL SE LLEVA AL LABORATORIO INMEDIATAMENTE

Registro: 17:00 04/11/2015-MEDICO202

Responsable: MARISOL PATIÑO JIMENEZ

Nota:

S: PACIENTE REFIERE SEGUIR CON DOLOR PERO DE MENOS INTENSIDAD
 O: PACIENTE CONCIENTE ORIENTADO AFEBRIL HIDRATADO FC 76 FR 18 T 36.5 TA 141/88 ORL NORMAL, RSCSRS SIN SOPLOS CAMPOS PULMONARES BIEN VENTILADOS MURMULLO VESICULAR LIMPIO, ABDOMEN BLANDO DEPRESIBLE NO MASAS NO MEGALIAS NO DOLOR, NO DEFICIT MOTOR NI SENSITIVO, RESTO SIN ALTERACION
 SE REVISAN PARACLINICOS: UREA 22.7 BUN 10.6 CREATININA 0.95 CPKT 92 CPK MB 12 TROPONINA T 0.007 HEMOGRAMA LEUCOCITOS 7.700 NEUTROFILOS 49.4 LINFOCITOS 39.8 HB 14.5 PLAQUETAS 312.000
 A: PACIENTE CON DOLOR PRECORDIAL, SOSPECHA DE IAM SIN ELEVACION DEL ST ESTABLE HEMODINAMICAMENTE PERO AUN CON DOLOR, PARACLINICOS INICIALES NORMALES, REQUIERE CONTINUAR TTO Y PARACLINICOS DE CONTROL PARA DEFINIR MANEJO
 P: SE ORDENA TROPONINA DE CONTROL, RESTO CONTINUAR IGUAL MANEJO.

Registro: 18:34 04/11/2015-AUXENF50

Responsable: JACINTA RESTREPO TRUJILLO

Nota:

SATURANDO 90%
 ENTREGO PACIENTE EN EL SERVICIO DE OBSERVACION EN CAMILLA CON BARANDAS ALTAS PARA EVITAR CAIDAS CON ACOMPAÑAMIENTO PERMANENTE, PACIENTE DE 66 AÑOS DE EDAD CON UN DIGANOSTIC DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CONCIENTE, ORIENTADO, HIDRATADO, AFEBRIL, SIN SIGNOS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA CON ESCALA DE MORSE ALTO Y BRADEN BAJO, QUIEN REFIERE DISMINUCION DEL DOLOR PRECORDIAL, REFIRIO NAUSEAS POR LO QUE NO ACEPTO LA DIETA INSTITUCIONAL, ELIMINO NO DEPOSICION QUEDA CON CATETER PERMEABLE SIN SIGNOS DE FLEBITIS EN MSI, PENDIENTE LLEVAR A RX DE TORAX Y CONTINUAR CON IGUAL TTO

Registro: 18:43 04/11/2015-MEDICO202

Responsable: MARISOL PATIÑO JIMENEZ

Nota:

SE REvisa TROPONINA DE CONTROL: 1.750 . SE CONSIDERA IAM SIN ELEVACION DEL ST QUE REQUIERE VALORACION Y MANEJO POR ESPECIALISTA MINIMO EN INTERMEDIOS
 SE LLENA REMISION.

SE LLAMA A UCI CHINCHINA SE COMENTA PACIENTE INDICAN ENVIAR CORREO CON REMISION SE ENVIAN, Y PACIENTE ES ACEPTADO POR DRA LORENA ROJAS INTENSIVISTA DE TURNO.

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Afiliado a:

Registro: 18:43 04/11/2015-MEDICO202

Responsable: MARISOL PATIÑO JIMENEZ

Nota:

PENIDNETE DE QUE HAYA AMBULANCIA PARA REALIZAR TRASLADO.

Registro: 19:29 04/11/2015-AUXENF08

Responsable: AYDEE URREGO CARDONA

Nota:

sale paciente remitido para el hospital de chinchina para el servicio de intermedios ,paciente el cual sale en ambulancia ,con lev ssn ,oxigeno bajo canula nasal a tres litros .sale conciente ,alerta . hidratado . lo acompaña su hijo renso camilo alrcon con ccn 75098726 ,el aph eduwin .henao el conductor genaro ,seenvia con toda la documentacion necesaria para su traslado

Registro: 21:31 04/11/2015-TECAPH006

Responsable: EDWIN ALBERTO HENAO SAENZ

Nota:

TRASLADO AL PACIENTE RODRIGO DE JESUS ALARCON DE 66 AÑOS AL HOSPITAL SAN MARCOS DE CHINCHINA EN EL MOMENTO CON UN DX DE IAM SIN ELEVACION DEL ST PACIENTE ALERTA CONCIENTE ORIENTADO AFEBRIL HIDRATADO SIN SIGNOS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA HEMODINAMICAMENTE ESTABLE TA 128 / 75 FC 75 FR 19 SO2 94 CON O2 A 2 LITROS NEUROLOGICO SIN DEFISIT MOTOR NI SENSITIVO SE TRASLADA CON MONITORIZACION PERMANENTE EN POSICION SEMI FOWLER CON OXIGENO VA EN COMPAÑIA DE APH EDWIN HENAO Y FAMILIAR PACIENTE ESTABLE QUIEN DURANTE EL TRASLADO NO PRESENTO DOLOR NI CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS SE ENTRAGA VIVO EN SALA DE UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO INTERMEDIO PACIENTE ESTABLE SE ENTREGA REMISION EKG PARACLINICOS TROPONINAS

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Signos Vitales - Unidad de Urgencias

CENTRO

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Afiliado a:

S.V. Triage: Pulso: 76 Fr.C.: 76 Fr.R.: 18 TA/S: 141 TA/D: 88 Temp.: 36.50 °C
// 11:45 04/11/2015-ENFPRO83

S.V. Atención: Pulso: 76 Fr.C.: 76 Fr.R.: 18 TA/S: 141 TA/D: 88 Temp.: 36.50 °C
// 11:59 04/11/2015-MEDICO12

Registro	Pulso	Fr.C.	Fr.R.	TA/S	TA/D	Te(°C)	Registro	Res(x min)	Peso(Kg)	N° Depo.	Registro líquidos
14:24 04/11/2015-AUXENF50	76	76	18	141	88	36.50					
18:33 04/11/2015-AUXENF50	92	92	20	125	70	36.00					

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
 SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

MEDICAMENTOS

Tratamiento	Registro Tto.
-Medicamento: D00220 - ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg -Dosis: 3.00 tableta -Via: ORAL cada unica dosis -Observaciones: CONTINUAR UNA DIARIA ----- -Ordena: 12:05 04/11/2015-MEDICO12 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	* 13:00 04/11/2015-AUXENF26 // Und. Nueva MARIA EUGENIA OSORIO MORALES - CC30287588
-Medicamento: D00270 - METOPROLOL 50 mg -Dosis: 1.00 tableta -Via: ORAL cada 12 horas -Observaciones: ----- -Ordena: 12:07 04/11/2015-MEDICO12 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	* 12:59 04/11/2015-AUXENF26 // Und. Nueva MARIA EUGENIA OSORIO MORALES - CC30287588
-Medicamento: D00511 - MORFINA 10 MG ML -Dosis: 4.00 cc -Via: INTRAVENOSA cada 8 horas -Observaciones: DILUIR HASTA 10 CC APLICAR 4 CC IV CDA 8 HORAS ----- -Ordena: 12:06 04/11/2015-MEDICO12 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	* 12:59 04/11/2015-AUXENF26 // Und. Nueva MARIA EUGENIA OSORIO MORALES - CC30287588 * 16:00 04/11/2015-ENFPRO05 // MARIA BEATRIZ ESCOBAR ESCOBAR - CC30320098
-Medicamento: D00515 - HEPARINA SODICA 5000 UI -Dosis: 1.00 cc -Via: SUBCUTANEA cada 12 horas -Observaciones: PRIMERA DOSIS IV ----- -Ordena: 12:08 04/11/2015-MEDICO12 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	* 12:58 04/11/2015-AUXENF26 // MARIA EUGENIA OSORIO MORALES - CC30287588
-Medicamento: D02451 - ATORVASTATINA 20 MG -Dosis: 2.00 tableta -Via: ORAL cada 24 horas -Observaciones: ----- -Ordena: 12:08 04/11/2015-MEDICO12 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	
-Medicamento: D02770 - ISOSORBIDE 5 mg -Dosis: 1.00 tableta -Via: ORAL cada unica dosis -Observaciones: ----- -Ordena: 12:05 04/11/2015-MEDICO12 DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	* 12:59 04/11/2015-AUXENF26 // Und. Nueva MARIA EUGENIA OSORIO MORALES - CC30287588

PRUEBAS DE LABORATORIO

Tratamiento	Registro Tto.
-Prueba: 1259 - CREATIN QUINASA TOTAL CK- CPK -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	
-Prueba: 1260 - CREATIN QUINASA [FRACCION MB] POR MÉTODO INMUNOLOGICO -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	
-Prueba: 1264 - CREATININA EN SUERO -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

PRUEBAS DE LABORATORIO

Tratamiento	Registro Tto.
-Prueba: 1640 - NITROGENO UREICO [BUN] -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	
-Prueba: 1923 - TROPONINA T CUANTITATIVA -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	
-Prueba: 1923 - TROPONINA T CUANTITATIVA -Observaciones: ----- -Ordena: 16:07 04/11/2015-MEDICO202-MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666	
-Prueba: 1930 - UREA -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	
-Prueba: 3991 - HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, ÍNDICES ERITRO -Observaciones: ----- -Ordena: 12:11 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	

IMAGENOLOGÍA

Tratamiento	Registro Tto.
-Prueba: 1777 - RADIOGRAFIA DE TORAX (P.A. O A.P. Y LATERAL) ----- -Ordena: 12:13 04/11/2015-MEDICO12-DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964	* Interpreta: 23:43 06/11/2015-MEDICO202 // MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666

MEDIDAS DE APOYO

Tratamiento	Registro Tto.
OBSERVACION 02 CANULA 1 L POR MIN SV DE RUTINA ECG DE CONMTROL E N 4 HORAS ----- -Ordena: 12:12 04/11/2015-MEDICO12	

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
Dirección: CLL27 14-44 Barrio: SAN JOSE Telefono: NO REGISTRADO
Afiliado a: SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO Fecha de Nacimiento: 30/12/1948

Prioridad: SI

Tipo: MORBILIDAD

Destino: REMISION EXTERNA

Fec. Remisión: 2015-11-04 18:38:50

Servicio al que se remite: 023-ANESTESIOLOGIA, CUIDADOS INTENSIVOS Y REANIMACION

ANAMNESIS

- Motivo de consulta

DOLOR TORACICO

- Enfermedad actual

1 HORA DE EVOLUCION DOLOR OPRESIVO "ARDOR " HEMITORAX IZQUIERDO QUE SWE INTENSIFICA POR L OQUE CONSULTA
RXS NO

REFIERE TAQUISMO PESADO

- Antecedentes

NO REFIERE

EXAMEN FISICO

- Estado General: ACEPTABLES CONDICIONES

- Signos vitales

Pulso: 76 Fr.C.: 76 Fr.R.: 18 T/A/S: 141 T/A/D: 88 Temp.: 36.50 °C Glasgow: 15/15 Peso: No Aplica Talla: No Aplica IMC: No Aplica

- Sistemas

- Hallazgos

* PIEL Y SUBCUTANEO: Normal

ACEPTABLE AFEBRIL HIDRATADO

* CABEZA Y ORG. SENTIDOS: Normal

ALGICO

* CUELLO: Normal

MUCOSAS HUMEDAS

* APARATO RESPIRATORIO: Normal

CUELLO NO MASAS

* APARATO CARDIO VASCULAR: Normal

MV LIMPIO RSCS RITMICOS SINCRONICOS CON EL PULSO PERFUSION DISTAL

* APARATO GASTRO-INTESTINAL: Normal

ADECUADA

* APARATO GENITO-URINARIO: Normal

ABDOMEN ES BLANDO DEPRESIBLE NO MASAS NO DOLOR

* TACTO RECTAL: Normal

EXTS SIN ALTERACION

* APARATO OSTEO MUSCULAR: Normal

* EXAMEN NEUROLOGICO: Normal

* EXAMEN GANGLIONAR: Normal

EXAMENES REALIZADOS

UREA 22.7 BUN 10.6 CREAT 0.95 CPKT 92 CPK MB 12 TROPONINA T 0.007

troponina de control 1.750

RESUMEN EVOLUCIÓN

n

DIAGNOSTICOS

- Tipo // CIE10 // Descripción

* Dx Principal // I219 // INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, SIN OTRA ESPECIFICACION

COMPLICACIONES

n

TRATAMIENTOS APLICADOS

n

MOTIVO

paciente con iam sin elevacion del st con elevacion de troponinas continua con dolor, requiere valoracion por especialista y manejo en nivel superior

OBSERVACIONES GENERALES

n

ORIENTACIÓN AL USUARIO y/o LA FAMILIA

n

Autor de la Remisión

MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666

Marisol Patiño Jimenez
C.C. 31.436.666
MEDICINA GENERAL
R.M. 16575
U.T.P.

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
Dirección: CLL27 14-44 Barrio: SAN JOSE Telefono: NO REGISTRADO
Afiliado a: SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO Fecha de Nacimiento: 30/12/1948

Prioridad: SI

Tipo: MORBILIDAD

Fec. Remisión: 2015-11-04 18:38:50

Destino: REMISION EXTERNA

Servicio al que se remite: 023-ANESTESIOLOGIA, CUIDADOS INTENSIVOS Y REANIMACION

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Autor de la Remisión

MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666

Marisol Patiño Jimenez
C.C. 31436666
MEDICINA GENERAL
R.M. 16575
U.T.P.
FIRMA

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Inicio Atención: 11:56 04/11/2015 SERVICIO DE URGENCIAS

Final Atención: 00:08 07/11/2015 SERVICIO DE URGENCIAS

DIAGNOSTICO

- Tipo // CIE10 // Descripción

* Dx Definitivo // I219 // INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, SIN OTRA ESPECIFICACION

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS U OBSTÉTRICOS

N

TRATAMIENTOS

ASA, HEPARINA, ATORVASTATINA, METOPROLOL, MORFINA, ISOSORBIDE.

ANAMNESIS

- Motivo de consulta

DOLOR TORACICO

- Enfermedad actual

1 HORA DE EVOLUCION DOLOR OPRESIVO "ARDOR " HEMITORAX IZQUIERDO QUE SWE INTENSIFICA POR L OQUE CONSULTA

RXS NO

REFIERE TAQUISMO PESADO

- Antecedentes

NO REFIERE

EXAMEN FISICO

- Estado General: ACEPTABLES CONDICIONES

- Signos vitales

Pulso: 76 Fr.C.: 76 Fr.R.: 18 TA/S: 141 TA/D: 88 Temp.: 36.50 °C Glasgow: 15/15 Peso: No Aplica Talla: No Aplica IMC: No Aplica

* PIEL Y SUBCUTANEO: Normal

* CABEZA Y ORG. SENTIDOS: Normal

* CUELLO: Normal

* APARATO RESPIRATORIO: Normal

* APARATO CARDIO VASCULAR: Normal

* APARATO GASTRO-INTESTINAL: Normal

* APARATO GENITO-URINARIO: Normal

* TACTO RECTAL: Normal

* APARATO OSTEOMUSCULAR: Normal

* EXAMEN NEUROLOGICO: Normal

* EXAMEN GANGLIONAR: Normal

- Hallazgos

ACEPTABLE AFEBRIL HIDRATADO

ALGICO

MUCOSAS HUMEDAS

CUELLO NO MASAS

MV LIMPIO RSCS RITMICOS SINCRONICOS CON EL PULSO PERFUSION DISTAL

ADECUADA

ABDOMEN ES BLANDO DEPRESIBLE NO MASAS NO DOLOR

EXTS SIN ALTERACION

RESUMEN EVOLUCIÓN

COMPLICACIONES

NINGUNA

CONDICION DEL PACIENTE A LA FINALIZACION

PACIENTE ESTABLE HEMODINAMICAMENTE, CON IAM SIN ELEVACION DEL ST ACEPTADO EN UCI CHINCHINA

PRONOSTICO

PENDIENTE DEFINIR POR ESPECIALISTA

RECOMENDACIONES

NO APLICA

FECHA Y RESULTADO DE EXAMENES AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

UREA 22.7 BUN 10.6 CREATININA 0.95 CPKT 92 CPK MB 12 TROPONINA T 0.007 HEMOGRAMA LEUCOCITOS 7.700 NEUTROFILOS 49.4

Autor de la Epicrisis

MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666

Marisol Patiño Jimenez
C.C. 31.436.666
MEDICINA GENERAL
R.M. 16575
U.T.P.
FIRMA

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Inicio Atención: 11:56 04/11/2015 SERVICIO DE URGENCIAS

Final Atención: 00:08 07/11/2015 SERVICIO DE URGENCIAS

LINFOCITOS 39.8 HB 14.5 PLAQUETAS 312.000

TROPONINA DE CONTROL: 1.750

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Autor de la Epicrisis

MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666

Marisol Patiño Jimenez
C.C. 31.436.666
MEDICINA GENERAL
R.M. 18576
U.T.P.
FIRMA

Paciente: **Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO** Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Afiliado a:
Fecha Solicitud: 12:13 04/11/2015
Tipo Servicio: URGENCIAS

Orden N°: 80608

Codigo	Examen Solicitado
1777	RADIOGRAFIA DE TORAX (P.A. O A.P. Y LATERAL)

Resumen de la Historia Clínica:
HGTA

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Solicitante

DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964


Diego F. Brand
RM15155
CC10.286.964
FIRMA

Solicitud de Pruebas de Laboratorio

CENTRO

Paciente:

Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
Dirección: CLL27 14-44 Barrio: SAN JOSE Telefono: NO REGISTRADO
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Afiliado a:

Fecha Solicitud: 12:11 04/11/2015 MEDICO12

Tipo Servicio: URGENCIAS

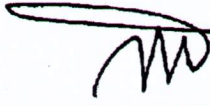
Orden N°: 415362

Codigo	Prueba Solicitada	Fecha Muestra
3991	HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, ÍNDICES ERITRO	12:19 04/11/2015 AUXENF26
1923	TROPONINA T CUANTITATIVA	12:19 04/11/2015 AUXENF26
1259	CREATIN QUINASA TOTAL CK- CPK	12:20 04/11/2015 AUXENF26
1260	CREATIN QUINASA [FRACCION MB] POR MÉTODO INMUNOLOGICO	12:20 04/11/2015 AUXENF26
1264	CREATININA EN SUERO	12:20 04/11/2015 AUXENF26
1930	UREA	12:20 04/11/2015 AUXENF26
1640	NITROGENO UREICO [BUN]	12:20 04/11/2015 AUXENF26

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Solicitante

DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964


Diego F. Brand Ruiz
RM15155
CC10.286.964
FIRMA

Página 1

U5-400853

MEDICO86 // 13:36 30/07/2021 // OFICINA DE PLANEACIÓN Y SISTEMAS

Apreciado usuario recuerde que la toma de muestras de Laboratorio Clínico se realizan en nuestro Laboratorio ubicado en la Calle 27 # 17 - 32 (segundo piso - Centro Piloto), de lunes a viernes desde las 7:00 de la mañana. Si es usuario del área rural podrá realizarse los exámenes en el Centro de Salud Kilometro todos los martes, o en el Centro de Salud La Cabaña todos los miércoles de 7:30 a.m. a 8:30 a.m.

Orden N°: 415416

Codigo	Prueba Solicitada	Fecha Muestra
1923	TROPONINA T CUANTITATIVA	16:07 04/11/2015 AUXENF362

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Solicitante

MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666


Marisol Patiño Jimenez
C.C. 31.436.666
MEDICINA GENERAL
R.M. 16575
U.T.P.
FIRMA

Página 1

U5-400853

MEDICO86 // 13:36 30/07/2021 // OFICINA DE PLANEACIÓN Y SISTEMAS

Apreciado usuario recuerde que la toma de muestras de Laboratorio Clínico se realizan en nuestro Laboratorio ubicado en la Calle 27 # 17 - 32 (segundo piso - Centro Piloto), de lunes a viernes desde las 7:00 de la mañana. Si es usuario del área rural podrá realizarse los exámenes en el Centro de Salud Kilometro todos los martes, o en el Centro de Salud La Cabaña todos los miércoles de 7:30 a.m. a 8:30 a.m.

Reporte de Resultados

LABORATORIO CLINICO

10

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Atendido: 12:11 04/11/2015 // DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964 // URGENCIAS

Referencia: Codigo SIHCA: 415362

Valores de Referencia

Examen	Resultado	Unidades	
<u>1640 - NITROGENO UREICO [BUN]</u>			
UREA	22.7	mg/dl	10-50
Bac. Responsable: ANDREA SANCHEZ ESTRADA		Ref: 201511041214 // 14:23 04/11/2015	
<u>1930 - UREA</u>			
NITROGENO UREICO	10.6	mg/dl	5-25
Bac. Responsable: ANDREA SANCHEZ ESTRADA		Ref: 201511041214 // 14:23 04/11/2015	
<u>1264 - CREATININA EN SUERO</u>			
CREATININA	0.95	mg/dl	0-1
Método: : CINETICA			
Bac. Responsable: ANDREA SANCHEZ ESTRADA		Ref: 201511041214 // 14:23 04/11/2015	
<u>1259 - CREATIN QUINASA TOTAL CK- CPK</u>			
CPK TOTAL CREATIN FOSFOQUINASA	92	U/l	0-170
Bac. Responsable: ANDREA SANCHEZ ESTRADA		Ref: 201511041214 // 14:23 04/11/2015	
<u>1260 - CREATIN QUINASA [FRACCION MB] POR MÉTODO INMUNOLOGICO</u>			
CPK-MB CREATINI QUINASA FRAC. CARDIACA	12	U/l	0-24
Bac. Responsable: ANDREA SANCHEZ ESTRADA		Ref: 201511041214 // 14:23 04/11/2015	
<u>3991 - HEMOGRAMA IV [HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RECUENTO DE ERITROCITOS, ÍNDICES ERITRO</u>			
SERIE BLANCA	*		
LEUCOCITOS	7.7	x10^3/uL	4-11
%LINFOCITOS	39.8	%	25-40
%NEUTROFILOS	49.4	%	50-70
% EOSINOFILOS	1.5	%	2-4
% BASOFILOS	0.4	%	0-1
% MONOCITOS	8.9	%	2-8
LINFOCITOS # ABS	3.09	x10^3/uL	
NEUTROFILOS #ABS	3.84	x10^3/uL	
EOSINOFILOS # ABS	0.12	x10^3/uL	
BASOFILOS # ABS	0.03	x10^3/uL	
MONOCITOS # ABS	0.69	*10^3/uL	
SERIE ROJA	*		
GLOBULOS ROJOS	4.52	x10^6/uL	5-6

LABORATORIO CLINICO

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Órdenes: 12:11 04/11/2015 // DIEGO FERNANDO BRAND RUIZ - CC10286964 // URGENCIAS

Referencia: Código SIHCA: 415362

Valores de Referencia

Examen	Resultado	Unidades	
HEMOGLOBINA	14.5	g/dL	12-18
HEMATOCRITO	41.1	%	40-52
VOL.CORP.MEDIO	90.9	fL	80-96
HGB.CORPUSCULAR MEDIA	32.1	pg	28-33
CONC.HGB.CORP.MEDIA	35.3	g/dL	33-36
ANCHO DISTRIB ERITROCITOS CV	13.0	%	11-16
RDW SD	42.7	fL	35-55
SERIE PLAQUETARIA	.		
RECuento DE PLAQUETAS	312.0	x10 ³ /uL	150-362
VOL.MEDIO PLAQUETARIO	9.8	fL	9-13
DIFERENCIAL MANUAL	-	%	

Bac. Responsable: CECILIA MARQUEZ FRANCO REG. 2511 HEMATOLO

Ref: 201511041214 // 13:06 04/11/2015

1923 - TROPONINA T CUANTITATIVA

TROPONINA T CUANTITATIVA ULTRASENSIBLE

0.007

ng/mL

0-0

Bac. Responsable: ANDREA SANCHEZ ESTRADA

Ref: 201511041214 // 14:31 04/11/2015

Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO

Identificación Asociada: CC-10219108

<< FIN DEL DOCUMENTO >>

Reporte de Resultados

LABORATORIO CLINICO

11

Paciente: Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO Identificación: CC-10219108 Sexo: M Edad: 66 Años
SALUDVIDA E.P.S - RS Régimen: SUBSIDIADO

Atención: 16:07 04/11/2015 // MARISOL PATIÑO JIMENEZ - CC31436666 // URGENCIAS

Referencia: Código SIHCA: 415416

Valores de Referencia

Examen	Resultado	Unidades	

1923 - TROPONINA T CUANTITATIVA

TROPONINA T CUANTITATIVA ULTRASENSIBLE

1.750

ng/mL

0-0

Bac. Responsable: VICENTE BUITRAGO ARENAS. REG 022

Ref: 201511041216 // 17:46 04/11/2015

Nombre: RODRIGO DE JESUS ALARCON OCAMPO

Identificación Asociada: CC-10219108

<< FIN DEL DOCUMENTO >>



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de práctica clínica para **El Síndrome Coronario Agudo**

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia
2a. Edición

Guía Completa

GPC-2013-17

Centro Nacional de Investigación y
Tecnologías en Salud, CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud





Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA
SEDE MEDELLÍN

© Ministerio de Salud y Protección Social – COLCIENCIAS

Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo.

ISBN: 978-958-8838-84-7

Bogotá, Colombia

Nota legal : En todos los casos en los que esta GPC-SCA sea utilizada para la gestión de las organizaciones del sector salud en Colombia, deberá hacerse mención tanto de la propiedad sobre los derechos de autor de la que dispone el Ministerio, como de la coautoría de la Universidad de Antioquia representada por el Grupo Desarrollador de la GPC-SCA.

No está autorizada la reproducción parcial o total de la GPC-SCA, sin la correspondiente autorización del Ministerio de Salud y Protección Social.

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 500/2009 de Colciencias bajo la dirección de la Universidad de Antioquia cuyo propósito fue la elaboración de una Guía de Atención Integral para la Detección temprana, Atención Integral, Seguimiento y Rehabilitación de pacientes con diagnóstico de un evento coronario, la cual contiene una Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia, evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2012.

Financiación: Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud. COLCIENCIAS, Convocatoria 500/2009, Contrato 189-2010, Código de proyecto 1115-500-26604. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.

Este documento debe citarse: Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA. Bogotá, 2013.

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muñoz

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario General

José Luis Ortiz Hoyos

Jefe de la Oficina de Calidad



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN - COLCIENCIAS

Carlos Fonseca Zárate

Director General

Paula Marcela Arias Pulgarín

Subdirectora General

Arleys Cuesta Simanca

Secretario General

Alicia Rios Hurtado

Directora de Redes de Conocimiento

Carlos Caicedo Escobar

Director de Fomento a la Investigación

Vianney Motavita García

Gestora del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación



INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

Iván Darío Flórez Gómez

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Raquel Sofía Amaya Arias

Subdirección de Difusión y Comunicación



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA
SEDE MEDELLÍN

Grupo Desarrollador de la Guía

Juan Manuel Sénior Sánchez

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología clínica, subespecialista en cardiología intervencionista, hemodinamia y vascular periférico
Presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)
Profesor e investigador Universidad de Antioquia
Líder GAI Síndrome Coronario*

Luz Helena Lugo Agudelo

*Médica, fisiatra, magíster en epidemiología clínica
Coordinadora del Grupo de Rehabilitación en Salud
Coordinadora GAI Universidad de Antioquia*

Natalia Acosta Baena

*Médica, magíster en ciencias clínicas
Universidad de Antioquia*

Jorge Luis Acosta Reyes

*Médico, magíster en ciencias clínicas
Universidad de Antioquia*

James Díaz Betancur

*Médico, especialista en medicina interna, magíster en ciencias clínicas
Universidad de Antioquia*

Oscar Horacio Osío Uribe

*Médico, especialista en medicina interna, magíster en epidemiología clínica
Universidad de Antioquia*

Jesús Alberto Plata Contreras

*Médico, especialista en medicina física y rehabilitación, magíster en ciencias clínicas
Universidad de Antioquia*

Clara Inés Saldarriaga Giraldo

*Médica, especialista en medicina interna, especialista en cardiología.
Asociación colombiana de Medicina Interna
Profesora e investigadora Universidad de Antioquia*

Erik Javier Trespalcacios Alíes

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología
Universidad de Antioquia*

Juan Manuel Toro Escobar

*Médico, especialista en medicina interna, magíster en epidemiología
Profesor e investigador Universidad de Antioquia*

Grupo Económico

Aurelio Enrique Mejía Mejía

*Economista, magister en economía de la salud
Coordinador grupo económico.*

Sara Catalina Atehortúa Becerra

Economista, magister en gobierno y asuntos públicos

Mateo Ceballos González

Estudiante de economía

María Elena Mejía Pascuales

Economista

Carolina María Ramírez Zuluaga

Estudiante de economía

Implementación

María del Pilar Pastor Durango

*Enfermera, magister en salud pública, doctora en ciencias de la salud pública
Implementación, difusión y adopción de la GAI*

Entidades Participantes

Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Grupo Académico de Epidemiología Clínica de la Universidad de Antioquia (GRAEPIC)

Grupo de Investigación en Rehabilitación en Salud (GRS)

Estrategia de Sostenibilidad UdeA 2013-2014

Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares

Grupo de Investigación en Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia (GES)

Alianza CINETS

Expertos temáticos externos y representantes de sociedades científicas

Wilson Ricardo Bohórquez Rodríguez

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología
Pontificia Universidad Javeriana*

Fernán del Cristo Mendoza

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo, especialista en bioética, especialista en epidemiología clínica
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*

María Stella Moreno Vélez

*Licenciada en nutrición y dietética
Universidad de Antioquia
Coautora Guía para pacientes*

Eduardo Ramírez Vallejo

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología
Asociación Colombiana de Medicina Interna*

Manuel Urina Triana

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología, especialista en hemodinamia y cardiología intervencionista, magister en epidemiología clínica
Pontificia Universidad Javeriana*

Claudia Marcela Vélez

*Médica, especialista en gestión de salud pública y seguridad social, magister en ciencias clínicas
Universidad de Antioquia
Coautora Guía para pacientes*

Juan José Vélez Cadavid

Médico, especialista en medicina de urgencias, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo

Sebastián Vélez Peláez

*Médico, especialista en medicina interna, especialista en cardiología, especialista en ecocardiografía
Asociación Colombiana de Medicina Interna*

Grupo de Apoyo

Paula Andrea Castro García

Economista

Coordinadora operativa

Gilma Norela Hernández Herrera

Matemática, especialista en estadística, magister en epidemiología

Encuesta para los pacientes

Ángela María Orozco Giraldo

Comunicadora Social

Ester Jesenia Avendaño Ramírez

Bibliotecóloga

Paola Andrea Ramírez Pérez

Bibliotecóloga

Revisor Internacional

Agustin Ciapponi

Coordinador del Centro Cochrane Argentino - IECS

Secretario científico de la Asociación de Argentina de Medicina Familiar

Comité editorial

Juan Manuel Senior Sánchez

Luz Helena Lugo Agudelo

Natalia Acosta Baena

Paola Andrea Ramírez Pérez

Diagramación

Mauricio Rodríguez Soto

Siglas

ACC	American College of Cardiology
Acemi	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral
ACMI	Asociación Colombiana de Medicina interna
ACT	Tiempo de coagulación activado
ACTP	Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea
AST	Aspartato Amino Trasferasa
ADP	Adenosin Difosfato
Afidro	Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo
AHA	American Heart Association
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AMPc	Adenosin Monofosfato Cíclico
APH	Personal de Atención Pre-hospitalaria
APSAC	Complejo Acetilado de Estreptoquinasa Plasminógeno
ARA II	Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II
ASA	Ácido Acetilsalicílico
AVISAS	Años de vida saludable perdidos por muerte prematura o vida con discapacidad
BB	Beta-Bloqueadores
BMS	Bare-Metal Stents/ Stents Metálicos
BRIHH	Bloqueo de Rama Izquierda de Haz de His
CABG	Cirugía de Puentes Coronarios
CINETS	Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas
DES	Drug-Eluting Stents/Stents Medicados
ECC	Ensayos Clínicos Controlados
ECCM	Eventos Cardiacos Cerebro-vasculares Mayores
ECV	Evento cerebro-vascular
ECG	Electrocardiográficos
EKG	Electrocardiograma
EPS	Empresa Prestadora de Salud
ESE	Empresa Social del Estado
FAB	Fragmento que Adhiere al Antígeno
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FR	Fibrinólisis Repetida
FR	Factores de Riesgo
GAI	Guía de Atención Integral
GDG	Grupo desarrollador de la Guía
GES	Grupo de Investigación en Economía de la Salud
GLIA	Guideline Implementability Appraisal
GP	Glicoproteína
GPC	Guía de Práctica Clínica

GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRAEPIC	Grupo Académico de Epidemiología Clínica de la Universidad de Antioquia
HBPM	Heparinas de Bajo Peso Molecular
HDL	High-Density Lipoprotein Cholesterol
HNF	Heparinas No Fraccionadas
HTA	Health Technology Assessment
IBP	Inhibidores de Bomba de Protones
ICBF	Instituto Colombiano de Bienestar Familiar
ICP	Intervención Coronaria Percutánea
ICPP	Intervención Coronaria Percutánea Primaria
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IM	Infarto del Miocardio
IMC	Índice de Masa Corporal
INS	Instituto Nacional de Salud
LEV	Líquidos Endovenosos
LDL	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
LR	Likelihood Ratio
MBE	Medicina Basada en la Evidencia
NNH	Número Necesario de Pacientes
PCR	Proteína C Reactiva
PCR-us	Proteína C Reactiva Ultrasensible
PECOT	Población, Exposición o intervención, Comparación, Desenlace y Tiempo
PNC-B	Péptido Natriurético Cerebral tipo B
POS	Plan Obligatorio de Salud
RCT	Randomized Clinical Trial (Ensayo clínico con asignación aleatoria)
RGD	Arginina Glicina Asparagina
RR	Riesgo Relativo
RRR	Reducción Relativa del Riesgo
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
SC	Shock Cardiogénico
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SGSSS	Sistema General de Salud y Seguridad Social
SINTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery
SPECT	Single-photon Emission Computed Tomography
TAD	Terapia anti-agregación dual
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
tPA	Activador Tisular del Plasminógeno
TPT	Tiempo Parcial de Tromboplastina
TR	Trombolisis Repetida
TRV	Revascularización del Vaso Culpable



Presentación general de las Guías de Practica Clínica

El Sistema General de Salud y Seguridad Social (SGSSS) colombiano, que ha sido un gigantesco paso positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable es indispensable asegurar el recaudo y administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que además el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados a los recursos disponibles.

Aún en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo, se maximicen las fuentes de financiación, se contenga y racionalice el costo administrativo y se minimice el desperdicio administrativo y las pérdidas por corrupción, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de toda la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso al uso de intervenciones, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia en el momento de seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto a nivel de cuidados personales de salud (clínicos) como de intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y a la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia entre los años 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los

derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, a través de una normalización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de “pautas de manejo” que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, a través de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la “pauta”.

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos entonces debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero entonces, ¿Cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer y por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (evaluación de tecnología) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (aseguramiento de calidad – Guías de Práctica Clínica).

En este sentido no todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir que se incluye, cuando, cómo, bajo qué circunstancias y con qué indicaciones y limitaciones. También debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos, dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

Eficiencia Productiva: El SGSSS debería incluir en su plan de beneficios solamente intervenciones con probada eficacia y seguridad, sin importar si se trata de los componentes del Plan Obligatorio en Salud (POS) o de intervenciones no incluidas en el POS, que eventualmente son dispensadas en casos especiales y financiadas por el Fondo de Seguridad y Garantía del sistema general de seguridad en salud (FOSYGA). En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe privilegiar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

Eficiencia distributiva: Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, y las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo, son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido) debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de Guías de Atención Integral (GAI), basadas en evidencia sí puede modelar la práctica clínica. Las GAI son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios. Es muy importante no confundir las GAI con los procesos de evaluación de tecnología. Las GAI no evalúan tecnologías ni deben usarse como sustitutos de evaluaciones tecnológicas y económicas, para por ejemplo, definir inclusiones de diferentes alternativas en los planes de beneficios del SGSSS.

La propuesta de controlar el gasto en salud restringiendo la actividad clínica mediante la promulgación de “pautas de manejo” rígidas y la coartación de la autonomía clínica no es particular de Colombia. Analizando la historia mundial la primera reacción de una sociedad frente al incremento exponencial del gasto en salud (con la percepción de que los resultados no mejoraban exponencialmente) es la contención de costos, a cualquier precio. No obstante rápidamente se cae en cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afecta la calidad de los procesos asistenciales y aumentaba el riesgo de desenlaces desfavorables y eventualmente el supuesto ahorro se pierde al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas.

Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar y más bien avalaba el aforismo popular de que “lo barato sale caro”, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en “hacer bien las cosas”, es decir protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos procesos estandarizados y protocolos.

“Hacer bien las cosas” probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980 se centró en “hacer las cosas beneficiosas”. Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie a buenos resultados, debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad más baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor), pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada que cosas “son más beneficiosas”.

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra entonces en “hacer bien” (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que “hacen bien” (intervenciones con evidencia científica de que hacen más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como “aseguramiento de calidad basado en evidencia” y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GAI pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autoregulación profesional del personal sanitario. En la medida que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, sino a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

Finalmente, el producto que ahora presentamos requirió el trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia que constituyeron la **Alianza CINETS** (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud) y la Asociación Colombiana de Medicina Interna y la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular con el fin de garantizar productos de altísima calidad y que den respuesta al país.

Juan Manuel Sénior

*Líder de la GAI Síndrome Coronario Agudo
Universidad de Antioquia*

Carlos Gómez Restrepo

*Director Proyecto GAI
Pontificia Universidad Javeriana*

Rodrigo Pardo Turriago

*Director Proyecto GAI
Universidad Nacional*

Luz Helena Lugo

*Directora Proyecto GAI
Universidad de Antioquia*

Contenido

8	Siglas	
17	Contenido	
23	Resumen Ejecutivo	
27	Recomendaciones	
	Atención inicial y tratamiento pre-hospitalario	28
	Atención de urgencias y hospitalización	29
	Prevención secundaria	41
45	Introducción	
	1. Responsabilidades y financiación	46
	2. Miembros del grupo desarrollador de la guía (GDG)	46
	3. Participación de pacientes y cuidadores	47
	4. Información epidemiológica general, aspectos clínicos generales	48
	5. Objetivos	52
	6. Población	53
	7. Aspectos clínicos centrales	53
	Bibliografía	54
57	Metodología	48
	1. Conformación del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)	59
	2. Conformación de Grupos de Apoyo de la GAI	59
	3. Formación del Grupo Desarrollador de la Guía, GDG	59
	4. Declaración de conflictos de interés	61
	5. Definición del alcance y objetivo de la GAI	61
	6. Definición de los aspectos de salud incluidos en la guía (Preguntas Clínicas)	61
	7. Identificación y gradación de desenlaces	62
	8. Primera socialización: alcance, objetivos, preguntas y desenlaces de la Guía	62
	9. Búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica	62
	10. Selección y evaluación de la calidad de las GPC	63
	11. Decisión de adaptación o desarrollo de Novo de la GPC	63

12.	Desarrollo de novo de una GPC basada en la evidencia	67
13.	Evaluación Económica	68
14.	Definición de estrategias para la difusión, diseminación y adopción de la GAI e Indicadores de seguimiento	68
15.	Preparación final de la Guía de Atención Integral	68
	Bibliografía	69
71	Socialización	
	Resultados objetivo 1: difundir avances y documento final de la guía	72
	Resultado del objetivo 2: establecer procesos de participación y retroalimentación de la información de las GAI	72
	Resultados objetivo 3: implementar y motivar la utilización de tics para la socialización de las GAI	73
	Resultados objetivo 4: realizar actividades y eventos de la GAI	73
75	Recomendaciones	
	Atención inicial y tratamiento pre-hospitalario	77
1.	Terapia farmacológica Pre-hospitalaria	77
2.	Fibrinólisis Pre-hospitalaria	80
	Atención en urgencias y hospitalización	83
3.	Clasificación del Riesgo	83
4.	Métodos diagnósticos con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos	86
4.1.	Ecocardiografía basal comparada con Angiografía coronaria	86
4.2.	SPECT vs angiografía coronaria	88
5.	Terapia farmacológica en SCA sin ST y SCA con ST	91
5.1.	Terapia antiagregante	91
a.	Aspirina	91
b.	Clopidogrel	92
	Dosis de carga de clopidogrel	92
	Dosis de mantenimiento de clopidogrel	93
c.	Terapia dual antiplaquetaria	94
	ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente	94
	Terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias	96
	ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor	98
	ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel	99
	Inhibidores de bomba de protones y terapia dual	100

5.2.	Terapia Anticoagulante	102
a.	HNF vs. HBPM	102
b.	Fondaparinux vs Enoxaparina vs HNF	105
c.	Bivalirudina	107
5.3.	Beta-bloqueadores	108
5.4.	Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECA's y antagonistas del receptor de angiotensina II, ARA II	110
5.5.	Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa	112
5.6.	Eplerenona	115
5.7.	Estatinas desde la sala de Urgencias	116
5.8.	Calcio-antagonistas	117
6.	Terapia de Revascularización en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST	121
6.1.	Estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva	123
6.2.	Estrategia invasiva temprana en riesgo intermedio y alto	125
6.3.	ICP temprana con marcadores de alto riesgo vs tratamiento médico estándar	126
6.4.	Estrategia invasiva temprana inmediata vs diferida	130
6.5.	Estrategia invasiva urgente vs tratamiento médico estándar	131
6.6.	Intervención coronaria con prueba de estrés positiva previa al alta	132
6.7.	Estatinas previo a estrategia invasiva temprana	133
7.	Terapia de Revascularización en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST	135
7.1.	ICPP versus fibrinólisis	136
7.2.	Terapia de reperfusión fibrinolítica primeras 12 horas	137
7.3.	No fibrino-específicos vs fibrino-específicos	140
7.4.	ICP posterior a fibrinólisis exitosa	141
7.5.	ICP de rescate	142
7.6.	ICP facilitada	144
7.7.	ICP después de 12 horas de evolución	145
7.8.	Terapia fármaco-invasiva	147
7.9.	Stent medicado comparado con stent convencional	148
8.	Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo	151
	Prevención secundaria	157
9.	Terapia farmacológica	157
9.1.	Beta-bloqueadores	157
9.2.	Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECAs	158

9.3. Antagonistas del receptor de angiotensina II, ARA II	159
9.4. Estatinas	161
a. Consumo de estatinas independientemente de sus niveles de colesterol	161
b. Combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos	162
9.5. Anti-agregación dual con stent medicado	164
10. Control de factores de riesgo cardiovasculares	168
11. Programa nutricional	169
12. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	171
13. Rehabilitación cardíaca	173
13.1. Monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio	173
13.2. Programa de rehabilitación cardíaca	174
Bibliografía	176

199 Evaluaciones Económicas

Evaluación económica de prasugrel y ticagrelor, comparados con clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con SCA en Colombia	200
1. Resumen	200
2. Pregunta económica	201
3. Objetivos	202
4. Revisión de la evidencia económica	202
5. Metodología del estudio económico	205
6. Resultados	219
7. Discusión	223
8. Conclusiones	225
Revisión de literatura de estudios económicos para stent medicados, anticoagulantes y medicamentos fibrínoespecíficos para el tratamiento de pacientes con SCA	226
1. Metodología	226
2. Resultados: stent medicado	226
3. Resultados: anticoagulantes	227
4. Resultados: medicamentos fibrínoespecíficos	229
Bibliografía	230

233 Implementación

1. Introducción	234
2. Definición de términos	234
3. Objetivos	235

4.	Alcance	235
5.	Líneas de actuación	236
6.	Identificación de barreras y facilitadores	236
7.	Barreras	237
8.	Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI-SCA	238
9.	Fases de implementación recomendadas	239
9.1.	Fase 1: alistamiento	241
9.2.	Fase 2: difusión y diseminación	243
9.3.	Fase 3: formación y capacitación	247
9.4.	Fase 4: Monitorización, seguimiento y evaluación (indicadores clínicos y de gestión) de la implementación de la GAI-SCA	249
10.	Incentivos para la implementación de las GAI basadas en la evidencia	250
11.	Protección de la propiedad intelectual de la GAI-SCA	251
	Bibliografía	252

253 Anexos

254 Tablas, figuras y gráficas



Resumen ejecutivo

Introducción

En Colombia, la enfermedad isquémica cardíaca en la última década ha sido la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la agresión, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas, DANE. Entendiendo esta necesidad en nuestro país, en el marco de la convocatoria 500 del año 2009, se estableció la necesidad de desarrollar una GAI para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), entre otras enfermedades consideradas prioridad para el país. La Guía de Atención Integral (GAI) basada en la evidencia, para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de un evento coronario, tiene como propósito estandarizar el tratamiento integral de los pacientes con SCA basado en el mayor consenso clínico posible a partir de la evidencia científica actual disponible, el conocimiento y la experiencia del GDG; teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes. A pesar de los efectos causados por la enfermedad aterosclerótica y en especial de su manifestación SCA, existe evidencia suficiente para demostrar que una intervención adecuada y respaldada en una Guía de Práctica Clínica (GPC), permite modificar la progresión de la enfermedad y minimizar el daño, con la consecuente disminución en la mortalidad y la mejoría en la calidad de vida.

Responsabilidades y Financiación

Esta GAI fue financiada en su totalidad con recursos del Ministerio de la Protección Social de Colombia en conjunto con el Consejo del programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la salud del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias.

El desarrollo de esta GPC estuvo a cargo de la Universidad de Antioquia, en conjunto con la Alianza CINETS, conformada por otras dos universidades, Pontificia Universidad Javeriana y Universidad Nacional de Colombia. Otras entidades participantes fueron la Asociación Colombiana de Medicina Interna y la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación, el Grupo de Investigación en Rehabilitación en Salud, Grupo Académico de Epidemiología Clínica de la Universidad de Antioquia (GRAEPIC), Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares y Grupo de Investigación en Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia.

La actualización de esta GAI requiere ser llevada a cabo teniendo en cuenta la misma metodología utilizada para su realización y se recomienda el inicio del proceso de revisión de la evidencia 4 años después de su publicación; según convocatoria y recursos asignados por el Ministerio de Salud y la Protección Social. Las sugerencias para la estrategia de difusión, diseminación y adopción de esta GAI fueron discutidas por el panel de expertos y son incluidas en este manuscrito. La implementación como su actualización será responsabilidad del Ministerio de Salud y la Protección Social.

Metodología

Población Objetivo: Esta Guía establece recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con y sin elevación del segmento ST. No se incluye el manejo de pacientes con angina estable crónica, angina variante o de Prinzmetal, ni con dolor torácico de origen no coronario.

Usuarios: Está dirigida a personal de atención pre-hospitalaria, personal de enfermería, nutricionistas, terapeutas, médicos generales y especialistas en el área de urgencias, medicina interna, cardiología, hemodinamia, cirugía cardiovascular, cuidado crítico, medicina física y rehabilitación, medicina del deporte; rehabilitadores cardíacos, a pacientes y cuidadores. Para aplicarse en todos los niveles de atención, en el ámbito pre-hospitalario, urgencias, hospitalización, rehabilitación y prevención secundaria.

Métodos: La guía fue desarrollada siguiendo los lineamientos de la Guía Metodológica definida por el Ministerio de Salud y Protección Social. El primer paso fue establecer el grupo desarrollador y el grupo de apoyo, mediante formación, capacitación por entidades internacionales con experiencia en el desarrollo de una GPC. Se redefinió el foco y alcance de la guía, junto con la evaluación de los posibles conflictos de intereses. Se re-formularon las preguntas; se identificaron los desenlaces críticos e importantes para tomar las decisiones, teniendo en cuenta la opinión de los pacientes y los clínicos. Las GPCs basadas en evidencia para SCA a nivel nacional e internacional fueron identificadas mediante búsqueda sistemática para posteriormente calificar su calidad con la herramienta de AGREE II. El GDG decide realizar las recomendaciones de novo y no adaptar ninguna guía ni recomendaciones de otras GPCs ya publicadas. Sin embargo, las guías calificadas con alta calidad en el criterio de rigor metodológico (más del 60%) se incluyeron como referencias para búsqueda manual de la evidencia y posterior emisión de recomendaciones. Se realiza una búsqueda sistemática de la evidencia para cada pregunta y posterior calificación de la calidad. Finalmente se formularon las recomendaciones; incluyendo consideración sobre el balance beneficio/daño, valores y preferencias y el uso de los recursos con la intervención recomendada.

Las recomendaciones fueron clasificadas de acuerdo a la metodología descrita por GRADE Working Group. Este sistema, involucra dos conceptos: La calidad de la evidencia y la fuerza con la que se dan las recomendaciones. La calidad puede ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja” según las características metodológicas de la evidencia disponible, calificando cada desenlace.

Mientras la calidad de la evidencia en algunos desenlaces puede ser baja o moderada, la calidad de la evidencia total está basada en el resumen de todos los desenlaces del escenario clínico. Siendo la calificación más baja, la que determina la medición de la calidad final.

Las recomendaciones se califican en “fuertes” y “débiles”; cada una puede ser a favor o en contra una intervención.

Tabla 1. Sistema de clasificación GRADE

Calidad de la Evidencia			
Alta	Confianza alta: Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado.	⊕⊕⊕⊕	A
Moderada	Confianza Moderada :Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y pueden cambiar los resultados.	⊕⊕⊕○	B
Baja	Confianza en la estimación del efecto limitada: Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y probablemente cambien los resultados.	⊕⊕○○	C
Muy Baja	Confianza muy poca en la estimación del efecto: Cualquier estimación del efecto es incierta.	⊕○○○	D
Fuerza de las Recomendaciones			
Fuerte a favor	La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada, sólo una pequeña proporción no lo estaría.	↑↑	1
Fuerte en contra	Las recomendaciones pueden ser aceptadas como una política de salud en la mayoría de los casos.	↓↓	1
Débil a favor	La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no.	↑?	2
Débil en contra	Los valores y preferencias pueden variar ampliamente. La decisión como política de salud amerita un debate importante y una discusión con todos los grupos de interés.	↓?	2

Resultados

Este documento incluye: La Guía de Práctica Clínica en versión larga y corta para SCA con y sin ST, Guía para pacientes y cuidadores, Evaluación económica de antiagregantes, Revisiones de literatura de evaluaciones económicas para stent medicados y convencionales, heparinas y fibrinoespecíficos.

A continuación se presentan las recomendaciones ordenadas de acuerdo a las diferentes fases del proceso de atención en salud.

Recomendaciones

- Atención inicial y tratamiento pre-hospitalario
 - Atención de urgencias y hospitalización
 - Prevención secundaria

Atención inicial y tratamiento pre-hospitalario

1. Tratamiento farmacológico Pre-hospitalario

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, la administración de ASA, clopidogrel, morfina, nitratos, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, por personal de atención pre-hospitalaria (APH) comparada con la no utilización, disminuye revascularización miocárdica urgente, falla cardíaca, choque cardiogénico, muerte global, muerte cardiovascular, re-infarto y sangrado mayor, a 30 días?

Recomendaciones	
Se recomienda la utilización de ASA por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA sin ST. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada en pacientes con SCA sin ST.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○
Se recomienda la utilización de ASA por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA con ST. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta en pacientes con SCA con ST.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
Se sugiere la utilización de nitratos por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA. <i>Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	↑? ⊕⊕○○
No se recomienda la utilización de clopidogrel por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.</i>	↓↓ ⊕⊕○○
No se recomienda la utilización de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.</i>	↓↓ ⊕⊕○○
No se recomienda la utilización de morfina por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.</i>	↓↓ ⊕⊕○○

2. Fibrinólisis Pre-hospitalaria

¿En pacientes mayores de 18 años con **SCA con ST**, de menos de 12 horas de evolución, la utilización de fibrinólisis pre-hospitalaria comparada con no aplicarla, disminuye el riesgo de revascularización miocárdica urgente, falla cardíaca, choque cardiogénico, muerte global y sangrado mayor a 30 días?

Recomendaciones	
Se recomienda utilizar fibrinólisis pre-hospitalaria en pacientes mayores de 18 años con SCA con ST con menos de 12 horas de evolución, cuando el paciente no pueda ser trasladado a un centro con disponibilidad de intervencionismo antes de 90 minutos. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.</i>	↑↑ ⊕○○○
Se recomienda utilizar fibrinólisis pre-hospitalaria siempre y cuando el personal de atención pre-hospitalaria esté entrenado y capacitado en la aplicación de los fibrinolíticos y sea coordinado por un centro especializado. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.</i>	

Atención de urgencias y hospitalización

3. Clasificación del Riesgo

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, la escala GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) comparada con la escala TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) clasifica mejor el riesgo de mortalidad y de re-infarto no fatal en los primeros 30 días?

Recomendación	
Se recomienda utilizar la escala de riesgo GRACE para estratificar el riesgo de muerte intrahospitalaria y re-infarto no fatal. En caso de no disponer de la escala GRACE, se sugiere utilizar la escala de riesgo TIMI. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	

4. Métodos diagnósticos con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos

4.1. Ecocardiografía basal comparada con Angiografía coronaria

¿En pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos, cuál es la precisión diagnóstica de la ecocardiografía basal comparada con la angiografía coronaria en términos de cociente de probabilidad (*likelihood ratio, LR*) positivo y negativo, sensibilidad y especificidad?

Recomendación	
No se recomienda el uso de ecocardiografía para el diagnóstico de SCA en pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA, con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.</i>	

4.2. SPECT vs angiografía coronaria

¿En pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA, con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos, cuál es la precisión diagnóstica de la perfusión miocárdica por SPECT con estrés, comparada con la angiografía coronaria?

Recomendación	
Se recomienda el uso de perfusión miocárdica por SPECT con estrés en pacientes con sospecha de SCA con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

5. Terapia farmacológica en el Síndrome Coronario Agudo con y sin elevación del segmento ST

5.1. Terapia anti-agregante

a. Aspirina

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de ASA a dosis altas de mantenimiento (>150 mg/día) comparada con dosis bajas (<150 mg/día) reduce la incidencia de muerte, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal y sangrado mayor a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda utilizar una dosis de mantenimiento de ASA entre 75 mg y 100 mg diarios después de la dosis de carga de 300 mg en SCA. Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.	↑↑ ⊕⊕⊕⊕

b. Clopidogrel

Dosis de carga de clopidogrel

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de una dosis de carga de 300 mg vs 600 mg de clopidogrel, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda administrar en el servicio de urgencias, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en todos los pacientes con SCA. Adicionar 300 mg más si el paciente va a ser llevado a intervención coronaria percutánea (ICP). Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.	↑↑ ⊕⊕⊕⊕

Dosis de mantenimiento de clopidogrel

¿En pacientes adultos que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de una dosis de mantenimiento de 75 mg/día vs 150 mg/día de clopidogrel, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a 30 días?

Recomendación	
No se recomienda la administración de una dosis de mantenimiento de 150 mg/día de clopidogrel en pacientes con SCA. Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.	↓↓ ⊕⊕○○
Se recomienda la administración de una dosis de 75 mg/día de clopidogrel como dosis de mantenimiento en pacientes con SCA. Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.	↑↑ ⊕⊕○○

c. Terapia dual anti-plaquetaria

ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, el inicio temprano de ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a un año?

Recomendaciones	
Se recomienda el inicio temprano de la terapia dual antiplaquetaria con ASA más clopidogrel en los pacientes con SCA sin ST . <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la moderada.</i>	
Se recomienda el inicio temprano de la terapia dual antiplaquetaria con ASA más clopidogrel en los pacientes con SCA con ST independiente de la estrategia de reperfusión (fibrinólisis o angioplastia primaria). <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	

Terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, el inicio de la terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias comparado con el inicio en sala de hemodinamia, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda administrar la dosis de carga de clopidogrel desde la sala de urgencias a todos los pacientes con SCA con ST y a los pacientes con SCA sin ST de riesgo moderado y alto. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, el inicio temprano de ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor reduce, la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular y sangrado mayor a un año?

Recomendaciones	
Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio o alto, independiente de la estrategia de tratamiento inicial, incluyendo aquellos que recibieron previamente clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez se inicie ticagrelor. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	
Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA con ST que no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planee intervención coronaria percutánea primaria. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	

ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, el inicio temprano de ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a un año?

Recomendación	
Se recomienda el uso de prasugrel más aspirina en pacientes con anatomía coronaria conocida, con indicación de revascularización percutánea, que no han recibido clopidogrel, en ausencia de predictores de alto riesgo de sangrado: evento cerebrovascular previo o isquemia cerebral transitoria, peso menor a 60 kilos o edad mayor a 75 años. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕

Inhibidores de bomba de protones

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA y reciben doble antiagregación plaquetaria (ASA más clopidogrel), la administración de inhibidores de bomba de protones comparado con no administrarlos, reduce la incidencia de sangrado digestivo, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal o muerte?

Recomendación	
Se recomienda administrar inhibidores de bomba de protones a pacientes con alto riesgo de sangrado que estén siendo tratados con antiagregación dual con ASA y clopidogrel. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	↑↑ ⊕⊕○○

5.2. Terapia Anticoagulante

a. Heparina no fraccionada vs Heparinas de bajo peso molecular

¿En pacientes adultos que se presentan con SCA, iniciar la anticoagulación con heparina no fraccionada comparada con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, fraxiparina, reviparina) reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado mayor a 30 días?

Recomendaciones	
Se recomienda el uso de anticoagulación con enoxaparina en lugar de heparina no fraccionada, en pacientes con SCA sin ST . En caso de no estar disponible la enoxaparina se puede administrar heparina no fraccionada. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
Se recomienda el uso de enoxaparina en pacientes con SCA con ST en lugar de heparina no fraccionada, independiente de la estrategia de reperfusión (angioplastia primaria o fibrinólisis). En caso de no estar disponible la enoxaparina se puede administrar heparina no fraccionada. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

b. Fondaparinux vs Enoxaparina vs Heparina no fraccionada

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, administrar fondaparinux comparado con enoxaparina o heparina no fraccionada, reduce la incidencia de infarto no fatal, isquemia refractaria, muerte, sangrado mayor a 30 días?

Recomendaciones	
Se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes con SCA sin ST en lugar de enoxaparina. Se debe administrar una dosis adicional de heparina no fraccionada durante la intervención percutánea para evitar la trombosis del catéter. <i>Recomendación fuerte a favor, con calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
Se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes con SCA con ST en tratamiento médico o reperfundidos con medicamentos no fibrino-específicos, como alternativa a la heparina no fraccionada. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

c. Bivalirudina

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, iniciar la bivalirudina comparada con enoxaparina reduce la incidencia de infarto no fatal, sangrado mayor, evento cerebrovascular, muerte a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda el uso de bivalirudina en pacientes con SCA a quienes se va a realizar intervención percutánea y tienen un riesgo de sangrado alto. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

5.3. Beta-bloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, el uso de beta-bloqueadores orales e intravenosos en sala de urgencias comparado con no usarlos, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, paro cardíaco, falla cardíaca, re-hospitalización, choque cardiogénico a 30 días y a un año?

Recomendaciones	
Se recomienda administrar beta-bloqueadores por vía oral en pacientes con SCA sin contraindicaciones para su uso. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○
No se recomienda la administración de beta-bloqueadores en pacientes con SCA en riesgo de choque cardiogénico hasta que su condición clínica sea estable. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada.</i>	↓↓ ⊕⊕⊕○

5.4. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas de los receptores de angiotensina II

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, administrar IECAs/ARA II en sala de urgencias comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, falla cardíaca a 30 días?

Recomendaciones	
Se recomienda iniciar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las primeras 36 horas de la hospitalización en pacientes con SCA con fracción de eyección menor al 40%, en ausencia de hipotensión (presión sistólica menor a 100 mm de hg). <i>Recomendación fuerte a favor, con calidad de evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
Se recomienda iniciar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las primeras 36 horas de la hospitalización en pacientes con SCA con fracción de eyección mayor al 40% en ausencia de hipotensión (presión sistólica menor a 100 mm de hg). <i>Recomendación débil a favor, con calidad de evidencia baja.</i>	↑? ⊕⊕○○
Se recomienda la utilización de antagonistas del receptor de angiotensina II en los pacientes que no toleren el Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. <i>Recomendación fuerte a favor, con calidad de evidencia baja.</i>	↑↑ ⊕⊕○○

5.5. Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, iniciar los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado mayor, isquemia refractaria y re-hospitalización a 30 días?

Recomendaciones	
Se recomienda el uso de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa en el laboratorio de hemodinamia en pacientes con SCA sin ST de riesgo isquémico alto y riesgo de sangrado bajo, cuando se va a realizar intervención coronaria percutánea de riesgo alto. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕
Se sugiere el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa únicamente en el laboratorio de hemodinamia a criterio del cardiólogo hemodinamista, en pacientes con SCA con ST con riesgo de sangrado bajo, a quienes se le va a realizar angioplastia primaria y en quienes existe una carga trombótica alta. <i>Recomendación débil a favor, calidad de evidencia moderada.</i>	↑? ⊕⊕⊕○
No se recomienda iniciar el uso rutinario de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el servicio de urgencias en los pacientes con SCA. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia alta.</i>	↓↓ ⊕⊕⊕⊕

5.6. Eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con **SCA con ST**, iniciar en sala de urgencias eplerenona comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de muerte, y hospitalización a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda la administración de eplerenona en los pacientes con SCA con ST con fracción de eyección menor al 40% y al menos una de las siguientes condiciones: síntomas de falla cardíaca o diabetes mellitus. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕⊕

5.7. Estatinas desde la sala de urgencias

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, iniciar estatinas más tratamiento estándar comparado con tratamiento estándar únicamente, reduce la incidencia de re-infarto no fatal y muerte a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda administrar estatinas después de un SCA en el servicio de urgencias. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	

5.8. Calcio-antagonistas

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, administrar calcio-antagonistas en la sala de urgencias comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de re-infarto no fatal y muerte a 30 días?

Recomendación	
Se sugiere el uso de calcio-antagonistas de tipo no dihidropiridínicos para el control de los síntomas de isquemia continua o recurrente en pacientes con SCA con contraindicación para el uso de beta-bloqueadores y que no tengan disfunción sistólica. <i>Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	
Se sugiere el uso de calcio-antagonistas de tipo dihidropiridínicos de acción prolongada con el mismo fin en pacientes con SCA, que estén recibiendo beta-bloqueadores y nitratos en dosis plenas. <i>Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

6. Terapia de Revascularización en SCA sin elevación del ST

6.1. Estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA sin ST, la estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva reduce la incidencia de angina refractaria, re-hospitalización, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda iniciar la estrategia invasiva temprana (<72 horas del ingreso) en lugar de la selectiva, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio y alto. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	

6.2. Estrategia invasiva temprana en riesgo intermedio y alto

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con puntaje TIMI o GRACE de riesgo intermedio y alto, la realización de la estrategia invasiva temprana (<72 horas) comparada con el tratamiento médico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular y sangrado?

Recomendación	
Se recomienda iniciar la estrategia invasiva temprana (<72 horas del ingreso) en lugar del tratamiento médico estándar, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio y alto. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.</i>	

6.3. Intervención coronaria percutánea temprana con marcadores de alto riesgo vs tratamiento médico estándar

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con marcadores de alto riesgo según la clasificación AHCPR o con biomarcadores de riesgo elevados (troponinas, péptido natriurético cerebral y proteína C reactiva ultrasensible), la realización de ICP temprana comparada con el tratamiento médico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular y sangrado?

Recomendaciones	
Se recomienda utilizar la estrategia invasiva temprana (<72 horas) en pacientes con SCA sin ST con riesgo alto según la clasificación AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (mayores de 75 años, presencia de soplo de insuficiencia mitral, fracción de eyección menor del 40%, edema pulmonar, angina prolongada >20 minutos en reposo, cambios dinámicos del segmento ST > 0.05 mV, o bloqueo de rama presumiblemente nuevo). <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	
Se recomienda utilizar la estrategia invasiva temprana (antes de 72 horas), en pacientes con SCA sin ST , con biomarcadores positivos (Troponinas-CPK MB elevadas). <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	
Se sugiere utilizar la estrategia invasiva temprana en pacientes con SCA sin ST con péptido natriurético cerebral y proteína C reactiva ultrasensible elevados. <i>Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

6.4. Estrategia invasiva temprana inmediata vs diferida

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST la estrategia invasiva temprana inmediata (<24 horas) comparada con la diferida (24-72 horas), reduce la incidencia de isquemia refractaria, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte a 30 días?

Recomendación	
Se sugiere utilizar la estrategia invasiva temprana inmediata (<24 horas), en pacientes con SCA sin ST , especialmente en pacientes de riesgo alto por puntaje GRACE (>140) o TIMI (>4). <i>Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

6.5. Estrategia invasiva urgente vs tratamiento médico estándar

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con inestabilidad hemodinámica o eléctrica, isquemia recurrente o falla cardíaca, la estrategia invasiva urgente (primeras 2 horas) comparada con el tratamiento médico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular, choque cardiogénico y sangrado?

Recomendación	
Se recomienda utilizar la estrategia invasiva urgente (primeras 2 horas del ingreso) en pacientes con SCA sin ST , con inestabilidad hemodinámica o eléctrica, isquemia recurrente o falla cardíaca. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

6.6. Intervención coronaria con prueba de estrés positiva previa al alta

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con tratamiento médico inicial (sin estrategia invasiva) con una prueba de estrés positiva, previa al alta, realizar intervención coronaria (cateterismo y revascularización según hallazgos) comparado al manejo médico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular y sangrado?

Recomendación	
Se recomienda realizar intervención coronaria en pacientes con SCA sin ST que recibieron tratamiento médico inicial (sin estrategia invasiva) y presentaron una prueba de estrés positiva, previa al alta. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.</i>	

6.7. Estatinas previo a estrategia invasiva temprana

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA sin ST con indicación de estrategia invasiva temprana, la administración de dosis altas de estatinas previo al procedimiento, reduce la incidencia de muerte, infarto o revascularización del vaso culpable a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda administrar una dosis de carga alta de atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina antes de la ICP (intervención coronaria percutánea) a pacientes con SCA sin ST que no tengan contraindicaciones para su uso. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

7. Terapia de Revascularización SCA con elevación del ST

7.1. Intervención coronaria percutánea primaria vs fibrinólisis

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST con menos de 12 horas de evolución, la reperfusión primaria mecánica con angioplastia y stent, comparación con la administración de fibrinólisis, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación	
Se recomienda la intervención coronaria percutánea primaria con angioplastia y stent en los pacientes con SCA con ST con menos de 12 horas de evolución. Se requiere para la implementación de esta recomendación que el paciente sea llevado a la sala de hemodinamia en los primeros 90 minutos del primer contacto médico. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	

7.2. Terapia de reperfusión fibrinolítica primeras 12 horas

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST, la administración de terapia de reperfusión fibrinolítica en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas comparada con administrarla pasadas las primeras 12 horas, reduce la incidencia de re-infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular, disfunción ventricular, sangrado a 30 días?

Recomendación	
Se recomienda la administración de terapia fibrinolítica en pacientes con SCA con ST durante las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, idealmente en los primeros 30 minutos del primer contacto médico. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.</i>	

7.3. No fibrino-específicos vs fibrino-específicos

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST e indicación para reperfusión farmacológica, el uso de medicamentos no fibrino-específicos (estreptoquinasa) comparado con el uso de fibrino-específicos (tecnecteplase, alteplase y reteplase), mejora la eficacia y seguridad de la reperfusión farmacológica?

Recomendación	
Se recomienda el uso de medicamentos fibrino-específicos en pacientes con SCA con ST con indicación de fibrinólisis. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	

7.4. Intervención coronaria percutánea después fibrinólisis exitosa

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST a quienes se les realizó fibrinólisis exitosa, la realización rutinaria de Intervención Coronaria Percutánea con angioplastia y stent, en comparación con la guiada por inducción de isquemia, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, isquemia recurrente, sangrado?

Recomendación Se recomienda utilizar la intervención coronaria percutánea rutinaria temprana en lugar de la intervención coronaria percutánea guiada por inducción de isquemia, en los pacientes con SCA con ST que recibieron fibrinólisis exitosa. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.</i>	↑↑ ⊕○○○

7.5. Intervención coronaria percutánea de rescate

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST con fibrinólisis fallida, la realización de intervención coronaria percutánea de rescate comparada con la continuación de tratamiento médico o nueva dosis de fibrinólisis, reduce la incidencia muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación Se recomienda utilizar la intervención coronaria percutánea de rescate en lugar de trombolisis repetida o continuación del tratamiento médico, en los pacientes con SCA con ST después de fibrinólisis fallida. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

7.6. Intervención coronaria percutánea facilitada

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST, realizar la ICP facilitada comparada con la intervención coronaria percutánea primaria, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación No se recomienda realizar la intervención coronaria percutánea facilitada en los pacientes con SCA con ST que requieran intervención coronaria percutánea. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia alta.</i>	↓↓ ⊕⊕⊕⊕

7.7. Intervención coronaria percutánea después de 12 horas de evolución

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con **SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución, la realización de intervención coronaria percutánea** con angioplastia y stent, en comparación con la continuación de tratamiento médico reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación Se sugiere no realizar la intervención coronaria percutánea de rutina para el vaso culpable en los pacientes con SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución. <i>Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.</i>	↓? ⊕⊕⊕○

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con **SCA con ST con más de 72 horas de evolución**, la realización de intervención coronaria percutánea con angioplastia y stent, comparada con la continuación de manejo médico reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación No se recomienda la intervención coronaria percutánea rutinaria para el vaso culpable, en los pacientes con SCA con ST con más de 72 horas de evolución. <i>Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada.</i>	↓↓ ⊕⊕⊕○

7.8. Terapia fármaco-invasiva

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST, en los que no es posible hacer intervención coronaria percutánea primaria, la terapia fármaco-invasiva (angiografía y intervención coronaria percutánea rutinaria después de la fibrinólisis) comparada con el tratamiento estándar (angiografía y intervención coronaria percutánea a necesidad después de la fibrinólisis) reduce la incidencia de re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte, sangrado a 30 días?

Recomendación Se recomienda la terapia fármaco-invasiva sobre el tratamiento estándar en los pacientes con SCA con ST sometidos a fibrinólisis con reteplase, tenecteplase o activador tisular del plasminógeno. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

7.9. Stent medicado comparado con stent convencional

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, la implantación de un stent medicado comparado con stent convencional, reduce la tasa de re-infarto, necesidad de revascularización del vaso y muerte a un año?

Recomendación Se recomienda utilizar stent medicado únicamente para disminuir la tasa de revascularización repetida, especialmente en pacientes con vasos pequeños (<3mm de diámetro) y en lesiones largas (>15mm de longitud). No hay diferencias entre el stent convencional y el medicado en tasa mortalidad, re-infarto o trombosis del stent. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

8. Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo

¿En pacientes mayores 18 años que se presentan con SCA y enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo, el tratamiento percutáneo comparado con cirugía de puentes, mejora la calidad de vida y reduce la incidencia de infarto no fatal, revascularización repetida, evento cerebro-vascular, muerte a un año?

Recomendaciones Se recomienda la cirugía de puentes en pacientes con SCA y enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo, con puntaje SYNTAX alto, con o sin diabetes mellitus. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○
Se recomienda individualizar la estrategia de intervención en pacientes con SCA con enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo con puntaje SYNTAX intermedio o bajo, basado en el criterio médico y la preferencia de los pacientes. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	↑↑ ⊕⊕⊕○

Prevención secundaria

9. Terapia farmacológica en prevención secundaria

9.1. Beta-bloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, dar tratamiento con beta-bloqueadores comparado con no administrarlo, reduce la probabilidad de un nuevo evento coronario, la tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año?

Recomendación

Se recomienda continuar el tratamiento a largo término con beta-bloqueadores después de un SCA.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.



9.2. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECAs

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, dar tratamiento con IECAs comparado con no administrarlo, reduce la probabilidad de un nuevo evento coronario, la tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año?

Recomendación

Se recomienda el tratamiento a largo término con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina después de un SCA.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.



9.3. Antagonistas de los receptores de angiotensina II, ARA II

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, dar tratamiento con ARA II comparado con no administrarlo, reduce la probabilidad de un nuevo evento coronario, la tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año?

Recomendación

Se recomienda utilizar antagonistas de los receptores de la angiotensina II después de un SCA sólo cuando se presenta intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.



9.4. Estatinas

a. Consumo de estatinas independientemente de sus niveles de colesterol

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, el consumo de estatinas (independientemente de sus niveles de colesterol) comparado con el no consumo, reduce la posibilidad de tener un nuevo evento coronario?

Recomendación	
Se recomienda el uso de estatinas para alcanzar un LDL < 100 mg/dl (idealmente en pacientes de riesgo alto menor de 70 mg/dl) o alcanzar al menos una disminución de un 30% del LDL (Low - Density Lipoprotein Cholesterol), en pacientes con antecedente de SCA siempre y cuando no tengan contraindicaciones o efectos adversos documentados. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.</i>	

b. Combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA y dislipidemia que a pesar de alcanzar la meta de LDL con estatinas continúan con HDL bajo y triglicéridos elevados, la combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos comparado con estatinas únicamente, reduce la probabilidad de tener un nuevo evento coronario?

Recomendaciones	
Se sugiere no administrar ácido nicotínico ni fibratos en pacientes con SCA y dislipidemia que a pesar de alcanzar la meta de LDL (Low - Density Lipoprotein Cholesterol) con estatinas, continúan con HDL (High - Density Lipoprotein Cholesterol) bajo y triglicéridos elevados. <i>Recomendación débil en contra con calidad de la evidencia moderada.</i>	
Se sugiere administrar fibratos como alternativa a las estatinas en pacientes con antecedente de SCA y dislipidemia, pero presenten intolerancia a las estatinas. <i>Recomendación débil a favor con calidad de la evidencia moderada.</i>	

9.5. Anti-agregación dual con stent medicado

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, existe diferencia entre el tiempo de anti-agregación dual de quienes tienen stent medicado comparado con quienes tienen stent convencional para reducir el riesgo de trombosis tardía y/o muerte?

Recomendaciones	
Se recomienda dar antiagregación dual por mínimo 12 meses en pacientes con antecedente de SCA a quienes se les implantó un stent, independiente de si es medicado o convencional . <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	
Se recomienda dar 6 meses de antiagregación dual en pacientes que recibieron un stent medicado , si existe alto riesgo de sangrado y/o se requiere cirugía que no puede ser aplazada. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	
Se recomienda dar 3 meses de antiagregación dual en pacientes que recibieron un stent convencional , si existe alto riesgo de sangrado y/o se requiere cirugía que no puede ser aplazada. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

10. Control de factores de riesgo cardiovasculares

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, el control de los factores de riesgo cardiovasculares basado en metas (presión arterial, LDL HDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos y tabaquismo) comparado con el no control, reduce la probabilidad de tener un nuevo evento coronario?

Recomendación	
Se recomienda controlar los factores de riesgo basados en metas en pacientes con SCA: presión arterial <140/90, LDL <100 mg/dl (idealmente menor de 70mg/dl en pacientes de muy alto riesgo), colesterol no HDL (colesterol total menos colesterol HDL) <130mg/dl, triglicéridos <150mg/dl, hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos <7% y control del tabaquismo. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia muy baja.</i>	↑↑ ⊕○○○

11. Programa nutricional

¿Pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo que asisten a un programa de nutrición, comparados con quienes reciben únicamente las recomendaciones dadas por el médico al momento del alta, adquieren más rápidamente las metas para el control de riesgo cardiovascular y disminuyen la probabilidad de un nuevo evento coronario?

Recomendación	
Se recomienda disminuir y controlar la ingesta de grasas y aumentar el consumo de frutas y verduras en pacientes con SCA. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.</i>	↑↑ ⊕⊕○○

12. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con determinación directa del consumo de O₂, comparada con la prueba convencional, es más precisa para evaluar el consumo de oxígeno, la capacidad funcional y tiene un menor riesgo de infarto y muerte?

Recomendación	
Se sugiere no utilizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar de rutina con determinación directa del consumo de O ₂ , en lugar de la prueba de esfuerzo convencional en pacientes con antecedente de un evento coronario agudo. <i>Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.</i>	↑↑ ⊕○○○

13. Rehabilitación cardíaca

13.1. Monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de SCA, que realizan un programa dirigido de rehabilitación cardíaca, realizar monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio comparado con no hacerlo, mejora la seguridad del paciente durante la intervención evitando re-infarto, tasa de re-hospitalización, y/o muerte?

Recomendación	
Se sugiere utilizar monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio en pacientes con antecedente de SCA de riesgo moderado y alto. <i>Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.</i>	

13.2. Programa de rehabilitación cardíaca

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, un programa de rehabilitación cardíaca integral, dirigido y presencial (ejercicio terapéutico, indicaciones ergonómicas y soporte psicológico) comparado con un programa en casa o con no realizar ejercicio; es más efectivo para mejorar el nivel de entrenamiento físico, la calidad de vida relacionada con la salud, la adherencia al ejercicio, la disminución de la tasa de re-hospitalización y la muerte en el primer año post-evento?

Recomendación	
Se recomienda realizar un programa de rehabilitación cardíaca integral y dirigido en los pacientes con SCA. <i>Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia moderada.</i>	

Introducción

- Responsabilidades y financiación
- Miembros del grupo desarrollador de la guía (GDG)
 - Participación de pacientes y cuidadores
- Información epidemiológica general, aspectos clínicos generales
 - Objetivos
 - Población
- Aspectos clínicos centrales
 - Bibliografía

1. Responsabilidades y financiación

El Ministerio de la Protección Social encargó a la Universidad de Antioquia el desarrollo de una Guía de Atención Integral sobre el Síndrome Coronario Agudo (SCA) en mayores de 18 años. La guía establece recomendaciones basadas en la evidencia clínica disponible y en la racionalización del gasto.

La guía sintetiza la evidencia científica existente para dar recomendaciones acerca de la atención pre-hospitalaria, urgencias, hospitalización y prevención secundaria en pacientes adultos con SCA con y sin elevación del segmento ST.

Las guías clínicas del Ministerio son la referencia para la aplicación de procesos en los tres niveles de atención como se define en el ámbito asistencial del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia. Las declaraciones contenidas para cada proceso reflejan la evidencia científica utilizada durante el tiempo en que fueron preparadas.

La Guía de Atención Integral (GAI) basada en la Evidencia, para la Detección temprana, Atención Integral, Seguimiento y Rehabilitación de pacientes con diagnóstico de un evento coronario, fue financiada en su totalidad con recursos del Ministerio de la Protección Social de Colombia organismo que en conjunto con el Consejo del programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la salud del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias; aprobó la asignación de recursos del fondo de investigaciones en salud para la apertura de la convocatoria 500 del año 2009, en la cual se estableció la necesidad de desarrollar una GAI para pacientes con SCA, entre otras enfermedades consideradas prioridad para el país.

Las Universidades, Pontificia Javeriana, Nacional y Antioquia, conformaron la alianza para el Centro Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud, CINETS; y participaron en el diseño de las propuestas que concursaron en la Convocatoria Pública Nacional descrita. Como producto de este concurso, el proyecto liderado por la Universidad de Antioquia en asocio con las otras dos universidades, fue aprobado para su ejecución luego de haber sido evaluado por pares internacionales.

2. Miembros del grupo desarrollador de la guía (GDG)

El GDG es un grupo multidisciplinario que asegura que todas las áreas del conocimiento concernientes a la enfermedad estén representadas y que toda la evidencia científica sea localizada y evaluada en forma crítica.

El GDG está conformado por:

- Líder del grupo
- Profesionales clínicos y Expertos Metodológicos
- Expertos en economía de la salud
- Pacientes
- Expertos temáticos

El GDG está liderado por médico internista, cardiólogo con especialización en hemodinamia y conocimientos en epidemiología; presidente de la Asociación Colombiana de Medicina interna, ACMI; cardiólogo intervencionista en la Clínica Medellín y en el Hospital Universitario San Vicente de Paul. Profesor y coordinador del departamento de cardiología clínica y cardiología intervencionista de la Universidad de Antioquia. La coordinación general y metodológica las guías desarrolladas por la Universidad de Antioquia, estuvo liderada por médica fisiatra y epidemióloga clínica, profesora de la Universidad de Antioquia; coordinadora del Grupo de Rehabilitación en Salud y representante de la Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

El grupo de expertos metodológicos incluyó médicos con maestría en ciencias clínicas y epidemiólogos clínicos, profesores de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina y el Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia, pertenecientes al Grupo de Investigación en Epidemiología Clínica, GRAEPIC. Para el análisis económico se conformó un grupo de profesionales pertenecientes al Grupo de Investigación en Economía de la Salud, GES; ambos grupos de la Universidad de Antioquia.

De los profesionales clínicos se incluyeron cinco médicos internistas, incluyendo un médico cardiólogo y un estudiante de sub-especialización en Cardiología. Dos especialistas en medicina física y rehabilitación con maestría en epidemiología clínica.

El grupo de expertos temáticos estuvo conformado por seis médicos, cinco de ellos con especialización en medicina interna y cardiología; un especialista en medicina de Urgencias y experiencia en cuidado crítico. Adicionalmente una nutricionista, fue invitada para la discusión de algunas preguntas específicas en prevención secundaria.

Las entidades incluidas en el grupo desarrollador son: ACMI, la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, el Grupo de Rehabilitación en Salud y a la Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

3. Participación de pacientes y cuidadores

Con el propósito de identificar la percepción de los pacientes acerca de la importancia de las actividades que se realizan en cada momento de la atención, se aplicó una encuesta a 164 pacientes seleccionados con antecedente de SCA que asisten a programas de rehabilitación. Los pacientes que participaron pertenecen a centros de rehabilitación ubicados en Medellín (42.7%), Cali (38.4%), Duitama (13.4%) y Bogotá (5.5%).

Los pacientes debían ser mayores de edad, haber padecido de algún evento coronario en el último año y actualmente pertenecer a un programa de rehabilitación física en alguno de los centros encuestados. En la encuesta se les pedía a los pacientes evaluar la importancia de determinados procedimientos médicos en cuatro tiempos de atención médica después de sufrir un evento coronario (atención pre-hospitalaria, urgencias, hospitalización y pos-hospitalización). **Ver Anexo 1. Encuesta de puntos de vista y preferencias de los pacientes.**

4. Información epidemiológica general, aspectos clínicos generales

Los avances en la ciencia han mejorado las condiciones de salud de la población y están determinadas principalmente por el nivel sociocultural y económico. Por ello, los países considerados como desarrollados, dado su nivel de industrialización, enfrentan una transición demográfica, en la que pasaron de enfrentar enfermedades relacionadas con las deficiencias nutricionales e infecciones, a combatir enfermedades clasificadas como degenerativas, entre las cuales se encuentra la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los países latinoamericanos, incluido Colombia, enfrentan en mayor o menor medida dificultades generadas por la “Transición Epidemiológica”, ya que no se han controlado situaciones de salud y enfermedades prevenibles, y al mismo tiempo aumenta el impacto de enfermedades crónicas y degenerativas. Considerando además la gran heterogeneidad en las diferentes regiones geográficas (1).

La prevalencia de la enfermedad coronaria en países en desarrollo, se incrementó en la última década quizás debido al efecto de la urbanización, el cambio en el estilo de vida, la mayor prevalencia y severidad de los factores de riesgo, la manifestación a edades más tempranas de la enfermedad arteriosclerótica y al rápido crecimiento de la población. Los países latinoamericanos se enfrentan a una epidemia de enfermedad cardíaca aterosclerótica. En 1990, se registraron casi 800.000 muertes por causas cardiovasculares, mientras que se presentaron menos de 500.000 muertes atribuidas a enfermedades infecciosas y parasitarias (2).

En Colombia el panorama no es diferente, la expectativa de vida en la población se proyecta de 67.8 años de 1985-1990 a 73.9 años del 2010-2015; es decir, durante este periodo la población mayor de 45 años se triplicará, lo que aumentará la incidencia y la prevalencia de la enfermedad cardíaca aterosclerótica con el consecuente incremento en el costo de atención en salud (3). Paralelamente y según las estadísticas publicadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas, DANE; de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades CIE-10, la enfermedad isquémica cardíaca fue la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la agresión. La alta morbilidad y mortalidad de esta entidad plantea un reto importante debido al impacto que producen en el estado de salud, en la calidad de vida, y en los aspectos sociales, laborales y económicos (4).

El estudio de carga de enfermedad en Colombia 2005 demostró que la mayoría de la carga de la enfermedad según AVISAS (años de vida saludable perdidos por muerte prematura o por vivir con discapacidad) está dada por las enfermedades crónicas no transmisibles con un 76%; por condiciones transmisibles, maternas, perinatales y de la nutrición con un 15% y a lesiones 9% (5). La cardiopatía hipertensiva y la cardiopatía isquémica se ubican dentro de las primeras diez causas, tanto en hombres como en mujeres, según el mismo estudio.

A pesar de los efectos causados por la enfermedad aterosclerótica y en especial de su manifestación como SCA, existe evidencia científica suficiente para demostrar que la intervención adecuada, específicamente en la etapa aguda, permite modificar la progresión de la enfermedad y minimizar el daño que se produce en el corazón, con la consecuente disminución en la mortalidad y la mejoría en la calidad de vida del grupo poblacional afectado o en riesgo.

En el Plan Nacional de Salud Pública, la enfermedad aterosclerótica cardíaca y los SCA, como principal manifestación, está considerada dentro del grupo de enfermedades catastróficas, crónicas no transmisibles. Esta patología afecta a la población adulta en forma importante y genera la necesidad de una guía de atención para los pacientes con SCA, que aborde de manera integral el problema y tenga en cuenta aspectos de prevención, tratamiento y rehabilitación, por medio de recomendaciones para la buena práctica clínica, basadas en la mejor evidencia científica disponible y en la racionalización de costos, con el propósito de mejorar atención en salud de esta población y su calidad de vida por medio de la actualización del Plan Obligatorio de Salud.

Una revisión preliminar de la literatura nos muestra la existencia de múltiples guías de manejo del SCA que plantean controversias en algunos aspectos terapéuticos relevantes; a pesar de que las recomendaciones están basadas en estudios similares e incluso, en algunos casos el mismo estudio, estos pueden dar lugar dos recomendaciones diferentes (6). Por ejemplo, las dos guías clínicas más citadas y revisadas, la Guía de la European Society of Cardiology y la guías de las sociedades americanas: American Heart Association y American College of Cardiology, incluyendo su reciente actualización (7), discrepan en la recomendación del tipo de anticoagulación y de antiagregación de elección en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Por lo tanto, es necesario hacer un trabajo cuidadoso, basado en la revisión sistemática de la evidencia científica disponible, para evaluar esta incertidumbre y lograr las mejores recomendaciones posibles cumpliendo criterios básicos de calidad (8), de acuerdo con las condiciones particulares de nuestro medio.

El concepto Síndrome Coronario Agudo incluye el espectro de manifestaciones clínicas que se producen posteriores a la ruptura de la placa aterosclerótica situada en el árbol arterial coronario; usualmente acompañado de trombosis, vasoconstricción y embolización con diferentes grados de obstrucción de la perfusión miocárdica (9). El diagnóstico es establecido por la presencia de dos de tres factores: cuadro clínico típico, alteraciones electrocardiográficas y elevación de marcadores séricos de necrosis miocárdica (10). Algunas imágenes pueden definir el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, como la presencia de trastornos segmentarios nuevos de la contractilidad en la ecocardiografía o de perfusión en la medicina nuclear (11).

Es claro que el cuadro clínico es importante en la sospecha diagnóstica del síndrome coronario agudo, sin embargo no posee ni la sensibilidad ni la especificidad suficiente para ser utilizado en forma aislada, por lo que debe hacerse en conjunto con otros hallazgos, como cambios electrocardiográficos, elevación enzimática u otras pruebas especiales. El biomarcador preferido para establecer necrosis miocárdica es la troponina, sin embargo se debe tener en cuenta que su elevación no indica el mecanismo, por lo que hay que descartar otras enfermedades relacionadas con su elevación, entre ellas miocarditis, disección aortica, embolismo pulmonar, falla cardíaca, falla renal, sepsis, arritmias, síndrome de Takotsubo y rhabdomiolisis entre otras (11).

Es importante la toma de un electrocardiograma de doce derivaciones después del primer contacto médico, independiente del escenario en que este se produzca. La detección de elevación de novo del segmento ST de 0.1 mV en dos derivaciones contiguas define la presencia de un SCA con ST, excepto en las derivaciones V1 a V3, en las cuales se requiere de la elevación de 0.15 mV en mujeres y de 0.2 mV en hombres. La detección

de depresión horizontal o con pendiente hacia abajo de 0.05 Mv o más en dos derivaciones contiguas o de inversión de la onda T mayor de 0.1 Mv en dos derivaciones contiguas con onda R prominente o relación R/S >1, sugiere isquemia miocárdica y por tanto la presencia de SCA sin elevación del segmento ST (11).

Pacientes con síntomas atípicos y sospecha de SCA, que se presenten al servicio de urgencias y cuyos estudios iniciales sean negativos, podrían beneficiarse de la realización de otras pruebas: angiografía tomográfica, imagen de perfusión miocárdica o ecocardiografía de estrés (10,12). De igual manera, el seguimiento clínico, electrocardiográfico y enzimático en periodos cortos (6-8 horas) en unidades de dolor de pecho, aportan datos importantes para establecer el diagnóstico.

El síndrome coronario agudo (SCA) se clasifica en, SCA con elevación del segmento ST y SCA sin elevación del segmento ST, de acuerdo a la presencia de cambios en el punto J en el electrocardiograma, los cuales permiten definir rápidamente dos grupos con características y estrategias de tratamiento diferentes.

Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST: se asocia en la mayoría de los casos a una oclusión completa de la luz de la arteria por trombo que origina un infarto transmural y característicamente se manifiesta con supra-desnivel del punto J en el electrocardiograma.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: se caracteriza por disminución crítica pero no completa de la luz de las arterias coronarias o con circulación colateral, por múltiples mecanismos fisiopatológicos, entre ellos agregación plaquetaria, trombosis, inflamación y/o vaso-espasmo.

La aterotrombosis es una enfermedad arterial sistémica y progresiva que inicialmente compromete la íntima de las arterias de mediano y gran calibre, y es responsable del infarto agudo de miocardio, de la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Es un término relativamente nuevo, que reconoce la estrecha relación entre el desarrollo de la placa aterosclerótica y la formación de trombo en forma aguda en los eventos vasculares (13). Es la principal causa de muerte en los países industrializados, por encima de las infecciones, las neoplasias y otras (1). Los análisis de la cohorte original del estudio Framingham en Estados Unidos, muestran que la expectativa de vida se acorta en forma importante con la presencia de la enfermedad aterotrombótica. Así, un hombre de 60 años disminuye su expectativa de vida en 7.4 años si tiene historia de algún evento aterotrombótico, 9.2 años si el evento fue un infarto de miocardio y 12 años si fue una enfermedad cerebrovascular (14,15).

Las patologías cardiovasculares y la enfermedad cerebrovascular producen un alto costo, que ha sido estimado en Estados Unidos en \$297.7 billones de dólares, e incluye \$179 billones en costos directos y \$118.5 billones de dólares en costos indirectos por la pérdida en la productividad laboral y social por la morbilidad que produce y la mortalidad temprana (16). Los costos de atención durante el primer año del evento índice ascienden a \$12.058 dólares por paciente, en comparación con \$ 2.569 dólares por angina estable, \$15.540 dólares por infarto de miocardio no fatal y \$17.532 dólares por infarto de miocardio fatal.

Los países latinoamericanos se enfrentan a una epidemia de grandes proporciones sin haber logrado cambiar aún las tasas actuales de mortalidad. El estudio de Rodríguez y colaboradores (17) demostró disminución de la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en Estados Unidos, Canadá y Argentina, un

poco menor en países como Brasil, Cuba, Chile y Puerto Rico y una tendencia al ascenso en Colombia, Costa Rica, México y Ecuador. El aumento en estas tasas de mortalidad tiene que ver con el estado socioeconómico de la población, lo cual se demuestra por la relación entre el producto interno bruto y la mortalidad 30 días después del infarto agudo de miocardio; sin embargo, este hallazgo se puede explicar también por las características basales de la población estudiada y por otros factores diferentes. En un reciente análisis se demuestra que la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte en el 33.7% en las Américas; la tendencia en los últimos años se mantiene, aunque específicamente en Colombia hubo disminución de la mortalidad, con reducción promedio del 19% y comparado con países de altos ingresos, los de ingresos medios bajos tienen promedio de mortalidad 56.7% mayor y los de ingresos medios altos como Colombia tienen un 20.6% mayor (18).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares, el estudio CARMELA (19), realizado en siete ciudades capitales de Latinoamérica, demuestra que el diagnóstico previo de la hipertensión y la diabetes fue alto, 64% y 78% respectivamente, pero fue muy bajo para dislipidemia, tan solo 41%. La mayoría de los individuos incluidos no tenían tratamiento: 88% en dislipidemia, 67% en diabetes y 53% en hipertensión arterial. Sin embargo el dato más preocupante es el control de los pacientes con tratamiento farmacológico, sólo el 51% de los hipertensos, el 16% de los diabéticos y el 52% de los dislipidémicos cumplían las metas. El análisis del INTERHEART Latin America Study (20) demuestra que los factores de riesgo clásicos explican el 88% del riesgo atribuible poblacional.

El Ministerio de Protección Social en su publicación de indicadores de salud 2007-2008 (4), reportó a las enfermedades del aparato circulatorio como la primera causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres, por encima de las causas externas como agresiones y homicidios. La tasa de mortalidad general reportada fue de 444.2 x 100.000 habitantes; la mortalidad por enfermedades transmisibles fue de 32.2 x 100.000 habitantes; por enfermedad isquémica del corazón en personas de 45 y más años de edad de 262.3 x 100.000 habitantes; por neoplasias de todo tipo de 74.3 x 100.00 habitantes; y la mortalidad por homicidios y lesiones infligidas intencionalmente por otra persona de 43.5 x 100.000 habitantes, por mencionar algunas.

La atención de las personas con enfermedad cardiovascular comienza antes de que se haga clínicamente manifiesta, y es posiblemente este tipo de acercamiento el que produce mejores resultados. La eliminación completa de la enfermedad coronaria, permitiría mejorar la expectativa de vida en 9.8 años, mientras que la completa eliminación de todas las formas de cáncer lo haría en tan sólo 3 años. La asistencia médica temprana, el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento adecuado de acuerdo a la estratificación del riesgo, permitirá cambiar el impacto en la morbilidad y mortalidad de los SCA.

La presente Guía pondrá al alcance de los servicios de salud y de la población en general, recomendaciones sobre tecnologías modernas; la utilización de nuevas terapias como la implantación de stent intracoronario, los stent recubiertos con medicamentos, las heparinas de bajo peso molecular, las nuevas tienopiridinas, los inhibidores directos de trombinas, los inhibidores del receptor plaquetario de glicoproteína IIb/IIIa y otros. La utilización de nuevos métodos diagnósticos, que en principio parecen aumentar los costos de atención de los pacientes con SCA, realmente podrían bajar los costos a mediano y largo plazo al disminuir

las complicaciones, los días de estancia hospitalaria, las rehospitalizaciones, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, los nuevos eventos clínicos y la mortalidad.

Una revisión preliminar de la literatura sugiere que existe una heterogeneidad importante interregional en el manejo de los pacientes con SCA (21-23); y es conocido que las diferencias en las políticas de salud y la adherencia a las guías internacionales de tratamiento, están influenciadas por factores de tipo geográfico, social, cultural, económico e individual; condiciones que modulan el acceso a la literatura científica, los recursos en salud, tecnologías nuevas, disponibilidad de nuevos medicamentos, entre otros (24). Por lo tanto, la revisión sistemática permitirá establecer y estandarizar la atención integral de los pacientes con SCA, lo que sin duda redundará en una reducción de la tasa de mortalidad, mejoría en la calidad de vida y disminución en el costo económico y social de la población colombiana afectada por la enfermedad aterosclerótica. La evaluación de la adherencia a las guías de manejo ha demostrado que la mortalidad es inversamente proporcional al cumplimiento de las recomendaciones estipuladas (25).

5. Objetivos

Objetivos Generales

Desarrollar de manera sistemática una Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia para disminuir la mortalidad, morbilidad y mejorar la funcionalidad y calidad de vida de las personas con un Síndrome Coronario Agudo, por medio de un equipo interdisciplinario y con la participación de pacientes y actores involucrados en la atención de esta situación.

Objetivos Específicos

- Hacer recomendaciones basadas en la evidencia para la atención pre-hospitalaria, hospitalaria y ambulatoria de las personas con SCA con ST y SCA sin ST para mejorar la efectividad y la seguridad de las intervenciones.
- Desarrollar recomendaciones efectivas y seguras, basadas en la evidencia para la prevención secundaria de las personas que han tenido un SCA.
- Realizar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, intervenciones farmacológicas, intervencionistas y de rehabilitación que mejoren la mortalidad, la morbilidad, la funcionalidad y la calidad de vida de las personas con SCA.
- Hacer evaluaciones económicas de alternativas de tratamiento objeto de algunas recomendaciones de la Guía cuando esto sea adecuado y de acuerdo con criterios estrictos de priorización.
- Proponer estrategias e indicadores de seguimiento para la implementación y adherencia a la guía por parte de los diferentes usuarios.
- Involucrar en el desarrollo de la Guía a los pacientes y usuarios por medio de estrategias de difusión y socialización en cada una de las fases de la Guía.

6. Población

Grupos que se consideraron

Adultos hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST.

Grupos que no se consideraron

Angina estable crónica

Angina variante o de Prinzmetal

Dolor torácico de origen no coronario

7. Aspectos clínicos centrales

Ámbito asistencial

La presente guía incluye recomendaciones a los profesionales que conforman las diversas Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, IPS; públicas o privadas, así como las Entidades Promotoras de Salud, EPS; de acuerdo con los diferentes niveles de atención en salud. Presenta indicaciones para atención y tratamiento pre-hospitalario, hospitalario y ambulatorio, la referencia y contra-referencia de los pacientes entre los diferentes niveles de atención.

Usuarios

Las recomendaciones de esta GAI son dirigidas al personal de atención pre-hospitalaria, médicos generales, enfermeras, especialistas en: urgencias, medicina interna, cardiología, hemodinamia, cirugía cardiovascular, cuidado crítico, medicina física y rehabilitación, medicina del deporte, rehabilitadores cardíacos y cuidadores.

Aspectos clínicos cubiertos por la Guía

Se incluyen recomendaciones con base en la mejor evidencia científica para:

- Atención Pre-hospitalaria
- Manejo en Urgencias
- Atención Hospitalaria e Intervencionismo
- Prevención Secundaria

Aspectos clínicos no cubiertos por la Guía

- Prevención Primaria
- Dolor torácico inespecífico
- Técnica de revascularización percutánea
- Técnicas de revascularización quirúrgica
- Complicaciones mecánicas de los síndromes coronarios agudos
- Complicaciones del ritmo en el curso del síndrome coronario agudo

Esta GPC tiene tres productos finales

- GPC completa
- GPC versión corta
- GPC para pacientes

Esta guía referencia, actualiza o amplía las bases de las recomendaciones de guías de práctica clínica publicadas anteriormente en Colombia. La actualización de esta Guía debe ser realizada con la misma metodología y rigurosidad que el empleado para su desarrollo. Se podrá replantear el foco y se deberán tener en cuenta los comentarios de usuarios y errores identificados. La institución responsable de la aplicación de la GPC tiene la responsabilidad de actualizarla en forma periódica. El GDG de acuerdo con la guía metodológica, recomienda que se inicie el proceso de revisión 4 años después de la publicación. Esto implica que la guía estará vigente 6 años si se tiene en cuenta que la construcción y la actualización de una guía puede tardar dos años.

Bibliografía

1. Organization WHO. The Global Burden of Disease 2004 Update. Causes of Death. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html (March 2009).
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden for Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276.
3. Cubillos LA, Casas JP, Morillo C, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic *Am Heart J* 2004; 147:412-7.
4. OPS, Ministerio de Protección Social de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Indicadores básicos 2010. Situación de Salud en Colombia. http://new.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=135.
5. Acosta R, Peñaloza RE, Rodríguez J. Carga de enfermedad en Colombia 2005: resultados alcanzados. http://www.cendex.org.co/GPES/informes/PresentacionCarga_Informe.pdf
6. BJC staff. Optimising medical treatment of ACS. *Br J Cardiol* 2010; 17:s9-s14.
7. Jneid H, Anderson JL, Wright S et al. 2012 Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Unstable Angina Non ST Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*; 2012;126:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0.
8. Qaseem A, Forland F, Macbeth F et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med*. 2012; 156:525-531.
9. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KA. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. En: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Camm J, Luscher T, Serruys P. eds. Blackwell Publishing 2012.
10. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR et al. Part 9: Acute Coronary Syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122; S422-S465.
11. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116; 2634-2653.
12. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012; 367:299-308.
13. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable consequences and life threatening consequences. *Eur Heart J* 2004; 25, 1197-

- 1207.
14. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L for NEDCOM. A cardiovascular life history. *Eur Heart J* 2002; 23, 458–466.
15. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in Adulthood and life expectancy. *Hypertension* 2005;46:280-286.
16. Roger V, Go AS, Lloyd-Jones D et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2012 Update: A Report From the American Heart. *Circulation* 2012; *Circulation*. 2012; 125:e2-e220.
17. Rodríguez T, Malvezzi M, Chateonud L et al. Trends in mortality from coronary heart disease in the Americas: 1970-2000. *Heart* 2006;92:453–460.
18. Marinho de Souza MDF, Pinheiro Gawryszewski V, Orduñez P et al. Cardiovascular Disease mortality in the Americas: current trends and disparities. *Heart* 2012;98:1207-1212.
19. Silva H, Hernandez R, Vinueza R et al. Cardiovascular Risk Awareness, Treatment, and Control in Urban Latin America. *Am J Ther* 2010; 17: 159–166.
20. Lanás F, Avezum A, Bautista L. Risks factor for Acute Myocardial infarction in Latin America. *Circulation*. 2007; 115:1067-1074.
21. Hernandez E. Epidemiología del síndrome Coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en latinamerica. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(Supl 2):34-43.
22. The ACCES Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: Acute Coronary Events a multinational Survey of current management Strategies. *Am Heart J* 2011; 162:852-859.
23. Cohen M, Pacchiana CM, Corbalán R et al. Variation in patient management and outcomes for acute coronary syndromes in Latin America and North America: Results from the Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression using Integrelin Therapy PURSUIT trial. *Am Heart J* 2001; 141:391-401.
24. Gersh B, Sliwa K, Mayosi M, Yusuf S. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010 31, 642–648.
25. Coma-Canella I. Relationship Between Mortality Due to Acute Myocardial Infarction and Adherence to Clinical Guidelines. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:189-92.



Metodología

- Conformación del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)
 - Conformación de Grupos de Apoyo de la GAI
- Formación del Grupo Desarrollador de la Guía, GDG
 - Declaración de conflictos de interés
 - Definición del Alcance y Objetivo de la GAI
- Definición de los aspectos de salud incluidos en la guía (Preguntas Clínicas)
 - Identificación y Gradación de desenlaces
- Primera socialización: alcance, objetivos, preguntas y desenlaces de la Guía
 - Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica
 - Selección y evaluación de la calidad de las GPC
- Decisión de adaptación o desarrollo de Novo de la GPC
- Desarrollo de novo de una Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia
 - Evaluación Económica
- Definición de estrategias para la difusión, diseminación y adopción de la GAI e Indicadores de seguimiento
 - Preparación final de la Guía de Atención Integral
 - Bibliografía

El desarrollo de la primera GPC basada en la evidencia para SCA en Colombia fue una investigación integradora realizada para construir recomendaciones basadas en evidencia con evaluación explícita de la efectividad, daño y costo-beneficio. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica encaminada a reducir la brecha existente en el manejo de un evento coronario agudo. Las preguntas se plantearon en cada uno de los aspectos del proceso de atención en salud en el que los usuarios de la guía y los pacientes tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica de GPC publicadas y de estudios primarios y revisiones sistemáticas. El proceso incluyó búsqueda, selección, extracción de información, apreciación crítica de la calidad, elaboración de tablas de evidencia y consenso en la formulación de las recomendaciones. Según las especificidades de algunas preguntas, fue necesario también llevar a cabo RSL para estudios económicos y evaluaciones económicas (costo-efectividad; costo-utilidad).

El desarrollo de la guía comprendió los siguientes pasos:

1. Conformación del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)

Líder de la guía: Experto clínico, con conocimiento en la metodología y desarrollo de la GAI, convocó y dirigió el desarrollo de la GAI en sus diferentes etapas. Se encargó junto con la coordinadora de las GAIs de la UdeA de la gestión académica y financiera del proyecto, participaron en la verificación del cumplimiento de la metodología y el liderazgo en los consensos. Coordinaron la relación inter-institucional con las demás universidades en aspectos como formación conjunta y apoyo internacional.

Expertos clínicos: Profesionales clínicos de diferentes áreas y disciplinas, expertos en el tema desarrollado en la GAI, con formación básica en medicina basada en la evidencia, MBE. Participaron en la elaboración de las preguntas, selección y clasificación de los desenlaces, selección de guías y evaluación de la calidad de estas, en las revisiones sistemáticas y en la elaboración de recomendaciones.

Expertos metodológicos: Estuvo integrado por todos los epidemiólogos clínicos, o maestros en ciencias clínicas, salubristas, bio-estadísticos con experiencia en revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de práctica clínica. Participaron en la elaboración de las preguntas, selección y clasificación de los desenlaces, selección de guías y evaluación de la calidad de estas, en las revisiones sistemáticas y en la elaboración de recomendaciones. Con énfasis en la evaluación en la calidad metodológica de los estudios primarios, meta-análisis y revisiones, basados en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Expertos en evaluación económica: Realizaron priorización de preguntas económicas y desarrollaron RSL de evaluaciones económicas y una evaluación económica de novo aplicada a nuestro país. También participaron en la elaboración y socialización de las recomendaciones.

Implementación: Un profesional del área de salud, con formación en salud pública tuvo la función de desarrollar la propuesta para la disseminación, implementación y elaboración de indicadores.

2. Conformación de Grupos de Apoyo de la GAI

Bibliotecólogos: Profesionales en bibliotecología para apoyo de búsqueda de literatura médica y científica, asesoría en edición y organización de referencias bibliográficas.

Profesionales en gestión administrativa: Profesionales con capacidad para manejar bases de datos, comunicarse con el grupo desarrollador de la guía y el grupo de expertos, facilitar la gestión administrativa entre el GDG, los expertos y las universidades, realizar informes periódicos de la gestión académica y financiera del proyecto, programar junto con el comunicador, las reuniones, talleres y eventos de socialización de la GAI.

Comunicador Social: Profesional encargado de las reuniones de socialización de la guía, talleres y encuentro con expertos. Difusión de cada una de las fases de la GAI por diferentes medios de comunicación y redes sociales a todo el país y grupos interesados.

Expertos clínicos externos: Expertos clínicos de las diferentes universidades, asociaciones científicas, quienes participaron en la validación de las diferentes etapas de la elaboración de la guía y en los grupos de consenso.

Representantes de los pacientes: Inicialmente participó un grupo focal de pacientes con quienes se hizo una encuesta que fue modificada de acuerdo al análisis posterior. Esta encuesta fue enviada a 164 pacientes en diferentes ciudades del país con SCA inscritos en un programa de rehabilitación cardíaca. Se indaga por aspectos como la definición de valores, preferencias, oportunidades y dificultades en el proceso de atención.

Otros actores: Voceros de las EPS e IPS públicas y privadas; proveedores medicamentos, de tecnología médica e insumos; representantes de las Direcciones y Secretarías Seccionales de Salud, del Ministerio de Salud y Protección Social, de Colciencias, asociaciones científicas y de las universidades. Se invitaron para la socialización en las diferentes fases del desarrollo de la GAI, como la formulación de las preguntas y las recomendaciones. Las inquietudes de estos actores fueron respondidas en el momento de su presentación, algunas de las sugerencias se discutieron en el grupo desarrollador de la guía y se adoptaron en caso de ser adecuadas.

Revisores externos: Seleccionados por la institución financiadora con el objetivo de evaluar la versión final de la Guía y mejorarla con comentarios acerca del contenido y metodología del desarrollo de la GPC. Se involucraron las sugerencias del evaluador externo de la Guía.

3. Formación del Grupo Desarrollador de la Guía, GDG

En el marco del desarrollo del proyecto Guías de Atención Integral se realizaron diferentes talleres, cursos y seminarios de formación en los tópicos necesarios para la elaboración e implementación de las Guías de Práctica Clínica (1), estos fueron realizados en convenio con las Universidades integrantes de la Alianza CINETS y en la mayoría de estas, se contó con la participación de diferentes organizaciones mundiales líderes en el desarrollo de metodologías de investigación en GPC. **Ver Anexo 2. Talleres de Formación.**

A continuación se enumeran los talleres de formación realizados en el desarrollo de la GAI:

- Taller de formación en lectura crítica de la literatura médica y en aspectos generales de cómo hacer una Guía de Práctica Clínica para todo el Grupo desarrollador de la Guía. Universidad de Antioquia.
- Taller sobre Guías de Práctica Clínica y formulación de preguntas clínicas y económicas, con la participación del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), liderado por la Pontificia Universidad Javeriana.
- Taller sobre adaptación e implementación de guías, con la participación del grupo elaborador de Guías de New Zealand, liderado por la Universidad Nacional de Colombia.
- Taller sobre evaluación de calidad de la evidencia, metodología GRADE, con la participación de un invitado de la Universidad de Miami, liderado por la Pontificia Universidad Javeriana.
- Taller sobre Meta-análisis para múltiples tratamientos, liderado por la Pontificia Universidad Javeriana.
- Taller sobre evaluación económica, con la participación del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), liderado por la Pontificia Universidad Javeriana.
- Taller sobre “Políticas de salud basadas en evidencia.” con la participación de la Universidad de McMaster, liderado por la Universidad de Antioquia.
- Taller sobre Implementación de las GPC con la participación del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), liderado por la Pontificia Universidad Javeriana.

4. Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si éstos inhiben de forma parcial o total a un miembro del GDG o de los expertos para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se utilizaron las recomendaciones y herramientas propuestas en la Guía Metodológica (2). La totalidad del proceso de registro y toma de decisiones, fue documentada por el líder de la GAI y formó parte de la documentación del proceso de desarrollo de la guía.

Evaluación de los intereses y proceso de decisión de los miembros del GDG

La declaración abierta de conflictos de interés por parte del GDG se realizó por escrito, utilizando la Herramienta 1 de la Guía Metodológica. En el inicio de la conformación de las preguntas clínicas (mayo del 2011), los formularios diligenciados fueron evaluados por todos los integrantes del grupo con el fin de decidir la participación plena o parcial de los investigadores en el desarrollo de la GAI.

Los conflictos de interés reportados correspondían mayoritariamente a financiación por parte de farmacéuticas en congresos nacionales e internacionales y en la participación como miembros activos en asociaciones científicas. Luego de someterlos a evaluación se determinó que ninguno de los conflictos declarados constituía una restricción que impidiera el juicio profesional sobre un interés primario, que pusieran en riesgo la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, ni que influyeran otros intereses secundarios, ya fueran beneficio financiero, de prestigio o de promoción personal o profesional.

Un año después (junio del 2012), el formato de declaración de conflictos de interés fue actualizado y publicado en la página web de la Alianza CINETS para su divulgación. El análisis de los posibles conflictos

encontrados, que se incluye en el Anexo 3, no dio lugar a modificaciones entre los miembros del GDG. **Ver Anexo 3. Registro de conflictos de interés.**

5. Definición del Alcance y Objetivo de la GAI

Para la participación en la convocatoria se realizó una propuesta con la definición del alcance y objetivos con base en expertos temáticos y metodológicos pero de una manera preliminar, por lo que se plantearon de nuevo con la participación de todo el GDG.

El GDG determinó los siguientes puntos: Objetivos de salud, alcance de la guía, beneficio o resultado esperado, usuarios de la guía, población objetivo, poblaciones excluidas. Tal y como se presentan en la introducción de este documento.

6. Definición de los aspectos de salud incluidos en la guía (Preguntas Clínicas)

Con base en el alcance, propósitos y objetivos de la Guía se retomaron las preguntas genéricas y específicas propuestas inicialmente, con el objetivo de incluir la perspectiva de todo el GDG.

A partir de las preguntas aprobadas se hizo una re-estructuración con la estrategia PECOT: Población; Exposición o intervención; Comparación; Desenlace/outcome; y Tiempo (3,4). Posteriormente se seleccionó una pregunta para la evaluación económica y se decidieron que preguntas con componente económico, ameritaban una revisión de la literatura. **Ver Anexo 4. Preguntas genéricas y estructuradas.**

7. Identificación y Gradación de desenlaces

Definición de los desenlaces: Los desenlaces en salud se clasificaron en relevantes para los pacientes en donde se incluyen los resultados en los aspectos clínicos de la enfermedad; y por último, los denominados indirectos, que se refieren a mediciones clínicas no relacionadas directamente con la enfermedad. Todos los desenlaces elegidos para cada pregunta se calificaron posteriormente por todo el GDG, según su importancia, usando el sistema GRADE (5-6).

Clasificación de los desenlaces: La importancia relativa de los desenlaces cambia de acuerdo con la cultura y con la perspectiva de los actores del sistema de salud (pacientes, profesionales de la salud, investigadores). El sistema GRADE, clasifica los desenlaces en Críticos, Importantes no críticos y No importantes. Todos calificados en una escala de 1 a 9 puntos de acuerdo a la importancia, así:

- 7-9 Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones
- 4-6 Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
- 1-3 No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

De acuerdo con esta clasificación ordinal, se solicitó a los miembros del GDG la calificación independiente de la importancia de los desenlaces; posteriormente en consenso formal, se expusieron los desenlaces para definir cuáles se incluirían en el análisis y la toma de decisiones. **Ver Anexo 5. Calificación de los desenlaces.**

8. Primera socialización: alcance, objetivos, preguntas y desenlaces de la Guía

El documento realizado se puso a disposición de las asociaciones científicas, universidades, estudiantes, representantes de profesionales de salud, EPS's, IPS's, pacientes, cuidadores y de otros grupos de interés. Se hizo una comunicación en la página web del Ministerio de Salud y la Protección Social y en la Alianza CINETS. Los aportes y preguntas recibidas fueron contestados por el GDG y el Ministerio. El documento se hizo público y se mantiene disponible hasta que la GAI final sea presentada.

9. Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica

Después de tener definido el foco y alcance, se hizo una revisión sistemática de GPCs para SCA publicadas en las principales bases de datos y centros de búsqueda internacionales, para determinar si era posible adoptar una de ellas o adaptar recomendaciones de otras guías existentes, o si era necesario realizar de novo la guía completa, requiriendo una revisión sistemática de la literatura para cada pregunta.

Se elaboró una estrategia de búsqueda basada en cada pregunta clínica pero dirigida a identificar GPC que pudiesen responderlas, adaptada a las condiciones de cada fuente de información (motores de búsqueda, listado de temáticas médicas, listados de patologías, grupos desarrolladores de guías de práctica clínica). La búsqueda de GPC se limitó a los últimos 5 años y se emplearon los términos relacionados con la enfermedad en lenguaje natural y términos libres, y los encabezados de materia de los vocabularios controlados especializados. Para la selección de servicios de búsqueda se tuvieron en cuenta las bases de datos reconocidas del área de la salud y los sitios sugeridos en la Guía Metodológica.

En general, las fuentes de información son organizaciones estatales o sociedades científicas y académicas que desarrollan GPC, servicios especializados de registro y almacenamiento de GPC que reúnen y compilan guías desarrolladas por diferentes grupos alrededor del mundo. Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales que incluyeron: revisión de las bibliografías de obras monográficas, artículos de revista y GAI del tema; análisis de referencias recomendadas por los expertos clínicos y los integrantes del GDG; y de las referencias asociadas ofrecidas por las bases de datos seleccionadas. Se identificaron 52 sitios web de fuentes de información para la búsqueda de Guías. **Ver Anexo 6. Búsqueda Sistemática de GPC.**

10. Selección y evaluación de la calidad de las GPC

De las 112 guías obtenidas en la búsqueda sistemática, fueron seleccionadas 26 que cumplieron los siguientes criterios:

- Menos de 5 años de publicación
- Si respondía a una o varias de las preguntas elegidas para la GAI
- Si las recomendaciones fueron basadas en la evidencia

Adicionalmente fueron incluidas 10 guías más que cumplieran con los criterios establecidos, identificadas por búsqueda manual y recomendadas por los expertos clínicos del GDG. De este modo 36 guías fueron evaluadas con AGREE II (7). Cada GPC fue evaluada por los integrantes del GDG, quienes se dividieron en cinco grupos conformados cada uno por un experto clínico y un experto metodológico, que individual e independientemente aplicaron la versión en español de la herramienta AGREE II (8).

El AGREE II incluye 23 ítems agrupados en los siguientes seis dominios: Alcance y objetivos, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial, finalmente provee un ítem más que evalúa la calidad global de la guía. El GDG definió como puntaje mínimo de calidad un 60% en el dominio de Rigor Metodológico, sugerido en la Guía Metodológica (9), siendo este el dominio de mayor peso y valor en la evaluación total de una GPC. La puntuación de cada dominio se evaluó de forma separada y se estandarizó como porcentaje sobre el valor máximo posible por dominio. Con este proceso el GDG identificó 15 guías que cumplieran este requisito y que posteriormente fueron tenidas en cuenta en la elaboración de la GAI. **Ver Anexo 7. Proceso AGREE II.**

11. Decisión de adaptación o desarrollo de Novo de la GPC

Después de la búsqueda de las GPC publicadas sobre el tema, y valoración de la calidad, se evaluaron las guías con posibilidad de adaptación teniendo en cuenta: criterios de calidad, posibilidades de implementación en el ambiente nacional; y que las GPC fueran desarrolladas bajo la metodología GRADE.

Algunas organizaciones elaboradoras de guías recomiendan la adaptación de GPC, antes que crear una nueva guía, siempre que este proceso resulte factible (10). El GDG considero que adaptar una GPC no cumplía con algunos de los principios fundamentales para esto, resaltados por la Guía Metodológica, por lo que se decidió realizar una RSL de novo para cada pregunta. El principal impedimento identificado en la adaptación de una GPC fue la dificultad para homologar la evaluación de la calidad y la validez de las recomendaciones entre el sistema GRADE con los demás sistemas. El sistema GRADE basa la evaluación de la calidad de acuerdo con cada desenlace (11,12), mientras que los demás sistemas lo hacen basados principalmente en el diseño y la calidad del estudio. Además, en la elaboración de las recomendaciones la calidad de la evidencia no es suficiente, también se analizan aspectos como: balance riesgo-beneficio, relación costo-efectividad, la posibilidad de implementación y la aceptación por las partes interesadas; aspectos no contemplados en los otros sistemas. En consecuencia no se utilizó la metodología de la colaboración ADAPTE (13), ni el instrumento GLIA (14). Las 15 guías que cumplieran el requisito de calidad fueron utilizadas como referencia para la búsqueda manual de cada pregunta y para la toma de decisiones y formulación de las recomendaciones en los consensos.

12. Desarrollo de novo de una Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia

Asignación de las preguntas clínicas

Cada una de las preguntas clínicas definidas fue asignada a los cinco equipos de trabajo, conformados por el experto clínico y el experto metodológico.

Búsqueda y síntesis de la evidencia de estudios primarios y secundarios

Para el desarrollo de novo de la GPC, se llevó a cabo inicialmente una búsqueda sistemática de RSL y meta-análisis para cada pregunta realizada con la colaboración Cochrane y ejecutada desde octubre 14 de 2010 hasta Febrero 15 de 2011. También cada equipo de trabajo, desarrolló una búsqueda sistemática y manual adicional de estudios primarios y secundarios, para cada una de las preguntas asignadas. Esta revisión estuvo coordinada por el líder y el bibliotecólogo del grupo y la realizó el GDG. Se elaboraron las estrategias de búsqueda con PECOT para cada pregunta. Para la definición de los términos de búsqueda, el bibliotecólogo y los expertos clínicos y metodológicos conformaron un listado términos de búsqueda utilizando los encabezados de las listas especializadas y términos libres, en español, portugués e inglés; incluyendo términos recuperados de las Guías ya analizadas. Se elaboraron las estrategias de búsqueda con PECOT para cada pregunta. Para la definición de los términos de búsqueda, el bibliotecólogo y los expertos clínicos y metodológicos conformaron un listado términos de búsqueda utilizando los encabezados de las listas especializadas y términos libres, en español, portugués e inglés; incluyendo términos recuperados de las Guías ya analizadas.

Los epidemiólogos clínicos junto con el bibliotecólogo realizaron las búsquedas de cada pregunta en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, PeDRO, Scielo, Current Control Trials, Clinical Trials, HTA, Cochrane; los resultados obtenidos (lista de referencias bibliográficas con sus resúmenes) fueron revisados de manera independiente por cada uno de los epidemiólogos clínicos, para definir si cumplían los criterios de calidad. Las diferencias entre los evaluadores fueron resueltas por acuerdo entre los discrepantes. En este paso se excluyeron los resúmenes de artículos que no estaban relacionados con el tema, revisiones narrativas o editoriales. **Ver Anexo 8. Búsqueda de la Evidencia.**

Criterios de selección de la evidencia

Se establecieron, criterios de inclusión de los artículos con respecto a diseño metodológico, población y características mínimas de calidad. Buscando inicialmente RSL y meta-análisis (estudios secundarios o agregativos), que analizaran estudios primarios relacionados con la pregunta. Adicionalmente se identificaron ensayos clínicos y estudios observacionales.

Inicialmente se excluyeron los resúmenes de artículos que no estaban relacionados con el tema, revisiones narrativas o editoriales.

La lista de referencias pre-seleccionadas en este proceso, fueron recuperados en texto completo para su lectura y análisis por parte de los encargados de cada pregunta. Los artículos completos fueron leídos y analizados por los evaluadores de forma independiente, para definir su inclusión o exclusión y evaluar la calidad de la evidencia. Para definir la calidad de las RSLs/meta-análisis o estudios primarios, con el fin de considerar su inclusión, se realizó una evaluación de la posibilidad alta de sesgos dependiendo del tipo de estudio. Las diferencias entre los evaluadores fueron resueltas por acuerdo entre los discrepantes.

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión para los estudios revisados:

- No contesta la pregunta (población muy diferente, intervenciones o comparaciones diferentes, desenlaces distintos a los definidos)

- Hay mejor evidencia disponible (Existen otros estudios de mejor calidad para contestar la pregunta)
- Hay evidencia más reciente. (Existen otros estudios de igual o mejor calidad, pero más recientes).

Calificación de la calidad de la evidencia

La calidad de las RSL y meta-análisis fueron medidos con el sistema GRADE (15), mediante el programa. Cuando no se encontró una RSL, su calidad fue deficiente, o los evaluadores consideraron que no respondía la pregunta, se revisaron estudios primarios y, cuando fue posible, se realizó una revisión sistemática de novo y meta-análisis.

La Calidad de la evidencia está relacionada con la confianza en que el efecto verdadero está cerca del efecto estimado. Por lo tanto, se define en cuatro niveles así:

Tabla 2. Niveles de Calidad de la Evidencia

Alta: Confianza alta en que el verdadero efecto se encuentre muy cerca del efecto estimado. Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado.
Moderada: Confianza Moderada en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto este cerca del efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y pueden cambiar los resultados.
Baja: Confianza en la estimación del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y probablemente cambien los resultados.
Muy Baja: Confianza muy poca en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del efecto estimado. Cualquier estimación del efecto es incierta

La puntuación se efectúa calificando cada desenlace. Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos inician puntuando con alta calidad (nivel 1), mientras las revisiones de estudios observacionales inician con baja calidad (nivel 4).

Los aspectos que pueden bajar la calidad son: Riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia indirecta, imprecisión de los resultados y sesgo de publicación. Se disminuye un punto (-1) o dos puntos (-2), de acuerdo a la gravedad y afectación para cada aspecto.

El **riesgo de sesgo** (16) evalúa las deficiencias metodológicas que puedan tener los estudios. Para el caso de los Ensayos Clínicos Controlados (ECC), la ausencia asignación aleatoria y su ocultamiento, la presencia de un estudio abierto para quien evalué los desenlaces, las pérdidas del seguimiento o ausencia de análisis por intención de tratar, sesgo por reporte selectivo de desenlaces positivos, terminaciones tempranas de los estudios, uso de medidas de desenlace no validadas, entre otros, son aspectos que disminuyen la calidad.

La **inconsistencia** (17) define el grado en que los resultados de los estudios primarios son heterogéneos entre sí, y esto determina diferencias entre el tamaño del efecto. En los meta-análisis suele medirse gráficamente, con el estadístico I^2 mayor a 50%, o con una prueba de χ^2 , con valor de $p < 0,05$. En términos generales, la heterogeneidad estadística puede estar relacionada con la presencia de algunos estudios que muestren

un efecto positivo y otros que muestren un efecto nulo o incluso que muestren un efecto deletéreo, con la intervención. Sin embargo, más allá del criterio estadístico, puede existir heterogeneidad clínica que puede ser explícita en las RSL al evidenciarse diferencias importantes en la población, intervenciones o desenlaces evaluados en cada uno de los estudios primarios incluidos.

La presencia de **evidencia indirecta** (18) o grado de incertidumbre (del inglés indirectness, que no tiene traducción exacta al español), se detecta cuando las comparaciones entre la población, desenlaces, la intervención, no es la misma en cada uno de los estudios. Igualmente evalúa si los meta-análisis fueron directos, o si los desenlaces fueron compuestos.

La **imprecisión**(19) de los estudios se detecta cuando existen tamaños de muestra muy pequeños, o resultados en la medición del efecto con intervalos de confianza muy amplios, lo que se relaciona con altas posibilidades de error en el estimado.

El **sesgo de publicación** (20) considera la posibilidad de que no se hayan publicados todos los estudios realizados; habitualmente estudios de pequeño tamaño de muestra o con poco poder estadístico; algunos estudios no publicados por resultados negativos, no favorables, con menor efecto del estimado.

Los estudios observacionales si bien pueden bajar de calidad con los aspectos mencionados, también pueden aumentarla si incluyen algunos aspectos metodológicos favorables. Los tres aspectos que pueden aumentar la calidad de son la presencia de un tamaño del efecto grande (Riesgo Relativo RR, superior a 2,0 o inferior a 0,5); la evidencia de un gradiente de relación dosis-respuesta; y ausencia de sesgo residual o factores de confusión.

Método de formulación de recomendaciones

Siguiendo el sistema GRADE (21), las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo con cuatro aspectos: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los valores y preferencias de pacientes y usuarios de la GAI; y los recursos invertidos.

- *Balance riesgos beneficios*, mientras mayor sea la diferencia entre los efectos deseados e indeseados, mayor es la probabilidad de emitir una recomendación fuerte.
- *Valores y preferencias de los pacientes*, mientras mayor sea la incertidumbre sobre esas preferencias, menor será la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. El GDG elaboró una encuesta dirigida a los pacientes para identificar los conocimientos, percepciones y opiniones de estos, con respecto a la enfermedad y a sus tratamientos, con el fin de fortalecer y facilitar la toma de decisiones y emitir las recomendaciones. **Ver Anexo1. Encuesta de puntos de vista y preferencias de los pacientes.**
- *Recursos invertidos*, mientras mayor sea el consumo de recursos con la intervención, menor será la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Los costos pueden ser muy variables entre diferentes países y por ello este criterio puede ser el que más afecte la fuerza de las recomendaciones al comparar recomendaciones entre diferentes guías. En Colombia existen muy pocos estudios de costo- efectividad de tecnologías. En el desarrollo de esta guía, se realizó una pregunta de novo y revisiones sistemáticas para las preguntas económicas incluidas.

Existe una relación directa entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Es claro que entre mayor sea la calidad, mayor será la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Sin embargo, en ausencia de estudios de alta y moderada calidad, pueden surgir recomendaciones fuertes, teniendo en cuenta los demás aspectos. Se realizaron consensos en los cuales cada equipo de trabajo exponía la evidencia, presentando desde el proceso de la búsqueda sistemática, hasta la calificación en las tablas de calidad (GRADE). Con la evidencia y su calidad evaluada, y con base en los tres aspectos previamente descritos, se realizó una discusión abierta para emitir las recomendaciones respectivas. Si existían dudas en la evidencia, se revisaron directamente los estudios con todo el panel. Si no existía suficiente evidencia disponible para responder una pregunta, o esta era de calidad baja o muy baja, se estableció un consenso al interior del GDG para tomar una decisión.

Fuerza de las recomendaciones

Las recomendaciones se clasifican según su fuerza en dos categorías: “fuertes” o “débiles”; Cada una a su vez, puede ser a favor o en contra de la intervención o factor a evaluar. La fuerza de la recomendación puede ser interpretada como se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Fuerza de las Recomendaciones

Recomendación “Fuerte”
La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención
La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada, sólo una pequeña proporción no lo estaría
Las recomendaciones pueden ser aceptadas como una política de salud en la mayoría de los casos
Recomendación “Débil”
La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no
Los valores y preferencias pueden variar ampliamente
La decisión como política de salud amerita un debate importante y una discusión con todos los grupos de interés

13. Evaluación Económica

El objetivo de la evaluación económica es apoyar las recomendaciones y, al considerar el balance entre costos y beneficios, contribuir a la selección de las alternativas más costo-efectivas en Colombia. El GDG, a partir de las preguntas y recomendaciones de la Guía definió la importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. Para ello se tuvieron en cuenta los criterios señalados en el paso 17 de

la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral: existencia de estudios previos para el País, diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y, el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud.

Esta priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económicas para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. El GDG, en consenso con el ente gestor, evaluó las recomendaciones preliminares de las preguntas que fueron clasificadas de alta prioridad para evaluación económica y eligió para evaluación económica de novo las evaluaciones que se incluyen en el capítulo IV esta Guía.

14. Definición de estrategias para la difusión, diseminación y adopción de la GAI e Indicadores de seguimiento

Se realizaron tres reuniones del GDG y una con los expertos temáticos para definir la mejor estrategia y los posibles indicadores de seguimiento tanto clínicos como de gestión para la implementación de la GPC; teniendo en cuenta la evidencia existente sobre la efectividad y las limitaciones de las diferentes estrategias recomendadas. La propuesta diseñada se presenta completa en el capítulo V de esta Guía.

15. Preparación final de la Guía de Atención Integral

Preparación y Socialización de la versión preliminar de la Guía

El GDG elaboró el documento preliminar únicamente con las recomendaciones clínicas para posteriormente pasar a la etapa de socialización y revisión externa. Esta versión de borrador fue publicada también en la web del Ministerio de Salud y Protección social y la página de la Alianza CINETS.

Evaluación y validación

Evaluación de pares externos: el documento final fue revisado por un par internacional para mejorar el documento y aumentar la validez externa de la investigación.

Reuniones de socialización: Posteriormente, el documento final será publicado y socializado mediante reuniones convocadas por el GDG, Colciencias y El Ministerio de Salud y Protección Social, con la participación de las sociedades científicas, expertos temáticos y representantes de las organizaciones interesadas, entes reguladores de salud a nivel nacional y local, las aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios, los pacientes, las casas de innovación tecnológica y la industria farmacéutica.

Presentación y diseminación de la GAI

Se prepararon diferentes documentos de difusión de la GAI para publicaciones científicas, publicaciones de asociaciones profesionales, boletines de noticias institucionales, medios de difusión popular, carteles o afiches, páginas de Internet. Se promovieron, discusiones y conferencias en eventos científicos y académicos como la presentación en el congreso Nacional de Medicina Interna 2012.

Bibliografía

1. Ministerio de la Protección Social, Colciencias. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá 2010. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>.
2. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123(3):A12-3.
3. Group NZG, editor. Handbook for preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2001.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 6. Determining which outcomes are important. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:18.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, G. F, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. 2010;63(12):1308-11.
7. Colombia. Ministerio de la Protección Social, Colciencias. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá 2010. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>.
8. AGREE C. Instrumento AGREE II: Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica. Canadá: AGREE Research Trust; 2009.
9. Association CM. Handbook on clinical practice guidelines. Ottawa: Canadian Medical Association; 2007. Available from: <http://www.cma.ca/multimedia/CMA/Content/Images/CMAInfobase/EN/handbook.pdf>.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.
11. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):151-7.
12. Collaboration TA. The ADAPTE Process: Resource toolkit for guideline adaptation 2009. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-version-2>.
13. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, et al. The Guideline Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 5. England 2005. p. 23.
14. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):407-15.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (12): 1294-302.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12): 1303-10.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12): 1283-93.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277-82.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51



Socialización

- Resultados objetivo 1: difundir avances y documento final de la guía
- Resultado del objetivo 2: establecer procesos de participación y retroalimentación de la información de las GAI
 - Resultados objetivo 3: implementar y motivar la utilización de tics para la socialización de las GAI
 - Resultados objetivo 4: realizar actividades y eventos de la GAI

Con la intención de difundir y diseminar la información de la Guía de Atención Integral (GAI) basadas en la Evidencia, para la Detección temprana, Atención Integral, Seguimiento y Rehabilitación de pacientes con diagnóstico de un evento coronario, se diseñó un plan de comunicaciones.

El alcance de las estrategias de comunicación tuvo un alcance nacional y se direccionó a los siguientes públicos: equipos multidisciplinarios en los cuales deben intervenir el médicos generales, urgentólogos, médicos especialistas en medicina interna, cardiología, medicina crítica, cuidados intensivos y cardiología intervencionista, especialistas en fisioterapia con experiencia en rehabilitación cardíaca, siquiátras, fisioterapeutas, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, y sicólogos en los niveles de atención primaria y urgencias, secundaria y terciaria, cuidados coronarios o especiales, cuidados intensivos y rehabilitación cardíaca.

Adicionalmente, se convocó e informó a las sociedades científicas, universidades, aseguradores, grupos de pacientes y a la industria farmacéutica.

Resultados objetivo 1: difundir avances y documento final de la guía

- En primer lugar, se conformaron 34 grupos de correo los cuales, suman en total 11.340 contactos, esto con el objetivo de enviar información de las GAI en diferentes formatos **(Anexo 12. Apéndice 1. Listado de Bases de Datos y Grupos de Correo)**
- Se realizó envío de un Newsletter con mensaje de motivación para incentivar las visitas al sitio web de la GAI **(Anexo 12. Apéndice 2. Newsletters)**
- Así mismo, se enviaron 2 boletines de prensa a las bases de datos y a diferentes medios de comunicación, logrando 4 emisiones y publicaciones cuantificadas en \$13.000.000 según análisis de prensa comparada **(Anexo 12. Apéndice 3. Boletines de Prensa y Apéndice 4. Archivo de Prensa)**
- Se contactaron 20 sociedades científicas relacionadas con el tema y se realizaron solicitudes especiales para su apoyo en la difusión de la GAI entre sus miembros **(Anexo 12. Apéndice 5. Carta Sociedades Científicas)**. Con la gestión de las sociedades científicas se logró la participación en eventos y la vinculación de la web de la Alianza CINETS como link de 7 sitios web de estas agremiaciones. **(Anexo 12. Apéndice 6. Web Links de Sociedades Científicas)**
- Finalmente, se contó con el apoyo especial de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia a través de sus órganos de difusión institucionales, bases de datos y actividades.

Resultados del objetivo 2: establecer procesos de participación y retroalimentación de la información de las GAI

- La puesta en marcha de la página web ALIANZA CINETS, generó un mecanismo permanente de información y participación para los interesados por medio de un formulario sistematizado que permitía una rápida interacción y respuesta con el grupo desarrollador de la GAI.
- Adicionalmente, se elaboró un formato de opinión que fue distribuido en diferentes eventos científicos relacionados con el tema, donde se gestionó un espacio tipo conferencia y/o participación con stand de las guías y se realizó difusión con e-mails a diferentes bases de datos para recibir opiniones y solicitudes especiales. **(Ver Anexo 12. Apéndice 7. Imágenes y fotografías eventos académicos)**

- Durante los congresos y socializaciones en eventos académicos fue posible difundir la información aproximadamente a 1900 personas del público objetivo ***(Ver Anexo 12. Apéndice 8. Informe de participación en actividades académicas).***
- En total, el número de comentarios, opiniones, preguntas y solicitudes generadas con estos mecanismos de participación fueron 5. Las consultas, las respuestas y los datos de los participantes se conservan en el archivo del Proyecto.

Resultados objetivo 3: implementar y motivar la utilización de tics para la socialización de las GAI

- Se realizó un trabajo de actualización permanente de avances e información de la GAI en el sitio web de la Alianza CINETS y se creó una cuenta especial en LinkedIn, que generó una lista de 220 contactos ***(Anexo 12. Apéndice 9. Página de prueba en LinkedIn)***

Resultados objetivo 4: realizar actividades y eventos de la GAI

Durante el proceso se llevaron a cabo las siguientes actividades y eventos:

- Curso Taller “Diseminación e implementación de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia”
- Reuniones de Expertos
- Eventos de Socialización GAI



Recomendaciones

ATENCIÓN INICIAL Y TRATAMIENTO PRE-HOSPITALARIO

- Terapia farmacológica Pre-hospitalaria
- Fibrinólisis Pre-hospitalaria

ATENCIÓN EN URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN

- Clasificación del Riesgo
- Métodos diagnósticos con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos
 - Terapia farmacológica en SCA sin ST y SCA con ST
- Terapia de Revascularización en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST
- Terapia de Revascularización en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST
 - Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo

PREVENCIÓN SECUNDARIA

- Terapia farmacológica
- Control de factores de riesgo cardiovasculares
 - Programa nutricional
- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
- Rehabilitación cardíaca
- Bibliografía

La fortaleza de las recomendaciones fue determinada teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los valores y preferencias de los pacientes y usuarios; y los recursos necesarios, como se explica en Metodología.

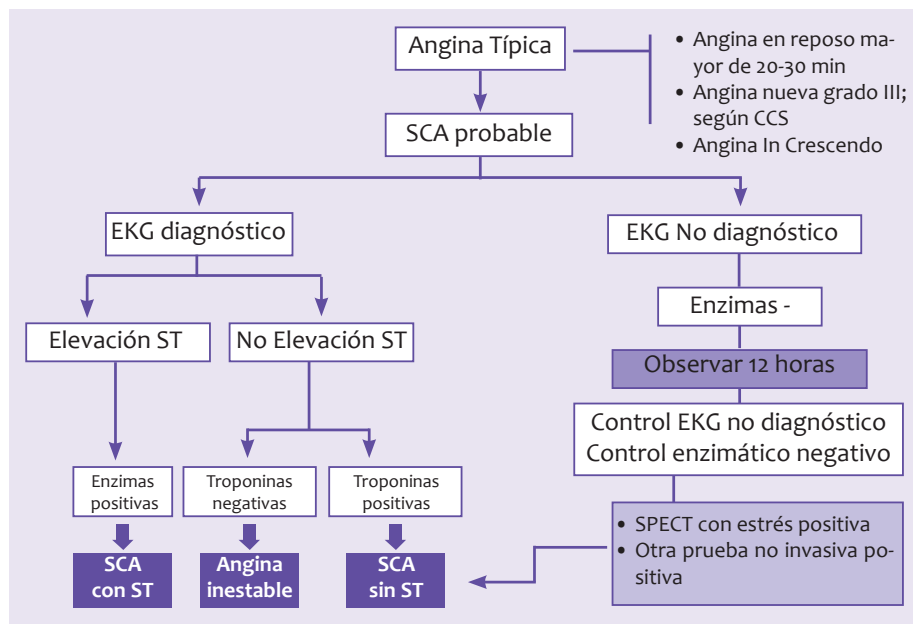
Todas las estrategias de búsqueda de la evidencia y los métodos para incluir cada estudio, están descritas en el **Anexo 8. Búsqueda de la evidencia**. La calidad fue medida y clasificada por el sistema GRADE, para cada pregunta por desenlace elegido como se presentan en el **Anexo 9. Calidad de la evidencia**. Mientras la calidad de la evidencia en algunos desenlaces puede ser baja o moderada, la calidad de la evidencia total es basada en el resumen de todos los desenlaces del escenario clínico, la calificación más baja, es la que determina la medición de la calidad final.

Cada una de las preguntas está clasificada en el siguiente orden: Atención Pre-hospitalaria, Urgencias y Hospitalización; y Prevención secundaria.

Atención inicial y tratamiento pre-hospitalario

En el primer contacto médico de un paciente que consulte con dolor precordial y angina típica, es necesario determinar el diagnóstico de síndrome coronario agudo y clasificarlo en SCA con o sin ST, mediante la realización de un electrocardiograma y las enzimas cardíacas.

Gráfica 1. Diagnóstico inicial en SCA probable



1. Terapia farmacológica Pre-hospitalaria

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, la administración de ASA, clopidogrel, morfina, nitratos, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, por personal de atención pre-hospitalaria (APH) comparada con la no utilización, disminuye revascularización miocárdica urgente, falla cardíaca, choque cardiogénico, muerte global, muerte cardiovascular, re-infarto y sangrado mayor, a 30 días?

Recomendaciones

Se recomienda la utilización de ASA por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA sin ST.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada en pacientes con SCA sin ST.

Se recomienda la utilización de ASA por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA con ST.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta en pacientes con SCA con ST.

Se sugiere la utilización de nitratos por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA.
Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

No se recomienda la utilización de clopidogrel por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA.
Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.

No se recomienda la utilización de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA.
Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.

No se recomienda la utilización de morfina por personal de atención pre-hospitalaria en pacientes con SCA.
Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.

Introducción

El manejo pre-hospitalario es una de las estrategias que se ha propuesto como potencialmente efectivas en el abordaje de los pacientes con SCA. Pero pocos estudios publicados han evaluado el uso de terapia farmacológica pre-hospitalaria, por lo que las recomendaciones que se han generado son extrapolaciones hechas a partir de los resultados de estudios en el escenario de urgencias (1).

Descripción de la evidencia

ASA: estudios de los años 70s y 80s encontraron un claro beneficio con el uso temprano de ASA en pacientes con IAM, con reducción en las tasas de mortalidad y re-infarto (2,4). Uno de estos estudios, el ISIS-2 incluyó 17.187 pacientes a los que se aleatorizó a recibir ASA, estreptoquinasa, ambas o ninguna (3); documentó que ASA sola y estreptoquinasa sola reducían mortalidad, pero el mayor beneficio lo tuvieron aquellos pacientes que recibieron ambos medicamentos. Un subanálisis del estudio ARGAMI-2 (5) que incluyó 1.200 pacientes con SCA con ST, evaluó el efecto de la administración temprana (previo a trombolisis, 364 pacientes) vs tardía (post trombolisis, 836 pacientes) del ASA, encontrando que su uso temprano estaba asociado a una reducción en la mortalidad a 7 y 30 días y a 1 año. Todos los estudios anteriores fueron realizados en el escenario hospitalario.

Barbash y colaboradores (6) publicaron en 2002 los resultados de un estudio que incluyó 922 pacientes con SCA con ST, evaluó el efecto en la mortalidad a 7 y 30 días, de la administración pre-hospitalaria vs hospitalaria de ASA (>200 mg); éste estudio encontró que había una reducción de la mortalidad a los 30 días con la administración pre-hospitalaria de ASA (4,9% vs 11,1% valor $p=0,001$). **Ver tabla Grade 1 en el Anexo 9.** No hay estudios que hayan evaluado el uso pre-hospitalario de ASA en pacientes con SCA sin ST, por lo que la recomendación con respecto a su uso en este escenario es recomendación de expertos (1, 7-8).

lopidoogrel: Algunos estudios han encontrado que el uso temprano de clopidogrel en pacientes con SCA sin ST es mejor que su uso tardío (1). Ninguno de estos estudios ha evaluado el inicio del clopidogrel pre-

hospitalariamente. El estudio PCI-CURE (9) evaluó el uso de clopidogrel (iniciado en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria) comparado con placebo, incluyó 2.658 pacientes con SCA sin ST que iban a ser llevados a intervención coronaria percutánea. Este estudio encontró que el uso combinado de ASA mas clopidogrel, previo a intervención coronaria percutánea, reducía el desenlace combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y revascularización urgente a los 30 días; sin un aumento en la tasa de sangrados mayores, pero sí con un aumento significativo en la tasa de sangrado menor. El efecto en la reducción del riesgo del combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y evento cerebrovascular isquémico fue dependiente del riesgo de los pacientes, encontrando que el grupo general tuvo una reducción del 20% del riesgo relativo de presentar el desenlace combinado, pero en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (con riesgo más alto) esta reducción del riesgo relativo llegó al 31% (10).

Basándose en esta premisa, se realizó un análisis (10) del estudio PCI-CURE en el que clasificaron a los pacientes según su puntaje de riesgo TIMI en riesgo bajo, intermedio y alto. Se encontró que el beneficio de la terapia con clopidogrel se presentó en todos los grupos de riesgo, pero a mayor riesgo, más alta fue la reducción del riesgo relativo de presentar el desenlace primario combinado. Con un número necesario a tratar para prevenir un desenlace primario de 63 para los grupos de riesgo bajo e intermedio y de 21 para el grupo de riesgo alto.

Otro análisis (11), pero del estudio CRUSADE, evaluó el efecto del inicio temprano (en primeras 24 horas de la admisión) comparado con el no uso temprano de clopidogrel. Este análisis incluyó 93.045 pacientes con SCA sin ST y se documentó que los pacientes que iniciaron clopidogrel temprano tuvieron una reducción del riesgo relativo de presentar infarto de miocardio y muerte intrahospitalaria (OR=0.68, IC 95% 0.61 – 0.77). También se encontró que la tasa de sangrado entre los pacientes que fueron llevados a cirugía de revascularización miocárdica no varió con el uso temprano vs tardío de clopidogrel (9.5 vs 9.5, $p=0.9$) y de igual forma entre los pacientes que recibieron clopidogrel y los que no lo recibieron (83.5% vs 81.8%, $p=0.11$).

Nitroglicerina: algunos estudios realizados en la era pre-fibrinolítica encontraron algún beneficio con el uso temprano de nitroglicerina en pacientes que se presentaban con SCA (1, 12-14). No hay estudios que hayan evaluado la utilidad de nitroglicerina/nitratos administrados pre-hospitalariamente. Por lo que la recomendación para el uso de nitroglicerina/nitratos pre-hospitalariamente en las guías evaluadas tiene soporte en la recomendación de expertos.

Morfina: un pequeño estudio (15) de 36 pacientes evaluó la utilidad de la morfina comparada con alfentanil, administrados pre-hospitalariamente, para mejorar el dolor anginoso en pacientes con SCA no ST. Encontró que el alfentanil era mejor tolerado y producía un alivio del dolor más rápido. En otro reporte (16), un análisis del registro CRUSADE, incluyó 57.039 pacientes con SCA sin ST. Un total de 17.003 pacientes recibieron morfina en las primeras 24 horas del ingreso, y comparado con aquellos que no la recibieron, tuvieron un riesgo mayor de muerte (OR=1.48, IC 95% 1.33–1.64) y de infarto de miocardio (OR=1.34, IC 95% 1.22–1.48). Por este resultado algunas guías están en contra del uso de morfina en pacientes que se presentan con SCA no ST (7).

Inhibidores de GP IIb/IIIa: hacen parte del grupo de medicamentos antiagregantes plaquetarios. Se han probado dos tiempos de administración: “upstream” y “downstream”. La primera consiste en la administración del medicamento previo a la angiografía coronaria y la segunda en la administración del medicamento una vez se haya documentado en la angiografía coronaria lesiones trombóticas. El meta-análisis de De Luca y colaboradores (17) publicado en 2011, incluyó estudios que compararon ambas estrategias. La población total del meta-análisis fue de 19.929 pacientes (9.981 pacientes en estrategia “upstream” y 9.948 pacientes en estrategia “downstream”), se encontró que no hubo diferencia en la mortalidad a 30 días ni en la tasa de reinfarto de miocardio; pero si hubo un aumento significativo de la tasa de sangrado mayor en el grupo de terapia “upstream” (1.8 vs 1.3%, $p=0.0002$). **Ver tabla 1b en el Anexo 9.** No hay estudios publicados que hayan evaluado el uso de inhibidores de GP IIb/IIIa en pacientes con SCA no ST en el escenario pre-hospitalario. Un solo estudio (18) se identificó para el ámbito pre-hospitalario (The Bochum Feasibility Study), es un ensayo clínico aleatorizado abierto, con alto riesgo de sesgo de selección (método no aleatorio, días pares/impares). No hubo cálculo formal del tamaño de la muestra, el reclutamiento inicial por 3 meses sin aleatorización, solo controles y los incluyeron en el análisis final. La intervención fue eptifibatide IV bolo (180g/kg) seguida por una infusión continua (2g/kg/min) y cuidado usual (aspirina, nitratos orales, líquidos endovenosos). No hubo diferencias en muerte extra o intrahospitalaria, re-infarto o revascularización.

Efectos adversos

ASA: el beneficio sobrepasó el riesgo de su uso en los estudios analizados.

Clopidogrel: el beneficio sobrepasó el riesgo de su uso en los estudios analizados, aunque ninguno en el escenario pre-hospitalario.

Nitroglicerina: el beneficio en desenlaces críticos no se ha reportado, y el riesgo con su uso es bajo.

Morfina: un estudio que incluyó pacientes con SCA sin ST reportó incremento de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con morfina

Inhibidores de GP IIb/IIIa: su uso pre-hospitalario fue abordado por un estudio de muy pobre diseño y no logró demostrar beneficio. Estudios realizados en el escenario hospitalario encontraron que el uso de estos fármacos previos a definir la presencia de alta carga de trombo, incrementaron el riesgo de sangrado y de desenlaces adversos.

2. Fibrinólisis Pre-hospitalaria

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA con ST, de menos de 12 horas de evolución, la utilización de fibrinólisis pre-hospitalaria comparada con no aplicarla, disminuye el riesgo de revascularización miocárdica urgente, falla cardíaca, choque cardiogénico, muerte global y sangrado mayor a 30 días?

Recomendaciones

Se recomienda utilizar fibrinólisis pre-hospitalaria en pacientes mayores de 18 años con SCA con ST con menos de 12 horas de evolución, y no puedan ser trasladados a un centro con disponibilidad de intervencionismo antes de 90 minutos.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.

Se recomienda utilizar fibrinólisis pre-hospitalaria siempre y cuando el personal de atención pre-hospitalaria esté entrenado y capacitado en la aplicación de los fibrinolíticos y sea coordinado por un centro especializado.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.

Introducción

El uso de la terapia fibrinolítica demostró una reducción de riesgo de muerte y reinfarto del 20% (19), pero también se encontró que este efecto positivo en los desenlaces es dependiente de tiempo y mientras más rápido se administre la terapia fibrinolítica mayor es el beneficio. Es así como algunos estudios intentaron definir la utilidad de la terapia fibrinolítica en el escenario pre-hospitalario.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

En las recomendaciones de las guías evaluadas, todas coinciden en recomendar la fibrinólisis pre-hospitalaria para los pacientes con SCA con ST. Todas basan los resultados en una revisión sistemática de la literatura (20) que compara terapia fibrinolítica pre-hospitalaria vs terapia fibrinolítica hospitalaria, que incluye seis ECC con 6.434 pacientes en total. La mayoría utilizó medicamentos trombolíticos fibrino-específicos (rt-PA, anistreplase) y en solo un estudio utilizó urokinasa. Ver tabla Grade 2 en el Anexo 9.

Los estudios primarios incluidos en el meta-análisis son seis ECC (21-26) de baja calidad. Incluidos tres estudios (22-25) que tienen riesgo alto de sesgos (sesgo de selección, pacientes con SCA con ST y sin ST). Sin embargo al realizar una actualización de la búsqueda de artículos primarios que cumplieran con los criterios de elegibilidad de la revisión sistemática, no se encontraron nuevos estudios que abordaran el tema. Tampoco se identificaron otras revisiones sistemáticas.

El resultado combinado del meta-análisis es un OR de 0,83 (IC 95% 0,70-0,98) para el desenlace de disminución de muerte intra-hospitalaria por todas las causas a favor del tratamiento con fibrinólisis pre-hospitalaria. Los autores también combinan los resultados de los estudios primarios evaluados de alta calidad, y el meta-análisis no cambia la dirección del resultado (OR=0,84 (IC 95% 0,70-0,99)). Los autores del meta-análisis dicen que los desenlaces a 30 o 60 días no pueden calcularse con la información de cada uno de los ensayos.

Con relación al tiempo de inicio de la terapia trombolítica, todas las guías coinciden que debe ser iniciada tan pronto como sea posible, idealmente en los siguientes 30 minutos del diagnóstico. La Guía de ACC/AHA para pacientes con SCA con ST, [Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (2004) - A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on practice guidelines. 2004] recomienda que se use la fibrinólisis cuando el tiempo de llegada al hospital sea mayor de 60 minutos.

Los estudios primarios del meta-análisis incluían paramédicos, médicos generales y ambulancias con UCI móvil. Las guías coinciden además en que el equipo a cargo de la atención y aplicación de la terapia pre-hospitalaria debe tener un protocolo de aplicación del trombolítico, entrenamiento en soporte vital avanzado, comunicación con la institución de salud receptora y programas de mejoramiento continuo de calidad.

Efectos adversos

El meta-análisis de Morrison (20) no muestra resultados de los efectos adversos de la trombolisis pre-hospitalaria vs la trombolisis hospitalaria.

Atención de urgencias y hospitalización

3. Clasificación del Riesgo

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome coronario agudo (SCA), la escala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) comparada con la escala TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) clasifica mejor el riesgo de mortalidad y de re-infarto no fatal en los primeros 30 días?

Recomendación

Se recomienda utilizar la escala de riesgo GRACE para estratificar el riesgo de muerte intrahospitalaria y reinfarto no fatal. En caso de no disponer de la escala GRACE, se sugiere utilizar la escala de riesgo TIMI.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Introducción

Los pacientes que se presentan con SCA sin ST constituyen un grupo con características clínicas heterogéneas, y con riesgo de muerte y eventos cardiovasculares variable (27-28). En estos pacientes la estratificación de riesgo temprana se ha convertido en una estrategia fundamental para definir el momento y la agresividad de la intervención a practicar (29-31). Hasta la fecha han sido propuestos y validados múltiples puntajes de riesgo como TIMI (32), PURSUIT (33), GRACE (34), entre otros. El puntaje de riesgo TIMI fue desarrollado a partir de la base de datos de dos estudios clínicos grandes (3.564 pacientes en total) e incluyó solo pacientes con SCA sin ST (32), en cambio el puntaje de riesgo GRACE fue desarrollado a partir de un gran registro que incluyó 11.543 pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST. Otro aspecto importante es que estos puntajes de riesgo fueron diseñados para evaluar el pronóstico a corto plazo: GRACE eventos durante la hospitalización y TIMI eventos a 14 días. Aun así, se ha documentado que los pacientes con SCA persisten con riesgo de muerte y eventos cardiovasculares pasados 30 días y más allá del año del evento índice. Por lo anterior, estudios posteriores (35-36) han intentado validar estos puntajes de riesgo a 30 días, 6 meses y un año. Son escasos los estudios que hayan comparado directamente los puntajes de riesgo TIMI y GRACE.

Descripción de la evidencia

En la búsqueda sistemática de la literatura se encontraron 6 estudios que compararon directamente los puntajes de riesgo TIMI y GRACE. Cuatro (3-40) estudios evaluaron el desenlace primario de muerte intrahospitalaria sola y dos estudios (36, 41) evaluaron el desenlace combinado de muerte e re-infarto no fatal dentro del hospital. Un estudio evaluó la muerte a los 30 días. Cinco de los estudios se realizaron en centros únicos, solamente uno fue multicéntrico (40) pero se trató de un registro de datos. La mayoría de los estudios no reportan pérdida de pacientes para el desenlace intrahospitalario, pero el estudio de Yan reportó una pérdida del 9,5% de los pacientes el primer año. En todos los estudios la calibración de los puntajes de riesgo es reportada y es adecuada (Prueba de Hosmer-Lemeshow). La calidad de la evidencia es moderada.

En todos los estudios que realizaron una comparación directa de los puntajes de riesgo TIMI vs GRACE se observaron resultados consistentes a favor del puntaje de riesgo GRACE para una mejor predicción del desenlace primario de muerte intrahospitalaria y/o a los 30 días.

De Araujo Gonçalves (36) realizó una evaluación retrospectiva de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con un SCA sin ST; incluyendo todos los pacientes que tuvieran dolor torácico en reposo o síntomas sugestivos de SCA en las 24 horas previas al ingreso, con o sin cambios en el segmento ST y con o sin elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica (troponina I y/o CPK-MB); definieron el desenlace primario como el combinado de muerte e infarto de miocardio no fatal, medido a 30 días y un año; la población del estudio fue de 460 pacientes. En este estudio el puntaje de riesgo GRACE fue el más apropiado para predecir el riesgo a 30 días y a 1 año (c-statistic a 30 días de 0.672 con 95% IC 0.627 - 0.714; y a un año de 0.715 con 95% IC 0.672 - 0.756), aunque el puntaje de riesgo TIMI también tuvo poder para definir el riesgo (c-statistic a 30 días 0.551 con 95% IC 0.504 - 0.597; y a un año 0.585 con 95% IC 0.539 - 0.631).

Aragam (39) en el año 2009 realizó una comparación prospectiva de los puntajes de riesgo TIMI y GRACE, incluyendo pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST. La población del estudio fue de 2.753 pacientes con SCA sin ST y 698 pacientes SCA con ST, el desenlace primario incluyó todas las causas de muerte durante la estancia hospitalaria a los 6 meses; documentando que el puntaje de riesgo GRACE era el más apropiado para predecir la ocurrencia del desenlace primario tanto en pacientes con SCA sin ST y con ST durante la estancia hospitalaria (c-statistic 0.85 con 95% IC 0.81–0.89) y a los 6 meses (c-statistic 0.79 con 95% IC 0.76–0.83); comparado con el puntaje de riesgo TIMI durante la estancia hospitalaria (c-statistic 0.54 con 95% IC 0.48–0.6) y a los 6 meses (c-statistic 0.56 con 95% IC 0.52–0.6).

En el año 2011 Amador(38) realizó una comparación prospectiva de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios con SCA sin ST; incluyó los pacientes que tuvieran síntomas anginosos en reposo en las últimas 48 horas, más uno de desviación del segmento ST y/o elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica; definió como desenlaces primarios: sangrado, isquemia recurrente (re-infarto o angina recurrente) y muerte de todas las causas que ocurrieran durante la hospitalización. La población del estudio fue de 560 pacientes de los cuales el 76% tenía un SCA sin ST; el puntaje de riesgo más apropiado para predecir el riesgo de muerte durante la hospitalización fue GRACE (c-statistic 0.92 con 95% IC 0.89–0.94) cuando comparado con el puntaje de riesgo TIMI, pero la capacidad para predecir la isquemia recurrente con el puntaje de riesgo GRACE no fue superior (c-statistic 0.57). El puntaje de riesgo TIMI también tuvo poder para definir el riesgo de muerte, re-infarto y angina recurrente (c-statistic 0.62 con 95% IC 0.57–0.66). También en el año 2011 Kozieradzka (37) publicó un registro que incluyó 514 pacientes que se presentaron con SCA con ST y que fueron llevados a intervención coronaria percutánea en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, con un seguimiento a 5 años y con un desenlace primario de muerte. Encontraron que tanto el puntaje de riesgo TIMI (c-statistic 0.824 con 95% IC 0.75 - 0.9) como el GRACE (c-statistic 0.869 con 95% IC 0.79 - 0.95) tenían una buena capacidad de predicción de muerte a los 30 días, con un comportamiento similar al año y 5 años de seguimiento.

Un estudio latinoamericano (41) realizó una comparación prospectiva de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios con SCA sin ST, incluyeron los pacientes que tuvieran síntomas anginosos en las últimas 48 horas más uno de: desviación del segmento ST, elevación de biomarcadores de necrosis

miocárdica o historia de enfermedad coronaria. Definieron como desenlace primario el combinado de muerte de todas las causas e infarto no fatal, que ocurrieran durante la hospitalización; la población del estudio fue 154 pacientes, de los cuales el 46% tenía un SCA sin ST. En este estudio el puntaje de riesgo GRACE fue más adecuado para predecir el riesgo del desenlace primario (c-statistic 0.91 con 95% IC 0.86-0.97, aunque el puntaje de riesgo TIMI continúa teniendo capacidad para predecir el riesgo (c-statistic 0.69 con 95% IC 0.55-0.84) (41). En este último estudio evaluaron la utilización combinada de los puntajes de riesgo TIMI y GRACE, encontrando que en aquellos pacientes con riesgo alto definido por ambos puntajes de riesgo el desenlace primario se presentó en el 35%; en aquellos pacientes con riesgo bajo definido por ambos puntajes de riesgo el desenlace primario no se presentó en ningún paciente; en aquellos pacientes con riesgo alto por puntaje de riesgo TIMI y riesgo bajo por puntaje de riesgo GRACE el desenlace primario no se presentó en ningún paciente; pero, en aquellos pacientes con riesgo bajo por puntaje de riesgo TIMI y riesgo alto por puntaje de riesgo GRACE el desenlace primario se presentó en el 21%.

Otro análisis (40) de un registro de pacientes que se presentaban con síntomas sugestivos de SCA y eran diagnosticados como SCA sin ST, definió como desenlace primario la mortalidad de todas las causas durante la hospitalización y al año; incluyó 1.728 pacientes y documentó que el puntaje de riesgo GRACE es superior para predecir mortalidad (c-statistic; hospitalaria 0.81 con 95% IC 0.73-0.89 y al año 0.79 con 95% IC 0.74-0.83) cuando comparado con el puntaje de riesgo TIMI (c-statistic; hospitalaria 0.68 con 95% IC 0.59 - 0.77 y al año 0.69 con 95% IC 0.64-0.74)(14).

Autor/año		Antes de alta hospitalario Estadístico c (IC 95%)		30 días Estadístico c (IC 95%)		1 año Estadístico c (IC 95%)	
		GRACE	TIMI	GRACE	TIMI	GRACE	TIMI
Kozieradzka 2011		0.869 (0.79-0.95)	0.824 (0.75-0.9)	No calculado	No calculado	0.809 (0.74-0.88)	0.812 (0.75-0.88)
Yan 2007		0.81 (0.73-0.89)	0.68 (0.59-0.77)	No calculado	No calculado	0.79 (0.74-0.83)	0.69 (0.64-0.74)
De Araujo Goncalves 2004		0.76 (0.72-0.80)	0.6 (0.56-0.65) ³	0.672 (0.627-0.714)	0.551 (0.504-0.597)	0.715 (0.672-0.756)	0.585 (0.539-0.631)
Correia 2010		0.91 (0.86-0.97)	0.69 (0.55-0.84)	No calculado	No calculado	No calculado	No calculado
Amador 2011		0.92 (0.89-0.94)	0.63 (0.59-0.68)	No calculado	No calculado	No calculado	No calculado
Aragam 2009	SCA sin ST	0.85 (0.81-0.89)	0.54 (0.48-0.60)	No calculado	No calculado	0.79 (0.76-0.83)	0.56 (0.52-0.60)
	SCA con ST	0.84 (0.78-0.90)	0.83 (0.78-0.89)	No calculado	No calculado	0.72 (0.63-0.81)	0.71 (0.64-0.79)

El puntaje de riesgo TIMI fue el primero en ser validado, tiene a su favor la simplicidad de su aplicabilidad; por otro lado el puntaje de riesgo GRACE fue validado más recientemente y posee una aplicación compleja

que incluye 8 variables (38). El puntaje de riesgo GRACE es menos utilizado que el puntaje de riesgo TIMI (38). Probablemente dada la mayor simplicidad del puntaje de riesgo TIMI. Se considera que ambos puntajes de riesgo ofrecen una predicción pronóstica adecuada, pero debido a la mayor precisión del puntaje de riesgo GRACE, recomendamos su utilización en aquellos centros con acceso a sistemas computacionales, que faciliten el cálculo del riesgo. En esta escala las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo. Su objetivo es estimar el riesgo de muerte o el riesgo combinado de muerte o infarto de miocardio a los 6 meses. Se obtiene de las variables de ingreso disponibles del hospital. Se puede descargar directamente del siguiente link: http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html

4. Métodos diagnósticos con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos

4.1. Ecocardiografía basal comparada con Angiografía coronaria

¿En pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos, cuál es la precisión diagnóstica de la ecocardiografía basal comparada con la angiografía coronaria en términos de cociente de probabilidad (likelihood ratio, LR) positivo y negativo, sensibilidad y especificidad?

Recomendación

No se recomienda el uso de ecocardiografía para el diagnóstico de SCA en pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA, con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*

Introducción

El uso de la ecocardiografía basal es de utilidad en la evaluación de los pacientes que se presentan con síndrome coronario agudo, dado que permite evaluar la presencia de factores que afectan el pronóstico y el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo: como son la fracción de eyección, el compromiso valvular, lesiones de aorta, compromiso de ventrículo derecho, entre otras (42).

Los pacientes que se presentan con dolor torácico, electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativo y sin antecedentes de riesgo tienen una probabilidad menor al 6% de tener un infarto agudo de miocardio (43). La ecocardiografía es una herramienta diagnóstica que es relativamente barata, no tiene contraindicaciones, no es invasiva, ampliamente disponible y rápida de hacer e interpretar. Todas esas características hacen de la ecocardiografía una herramienta de potencial utilidad en la evaluación de los pacientes con dolor torácico.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

Se han publicado pocos artículos que reportan la utilidad de la ecocardiografía basal en los pacientes con dolor torácico. Un meta-análisis publicado en 2001 y que incluyó una búsqueda de reportes entre 1966 y 1998 encontró once estudios que evaluaron la utilidad de las pruebas imagenológicas en pacientes con

dolor torácico, de los cuales dos practicaron ecocardiografía basal y de estrés con dobutamina; ocho usaron solo ecocardiografía basal; y uno usó ecocardiografía de estrés con dobutamina. Tres de los estudios no requirieron de un electrocardiograma normal para ingresar, y dos estudios incluyeron pacientes que tuvieran electrocardiograma y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.

Otro aspecto importante fue la definición de infarto de miocardio, que presentó variabilidad entre los estudios, algunos estudios definieron el infarto de miocardio con solo la elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica. También se presentó una gran variabilidad inter-estudio en cuanto a la estimación de los trastornos eco-cardiográficos considerados como positivos para isquemia (44). Lo que nos permite concluir que este es un meta-análisis que incluyó estudios heterogéneos y de difícil aplicabilidad. Un sub-análisis de tres estudios que reportaron la realización de ecocardiografía basal en la sala de urgencias, arrojó que esta tendría 93%(IC 95% 81-97) de sensibilidad y 66% (IC 95% 43-83) de especificidad para detectar síndrome coronario agudo (45-47). Con los datos de esos tres estudios se calculó un LR+ de 2,7 y un LR- de 0,1. Ver tabla Grade 4a en el Anexo 9. Se calculó la frecuencia de falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos con la sensibilidad y especificidad conjunta, variando la probabilidad pre-prueba para el diagnóstico de SCA encontrando los resultados mostrados en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Cantidad de pacientes según la probabilidad pre-prueba de SCA

	Probabilidad pre prueba para el diagnóstico de SCA (Efecto por cada 1000 pacientes)				
	0,50	0,20	0,10	0,075	0,05
Verdaderos positivos	465	186	93	70	47
Verdaderos negativos	330	528	594	611	627
Falsos positivos	170	272	306	315	323
Falsos negativos	35	14	7	5	4

La probabilidad de falsos positivos en pacientes de riesgo bajo es muy alta, lo que lleva al consumo de recursos y aumento de riesgos innecesarios en este tipo de pacientes. A pesar de tener una probabilidad importante para falsos negativos, la cantidad de pacientes que tienen realmente la enfermedad es muy baja. Basados en esta información podemos concluir que la ecocardiografía basal es una herramienta poco útil para el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

Una búsqueda sistemática de estudios que evaluaron la utilidad diagnóstica de la ecocardiografía basal en pacientes con dolor torácico y electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de lesión miocárdica negativos, logró identificar tres estudios (48-50), en conjunto reclutaron 165 pacientes y se les calculó un LR+ 3,92 y LR-0,56. Con este resultado también concluimos que la ecocardiografía es de poca utilidad para el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

4.2. SPECT vs angiografía coronaria

¿En pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA, con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos, cuál es la precisión diagnóstica de la perfusión miocárdica por SPECT con estrés, comparada con la angiografía coronaria?

Recomendación

Se recomienda el uso de perfusión miocárdica por SPECT con estrés en pacientes con sospecha de SCA con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Introducción

Los pacientes que se presentan con sospecha de SCA y tienen electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos tienen riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio e incluso muerte (51). Este grupo de pacientes, puede no ser adecuadamente clasificado en un perfil de riesgo por los diferentes puntajes de riesgo que se dispone, por lo que se han evaluado diversas herramientas diagnósticas en estos pacientes, con el objetivo de reducir el número de paciente que son egresados con un infarto de miocardio no detectado.

El uso de las pruebas de inducción de isquemia ha ganado gran aceptación en la práctica clínica, cuando se trata de estratificar los pacientes con dolor torácico sugestivo de origen cardíaco y electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos. Una de las técnicas disponibles en la actualidad es la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT, por su sigla en inglés). Se han descrito varios protocolos para la evaluación de defectos de perfusión, al igual que múltiples radioisótopos capaces de penetrar hasta el cardiomiocito y generar las imágenes requeridas.

Descripción de la evidencia

Un meta-análisis (52) publicado en 2007 evaluó 11 meta-análisis publicados entre 1990 y 2006, fue diseñado para definir la capacidad de los estudios de imagen para el diagnóstico de enfermedad coronaria, comparar la aplicabilidad de los estudios de imagen no invasivos (ecocardiografía de estrés por ejercicio y farmacológico; SPECT con ejercicio y farmacológico y angiografía coronaria por TAC) y las características que puedan influir en su capacidad diagnóstica. Solo se incluyeron aquellos estudios que hubieran usado la angiografía coronaria como estándar diagnóstico. En total incluyó 35.268 pacientes, y reportó que la perfusión miocárdica por SPECT tendría una sensibilidad del 88% y especificidad de 73% para el diagnóstico de enfermedad coronaria significativa. Este meta-análisis excluyó los estudios que habían evaluado los pacientes con síndrome coronario agudo, por lo que solo se podría usar como evidencia indirecta para pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo.

Otro meta-análisis publicado en 2001 (53) y que incluyó estudios publicados entre 1975 y 1998, en los que se evaluó la utilidad de la ecocardiografía estrés comparada con la perfusión miocárdica por SPECT con estrés para el diagnóstico de enfermedad coronaria significativa. En total se incluyeron 3.737 pacientes en 44 estudios, que usaron SPECT. Todos los pacientes fueron sometidos a angiografía coronaria. En este meta-análisis para inducir estrés se usaron vasodilatadores (dipiridamol o adenosina), dobutamina y ejercicio, el

primero de ellos fue el más usado. Este estudio reportó una sensibilidad para la perfusión miocárdica por SPECT entre el 82% y 90% y una especificidad entre el 65% y 75%. En este meta-análisis no se requirió que los pacientes estuvieran cursando un síndrome coronario agudo.

Se practicó una búsqueda sistemática de estudios que evaluaran el uso de la perfusión miocárdica por SPECT en pacientes con dolor torácico que estuvieran en urgencias y/o unidad de dolor torácico y que tuvieran EKG no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos. Se encontraron 10 estudios, de estos se excluyeron 5 estudios por haber realizado una técnica de perfusión miocárdica por SPECT en reposo. Se practicó un meta-análisis de los 5 estudios incluidos (54-58) con una prueba de efectos aleatorios diagnósticos (diagnostic random), con una población total de 2.434 pacientes, y se encontró una sensibilidad de 0.719 (IC de 95%; 0.559 a 0.838), especificidad de 0.862 (IC de 95%; 0.763 a 0.924), LR+ 5.427 (IC de 95%; 3.241 a 9.085), LR- 0.338 (IC de 95%; 0.210 a 0.543). **Ver tabla Grade 4b en el Anexo 9.** Con lo anterior se espera que en una población con una prevalencia estimada, para enfermedad coronaria, del 5% tengamos un total de 14 falsos negativos por cada 1000 pacientes evaluados y una frecuencia de 131 falsos positivos. Las modificaciones de las frecuencias de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos según la probabilidad pre-prueba para el diagnóstico de SCA se presentan en la **Tabla 5**. Lo anterior significa que la perfusión miocárdica con stress por SPECT es útil en la evaluación de pacientes con dolor torácico, electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.

Figura 1. Sensibilidad

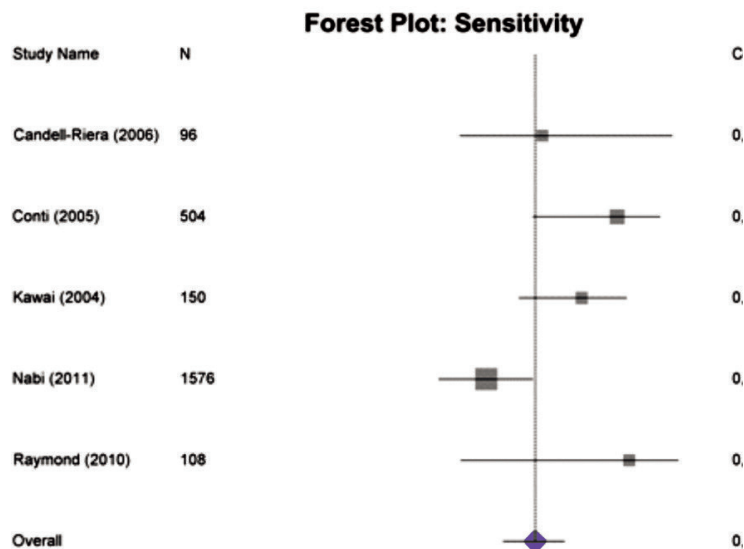


Figura 2. Especificidad

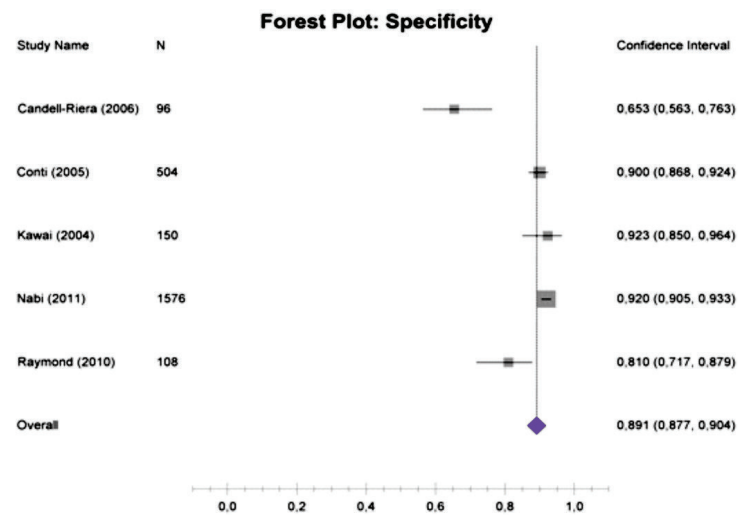


Tabla 5. Cantidad de pacientes según la probabilidad pre-prueba de SCA

	Probabilidad pre prueba para el diagnóstico de SCA (efecto por cada 1000 pacientes)				
	0,5	0,2	0,1	0,075	0,05
Verdaderos positivos	360	144	72	54	36
Verdaderos negativos	431	690	776	797	819
Falsos positivos	69	110	124	128	131
Falsos negativos	141	56	28	21	14

5. Terapia farmacológica en SCA sin ST y SCA con ST

5.1. Terapia antiagregante

a. Aspirina

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de ASA a dosis altas de mantenimiento (>150 mg/día) comparada con dosis bajas (<150 mg/día) reduce la incidencia de muerte, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal y sangrado mayor a 30 días?

Recomendación

Se recomienda utilizar una dosis de mantenimiento de ASA entre 75 mg y 100 mg diarios después de la dosis de carga de 300mg en SCA.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Introducción

A pesar de la pobre evidencia a favor de la utilización de dosis altas de ácido acetil salicílico (59), el patrón de utilización en algunos países, entre ellos Estados Unidos, demuestra que un porcentaje significativo de pacientes reciben dosis de 325 mg diarios de sostenimiento como lo demuestra los datos de la iniciativa CRUSADE (60). Desde el punto de vista teórico las dosis altas disminuirían los eventos isquémicos, especialmente en intervención con stent medicados, sin embargo con mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, es importante definir las dosis adecuadas recomendables de este medicamento en pacientes con síndrome coronario agudo, más aún con el advenimiento de inhibidores P2Y12 con mayor potencia que el clopidogrel.

Descripción de la evidencia

Muy pocos estudios han comparado directamente la administración de diferentes dosis de ASA después de un SCA; un pequeño ensayo clínico (61) en pacientes con SCAST fue terminado prematuramente sin reclutar la muestra calculada. Este estudio evaluó los desenlaces clínicos de una manera no convencional, con un perfil de morbilidad hospitalaria (definido por una escala creada por los autores).

La mejor evidencia sobre el tema proviene del CURRENT-OASIS 7 (62), ensayo con un 70% de los participantes ingresados por SCA sin ST. Este estudio comparó la dosis diaria de mantenimiento de ASA, de 300 mg a 325 mg vs 75 mg a 100 mg, suministrados durante un mes después del evento coronario y no encontró diferencias a los 30 días en la incidencia del desenlace compuesto de muerte, enfermedad cerebrovascular y re-infarto (4.1% vs 4.2%; OR=0.98, IC 95% 0.84–1.13, p=0.76), Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de sangrado mayor (1.5% vs 1.3%; OR=1.18, IC 95% 0.92–1.53, p=0.20). **Ver tabla Grade 5.1.a en el Anexo 9.** Como no hay diferencias en los desenlaces clínicos entre las dosis de ASA empleadas después de un SCA es importante considerar el riesgo de sangrado. En este aspecto, un análisis post hoc del estudio CURE (63) demostró incremento en el riesgo de sangrado dosis dependiente en los pacientes que recibieron ASA más placebo así: 1.9% en el grupo de menos de 100 mg, 2.8% en el grupo de 100 mg a 200 mg y 3.7% en el grupo de más de 200 mg.

Como no se ha demostrado mayor beneficio con una dosis alta de mantenimiento de ASA después de un SCA y en cambio se podría aumentar el riesgo de sangrado se recomienda utilizar dosis <150 mg día.

b. Clopidogrel

Dosis de carga de clopidogrel

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de una dosis de carga de 300 mg vs 600 mg de clopidogrel reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a 30 días?

Recomendación

Se recomienda administrar en el servicio de urgencias, una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en todos los pacientes con SCA. Adicionar 300 mg más si el paciente va a ser llevado a intervención coronaria percutánea (ICP). *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.*

Introducción

La dosis de carga de 300 mg de clopidogrel tiene limitaciones potenciales debido a que, como es una prodroga, el efecto antiagregante plaquetario sólo se logra plenamente a las 24 horas (64) porque el medicamento requiere dos pasos para su activación por las enzimas hepáticas. Existe una gran variabilidad interindividual en el metabolismo enzimático debido a variantes del sistema citocromo, pero la importancia clínica de este hallazgo es cuestionable (65). Una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel podría tener ventajas sobre la dosis usual de 300 mg para lograr un efecto antiagregante plaquetario adecuado más rápidamente.

Descripción de la evidencia

Los datos de estudios observacionales y pequeños estudios con asignación aleatoria soportan la idea de desenlaces clínicos favorables con dosis de carga altas de clopidogrel (66-75). El ensayo clínico de mayor tamaño donde se probaron las dosis de carga alta de clopidogrel es el estudio CURRENT-OASIS 7 (76) en el cual se analizaron 25.086 pacientes con SCA que fueron asignados de manera aleatoria para recibir una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, administrada antes de la angiografía coronaria; sin encontrar diferencias significativas a los 30 días en los desenlaces de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, infarto, accidente cerebrovascular, ni isquemia recurrente. En cambio, se encontró un aumento significativo en la tasa de sangrado mayor según criterio del estudio y según criterio TIMI. Un análisis (77) del subgrupo de pacientes que fueron llevados a ICP (17.263 individuos), encontró una disminución significativa en el riesgo de infarto de miocardio a los 30 días (HR=0.79, IC 95% 0.64–0.96) y en la tasa de trombosis del stent al segundo día (HR=0.49, IC 95% 0.27–0.89) en el grupo de pacientes tratados con dosis altas de clopidogrel. La mediana de tiempo desde la asignación aleatoria hasta la ICP fue 0.5 horas (rango intercuartílico 0.3–1.0) en los pacientes con SCAT y 3.2 horas (rango intercuartílico 0.9–19.6) en los pacientes con SCA sin ST. El riesgo de sangrado mayor según criterio del estudio fue mayor en el subgrupo de pacientes llevado a ICP que había recibido la dosis de carga alta de clopidogrel (HR=1.41, IC 95% 1.09–1.83).

Un meta-análisis (78) que incluyó la publicación original del CURRENT-OASIS 7 y otros tres estudios de menor tamaño no demostró diferencias en el riesgo de muerte (OR=0.95, IC 95% 0.81-1.12), infarto recurrente del miocardio a un mes (OR=0.88, IC 95% 0.74-1.04); en cambio, mostró un incremento en el riesgo de sangrado mayor (OR=1.25, IC 95% 1.02-1.53) en los pacientes tratados con dosis de carga altas del antiagregante. **Ver tabla Grade 5.1.b1 en el Anexo 9.**

Por lo anterior, considerando el balance riesgo-beneficio sólo se recomienda utilizar dosis altas de carga de clopidogrel cuando se tiene certeza que un paciente con SCA va a ser llevado a ICP temprana inmediata (primeras 24 horas desde el ingreso) porque este es el subgrupo en el que la dosis de 600 mg demostró beneficio.

Dosis de mantenimiento de clopidogrel

¿En pacientes adultos que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de una dosis de mantenimiento de 75 mg/día vs 150 mg/día de clopidogrel reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a 30 días?

Recomendación

No se recomienda la administración de una dosis de mantenimiento de 150 mg/día de clopidogrel como dosis de mantenimiento en pacientes con SCA. Se recomiendan 75 mg/día.
Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.

Descripción de la evidencia

En muy pocos estudios se han comparado diferentes dosis de clopidogrel para el mantenimiento de la antiagregación plaquetaria después de un SCA. En el CURRENT-OASIS 7 (79) se asignó un grupo de pacientes con SCA a una dosis inicial de 600 mg de clopidogrel seguidos por 150 mg desde el segundo hasta el séptimo día y en el otro grupo se dieron 300 mg el primer día y 75 mg desde el día 2, recibiendo todos los pacientes 75 mg diarios desde el octavo día hasta el día 30. En el análisis global (79) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos y, aunque es difícil saber cuál es el efecto atribuible sólo a la doble dosis de mantenimiento y no a la doble carga inicial, en el grupo de pacientes llevados a ICP (80) se demostró una disminución del riesgo de infarto de miocardio con las dosis altas (HR=0.79; IC 95% 0.64–0.96). También se observó una disminución en las tasas de trombosis del stent en el grupo de doble dosis y, en este caso la dosis alta de mantenimiento sí pudo contribuir, pues la diferencia fue significativa tanto en el día dos (HR=0.49, IC 95% 0.27–0.89) como en los días tres a diez (HR=0.58, IC 95% 0.37–0.90).

Sólo un pequeño ensayo clínico (81) en 119 pacientes comparó la dosis de mantenimiento de 75 mg contra 150 mg día de clopidogrel durante 30 días, en dicho estudio todos los pacientes habían sido llevados a ICP con stents medicados y menos del 50% tenían SCA, los pacientes con doble dosis de mantenimiento recibieron 600 mg de carga y los demás 300 mg. Tampoco se encontró diferencia en el riesgo de muerte (RR=0.54; IC 95% 0.3-8.5), reinfarto (RR=0.47; IC 95% 0.17-1.3) o sangrado mayor (RR=0.54; IC 95% 0.35-8.5) a 30 días (los RR se calcularon con los datos anotados en el artículo), pero las estimaciones fueron muy imprecisas debido al bajo tamaño de muestra del estudio. **Ver tabla Grade 5.1. b2 en el Anexo 9.**

En resumen, no es claro el efecto benéfico de la doble dosis de mantenimiento de clopidogrel porque en el estudio de mayor tamaño solamente se probó la intervención durante una semana, sólo se observó cierto efecto en el subgrupo llevado a ICP y dicho efecto pudo relacionarse con el de la doble carga inicial. Aunque el segundo estudio parece el más indicado para responder la pregunta de la Guía, no tuvo el poder suficiente para encontrar diferencias. Por lo tanto no se recomienda la administración rutinaria de 150 mg de clopidogrel como dosis de mantenimiento después de un SCA.

c. Terapia dual antiplaquetaria

ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, el inicio temprano de ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular, sangrado mayor a un año?

Recomendaciones

Se recomienda el inicio temprano de la terapia dual antiplaquetaria con ASA más clopidogrel en los pacientes con SCA sin ST.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Se recomienda el inicio temprano de la terapia dual antiplaquetaria con ASA más clopidogrel en los pacientes con SCA con ST independiente de la estrategia de reperfusión (fibrinólisis o angioplastia primaria).

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Introducción

El clopidogrel es un antagonista del receptor P2Y₁₂ (uno de los receptores plaquetarios de ADP), que origina la inhibición inducida por el ADP de la actividad de la adenil ciclasa, y resulta en un incremento de AMPc causando un estado refractario de la plaqueta y evita los cambios en la conformación de los receptores GP IIb/IIIa. El clopidogrel es un producto inactivo in vitro que requiere metabolismo hepático por la vía CYP3A4 para convertirse en su metabolito activo. La acción antiplaquetaria se observa pocas horas después de la toma oral de una sola dosis, pero una inhibición constante y estable se alcanza a los ocho días de administración de 75 mg/día, por esta razón su administración siempre debe acompañarse de una dosis de carga. El clopidogrel se elimina por las heces y la orina, cuando se suspende su administración, el efecto tarda unos cinco días en desaparecer.

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

La evidencia que soporta el uso del clopidogrel en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST proviene del ensayo clínico aleatorizado CURE (82) en el cual se incluyeron 12.562 pacientes que ingresaron al estudio en las primeras 24 horas de evolución y recibieron ASA + placebo contra quienes recibieron ASA + clopidogrel. La dosis de carga de clopidogrel utilizada en el estudio fue de 300 mg seguido de 75 mg/día durante 3 a 12 meses y demostró que el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto o accidente cerebrovascular ocurrió con menor frecuencia en el grupo asignado a clopidogrel + ASA que en el grupo asignado a ASA + placebo (9,3% VS 11,4%, RR=0,8 IC 0,72-0,9). **Ver tabla Grade 5.1.c1 en el Anexo 9.** El clopidogrel además disminuyó los desenlaces individuales de infarto e isquemia refractaria durante la hospitalización inicial.

A su vez el desenlace de seguridad mostró que se incrementa el sangrado mayor (3,7 % vs 2,7% RR=1,38 IC 1, 13 – 1,67) y menor (5,1% vs 2,4% RR=2.12 IC (1,75–2, 56) en los pacientes asignados al grupo de clopidogrel. El efecto benéfico de clopidogrel fue significativo en todos los subgrupos de pacientes con SCA sin ST independiente del tratamiento recibido, en los casos de infarto que recibieron solo manejo médico y especialmente en los que se sometieron a intervencionismo percutáneo que se reportaron en el estudio PCI CURE (83).

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

La inhibición de la agregación plaquetaria es uno de los objetivos terapéuticos de los síndromes coronarios agudos, el inicio temprano de aspirina asociado a terapia trombolítica ha demostrado disminuir la mortalidad y el re-infarto (84), sin embargo la inhibición de uno solo de los mecanismos que intervienen la agregación plaquetaria parecer ser insuficiente y por esta razón se han desarrollado otros medicamentos como clopidogrel que es un antagonista del receptor plaquetario P2Y12 que se ha evaluado en los pacientes con infarto con elevación del ST en tres escenarios clínicos: asociado al uso de terapia fibrinolítica, en PCR primaria y en infartos no reperfundidos.

El estudio CLARITY TIMI 28 incluyó 3.491 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST en las primeras 12 horas de evolución a los cuales se les suministró terapia fibrinolítica y se asignaron a recibir clopidogrel dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg diaria vs placebo, además se realizó angiografía coronaria 48 a 192 horas después para verificar el flujo TIMI en el vaso culpable. EL desenlace primario evaluado fue el compuesto de flujo TIMI, mortalidad de cualquier causa o infarto recurrente demostrando una disminución absoluta del riesgo de 6.7%, al analizar los desenlaces individuales se demostró una disminución en el re-infarto sin efecto en la mortalidad (85). Posteriormente se publicó el análisis del subgrupo de pacientes que se sometieron a implante de stent y que recibieron la terapia con clopidogrel por 4 semanas demostrando una disminución del desenlace compuesto de muerte, re-infarto o ACV correspondiente a 9 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados (86).

El estudio COMMIT (87) incluyó 45.852 pacientes con síndrome coronario agudo, de los cuales 93% tenían elevación del ST que ingresaron al hospital durante las primeras 24 horas de evolución y evaluó la administración de clopidogrel 75mg vs placebo adicional a la terapia con aspirina, el 54% de la población recibió terapia fibrinolítica y se excluyeron los pacientes a quienes se les planeaba realizar angioplastia primaria. La terapia con clopidogrel demostró una disminución proporcional del 9% en el riesgo de muerte, reinfarto correspondiente a 9 eventos menos por 1000 pacientes tratados sin demostrarse un exceso en el riesgo de sangrado.

El escenario de los pacientes con SCA con elevación del ST que se sometieron a angioplastia primaria fue evaluado en el meta-análisis de Vlaar y colaboradores que incluyó los estudios de infarto con elevación del ST en los que se realizó intervención coronaria y fueron pre-tratados con clopidogrel demostrando que en el grupo que recibió el medicamento con mayor frecuencia se obtuvo flujo TIMI 3 y se disminuyó la incidencia de muerte y reinfarto (88). **Ver tabla Grade 5.1.c1 en en Anexo 9.**

Terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, el inicio de la terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias comparado con el inicio en sala de hemodinamia, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado a 30 días?

Recomendación

Se recomienda administrar la dosis de carga de clopidogrel desde la sala de urgencias a todos los pacientes con SCA con ST y a los pacientes con SCA sin ST de riesgo moderado y alto.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Introducción

El clopidogrel es un derivado tienopiridinico que se une en forma específica e irreversible al receptor purinérgico plaquetario P2Y₁₂, inhibiendo la activación y agregación mediada por ADP. Ha sido utilizado en combinación con el ácido acetil salicílico para disminuir complicaciones en diversos escenarios, tales como enfermedad coronaria crónica, síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST y en intervención coronaria percutánea (89). Después de su administración oral es rápidamente absorbido por la célula intestinal, a través del sistema ABCB1, ATP binding cassette subfamilia B miembro 1. Es una prodroga que se metaboliza por dos subsecuentes pasos oxidativos que requieren de la acción del sistema enzimático hepático de la citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 19 (CYP2C19); citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4/5 (CYP3A4/5); citocromo P450, familia 2, subfamilia B, polipéptido 6 (CYP2B6); citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9 (CYP2C9) y citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2 (CYP1A2) (90). El primer paso oxida el clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel y posteriormente es metabolizado a su derivado tiol activo. Antes de ser eliminado el 85% de la droga es metabolizado por esterasas circulantes a su derivado carboxílico. La enzima CYP2C19 es responsable de casi la mitad del metabolismo de primer paso. Recientemente se han descrito tres polimorfismos genéticos mayores de la enzima CYP2C19 que están asociados con pérdida de su función, los alelos 1, 2 y 3 (91). Algunos estudios observacionales han mostrado un aumento de los eventos cardiovasculares relacionados con la presencia de uno o más de esos alelos no funcionantes, lo que evidencia variabilidad interindividual en la respuesta a la administración de clopidogrel.

Hasta la fecha no se encontraron estudios que comparen la administración temprana del clopidogrel en la sala de urgencias con su uso en la sala de hemodinámica en pacientes con SCA sin ST, pero en el caso de pacientes con SCA con ST que recibieron fibrinólisis en la atención pre-hospitalaria se ha evaluado (92-93) el uso del clopidogrel demostrando que disminuye el desenlace compuesto de muerte, infarto y evento cerebro-vascular no fatal.

Descripción de la evidencia

La búsqueda sistemática no reportó estudios que evaluaran el uso de terapia antiplaquetaria dual temprana iniciada en el servicio de urgencias en comparación a su administración en la sala de hemodinamia en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, sin embargo los hallazgos del The Clopidogrel for the Reduction Events during Observation (CREDO) Trial (94), aunque no fueron estadísticamente

significativos cuando se comparan pacientes con dosis de carga de clopidogrel al menos 6 horas antes de la intervención percutánea, se demostró un resultado favorable a un año en quienes recibieron el medicamento 3-24 horas antes de la ICP. El estudio CREDO incluyó 2.116 pacientes con angina estable e inestable, asignados aleatoriamente al grupo de placebo o clopidogrel antes de ICP. Cuando se compararon los pacientes por el tiempo de administración del medicamento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces a 28 días. Solo el desenlace compuesto de muerte, infarto o evento cerebrovascular a 1 año, se redujo significativamente (RRR=26.9% IC 95% 3.9-44.4). **Ver tabla Grade 5.1.c2 en el Anexo 9.** Cada desenlace individual no mostró diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio PRINCIPLE TIMI 44 se comparó en forma aleatoria y con doble enmascaramiento el efecto de otro inhibidor P2Y12 como el prasugrel con dosis altas de clopidogrel. A las 6 horas de administración la inhibición plaquetaria con prasugrel fue de $74.8 \pm 13.0\%$ y en el grupo que recibió clopidogrel tan solo del $31.8 \pm 21.1\%$ ($P < 0.0001$). Adicionalmente, los resultados en el seguimiento demuestran mejor inhibición plaquetaria con prasugrel vs clopidogrel ($61.3 \pm 17.8\%$ vs $46.1 \pm 21.3\%$; $P < 0.0001$) (95).

Hay evidencia clara de la variación interindividual de la respuesta al clopidogrel debido al polimorfismo genético del sistema enzimático CYP2C19 (96), un menor efecto de inhibición plaquetaria cuando se compara con medicamentos nuevos, alcanzando tan solo 31.8 % de inhibición a las 6 horas y su máximo en el seguimiento es del 46.1%, y reducción del riesgo de eventos cardiovasculares cuando se administra en forma temprana.

Eventos Adversos

En el estudio CREDO, no se encontraron diferencias para sangrado mayor ni menor entre pacientes que recibieron clopidogrel antes de ICP, comparados con los que recibieron placebo. Tampoco se vieron diferencias al año de tratamiento.

Balance riesgo beneficio

Los estudios mencionados sugieren un efecto benéfico sin aumentar el riesgo de sangrado mayor, y por el contrario se sugiere una reducción en el riesgo de eventos cerebrovasculares con el inicio temprano de clopidogrel, por lo que se recomienda administrarlo en la sala de urgencias o lo más pronto posible antes de la ICP, en pacientes que no sean candidatos a la utilización de prasugrel o ticagrelor.

ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, el inicio temprano de ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebrovascular y sangrado mayor a un año?

Recomendación

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio o alto, independiente de la estrategia de tratamiento inicial, incluyendo aquellos que recibieron previamente clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez se inicie ticagrelor.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA con ST que no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planee intervención coronaria percutánea primaria.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Introducción

El ticagrelor pertenece a una clase química relativamente nueva, ciclopentil-triazolo-pirimidina, y es un inhibidor reversible, oral, del receptor P2Y₁₂ con una vida media de 12 horas, su efecto sobre el receptor depende de su concentración plasmática y en menor proporción de su metabolito activo permitiendo de esta forma una inhibición plaquetaria mayor y una recuperación más rápida de la función plaquetaria (97). Los estudios iniciales demostraron un efecto mayor, más rápido y consistente que el clopidogrel (98).

Descripción de la evidencia

La eficacia y seguridad del ticagrelor en los pacientes con síndrome coronario agudo fue evaluada en el estudio PLATO que incluyó 18.624 pacientes de los cuales el 59,5% tenían como diagnóstico final de SCA sin ST o angina inestable y 40,5% tenían SCA con ST. Los investigadores compararon la administración de clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg a 600 mg y una dosis de 75 mg/día por 6 a 12 meses contra la administración de ticagrelor con una dosis de carga de 180 mg y 90 mg cada 12 horas.

El desenlace de eficacia fue favorable para el grupo de pacientes que recibió ticagrelor, al demostrar una disminución en el desenlace compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto o evento cerebrovascular (9,8 vs 11,7 % HR 0.84 IC 0.77-0.92). También mostró una disminución en la mortalidad general (4.5%, vs. 5.9%, P<0.001) y por causas cardiovasculares (4.0% vs. 5.1%, P=0.001) y del infarto (5.8% vs. 6.9%, P=0.005), como desenlaces individuales. La frecuencia de enfermedad cerebrovascular fue igual en los dos grupos, sin embargo hubo tendencia a más eventos hemorrágicos cerebrales con ticagrelor (0.2% vs 0.1%, p=0.1). Al evaluar el efecto sobre los pacientes en quienes se planeó intervención coronaria percutánea, como desenlace secundario, se replicaron los resultados, con menor frecuencia del desenlace primario compuesto en el grupo asignado a ticagrelor (8.9%, vs. 10.6%; P=0.003) y menores tasas de trombosis del stent (1.3% vs. 1.9%, P=0.009). No se demostró aumento en el sangrado mayor según la definición TIMI, pero si un incremento en el sangrado mayor no relacionado con puentes coronarios (4.5% versus 3.8%, P=0.03) (99). **Ver tabla Grade 5.1.c3 en el Anexo 9.** Los resultados con respecto a los 33 subgrupos evaluados no demostraron heterogeneidad, sin embargo se encontró atenuación del efecto en pacientes con peso por debajo de la media, los que no venían tomando hipolipemiantes antes de la aleatorización y los enrolados en Norteamérica. Es importante resaltar que en Norteamérica es frecuente

la utilización de dosis altas de sostenimiento de ácido acetil salicílico, como lo han demostrado varios estudios incluido el mismo estudio PLATO, y que en un análisis posterior fue la única variable determinada para explicar esta diferencia (100). Por lo anterior la FDA incluyó una advertencia para que se utilicen dosis bajas de ácido acetil salicílico en combinación con ticagrelor en lugar de dosis altas (101). Han sido publicados subsecuentes análisis de subgrupos del estudio PLATO en pacientes que van a cirugía de puentes coronarios (102), revascularización percutánea (103), diabetes (104) y falla renal crónica (105) entre otros, con similares resultados.

Los principales efectos adversos observados por el estudio fueron, la disnea reportada en 13,8% vs 7,8% y la presencia de pausas demostradas en un monitoreo Holter, durante la primera semana de administración del medicamento, sin que se relacionaran con síntomas o existieran diferencias en la necesidad de implantación de marcapasos entre los dos grupos. El número de pacientes que suspendieron el medicamento fue mayor en el grupo de ticagrelor (7,4% vs 6%) y los niveles de creatinina y ácido úrico se incrementaron también en el grupo que recibió el medicamento.

El subanálisis de los pacientes con SCA con elevación del segmento ST es consistente con los resultados obtenidos en el grupo total (106).

ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, el inicio temprano de ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, evento cerebrovascular, sangrado mayor a un año?

Recomendación

Se recomienda el uso de prasugrel más aspirina en pacientes con anatomía coronaria conocida, con indicación de revascularización percutánea, que no han recibido clopidogrel, en ausencia de predictores de alto riesgo de sangrado: evento cerebrovascular previo o isquemia cerebral transitoria, peso menor a 60 kilos o edad mayor a 75 años.

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia alta.

Introducción

El prasugrel es un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ que al igual que clopidogrel se comporta como una pro-droga y requiere conversión hepática a su metabolito activo, los estudios farmacocinéticos han mostrado que ocasiona una inhibición más rápida y mayor de la función plaquetaria (107-108). **Ver tabla Grade 5.1.c4 SCA sin ST en el Anexo 9.**

Descripción de la evidencia

La seguridad y eficacia del prasugrel en los pacientes con SCA sin ST fue evaluada en el estudio TRITON-TIMI 38 (109) que incluyó 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo que se llevaron a coronariografía y cuya anatomía coronaria era conocida, el 74% tenían SCA sin ST. Se comparó la administración de prasugrel dosis de carga de 60 mg seguido de 10 mg/día contra clopidogrel 300 mg seguido de 75 mg/día. El estudio excluyó a los pacientes que habían recibido clopidogrel en los cinco días previos al ingreso. Los resultados mostraron una disminución en el desenlace compuesto de muerte de causas cardiovasculares,

infarto o evento cerebro-vascular no fatal a 30 días a favor de prasugrel (9,9% vs 12,1% HR=0.8 IC 0,73-0,90) y al analizar por separado cada uno de los desenlaces se encontró una disminución significativa en el infarto no fatal, en la revascularización urgente del vaso culpable y en la trombosis del stent. **Ver tabla 5.1.c4 SCA con ST en el Anexo 9.**

Los desenlaces de seguridad mostraron que el grupo asignado a prasugrel tuvo un incremento en el sangrado mayor según la definición TIMI (2,4% VS 1,8% HR=1.32 IC 1.03–1.68) y en el sangrado que amenaza la vida, pero sin diferencias en el sangrado intracraneal. El sangrado fue más frecuente en los pacientes con peso menor de 60 kilos, edad mayor a 75 años y con antecedente de accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria previa. Al analizar exclusivamente los pacientes sin ninguna de esas tres características de riesgo se encontró reducción significativa del desenlace final primario (HR=0.74; 95% CI, 0.66-0.84; P<0.001), sin diferencias significativas en sangrado mayor (HR=1.24; 95% CI, 0.91-1.69; P=0.17), con balance sustancialmente favorable en el efecto clínico neto a favor del prasugrel. También se realizó un subanálisis del grupo de pacientes diabéticos en quienes se observó una mayor eficacia, con una reducción del desenlace final del 30% (12.2% vs 17.0%; HR, 0.70; P<0.001) y del riesgo de infarto del 40% (8.2% vs 13.2%; HR=0.60; P<0.001) sin incrementar el sangrado, con un beneficio neto a favor de prasugrel.

La evidencia se basa en la inferencia indirecta, puesto que el estudio TRITON-TIMI 38 incluyó pacientes con síndrome coronario agudo con ST y sin ST. En el análisis del subgrupo sin ST hay una reducción relativa del riesgo de 18% (IC 7.3 -27.4); la mortalidad de origen cardiovascular fue de 2.1% (IC 30–26.4); en infarto no fatal 23.9% (IC 12.7–35.7); y en enfermedad cerebrovascular no fatal 2.1% (I.C. -51.3–36.7). El desenlace en el que fue más efectivo es en la recurrencia de infarto.

Inhibidores de bomba de protones y terapia dual

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA y reciben doble antiagregación plaquetaria (ASA más clopidogrel), la administración de inhibidores de bomba de protones comparado con no administrarlos, reduce la incidencia de sangrado digestivo, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal o muerte?

Recomendación

Se recomienda administrar inhibidores de bomba de protones a pacientes con riesgo alto de sangrado que estén siendo tratados con antiagregación dual con ASA y clopidogrel.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja

Se había planteado la pregunta específica: ¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de inhibidores de bomba de protones (IBP) comparado con anti H2 reduce la incidencia de sangrado digestivo, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal o muerte? Pero al hacer la búsqueda de la evidencia no se encuentran en la literatura médica estudios que hayan tratado de responder esta pregunta, en cambio existen varias publicaciones relacionadas con el uso de IBP en pacientes que reciben doble antiagregación plaquetaria con clopidogrel y ASA, tomándose la decisión de evaluar la evidencia disponible en este escenario clínico.

Introducción

El sangrado gastrointestinal es la complicación grave más común del uso prolongado de antiplaquetarios (110-111) y está demostrado que los IBP disminuyen la frecuencia de hemorragias digestivas en pacientes de riesgo alto de sangrado que reciben ASA (112). Algunos estudios observacionales han sugerido la existencia de una interacción entre el clopidogrel y los IBP (113-114) y análisis ex vivo muestran que los IBP que inhiben el sistema enzimático CYP2C19, particularmente el omeprazol, disminuyen la inhibición plaquetaria inducida por el clopidogrel (115-116), sin embargo no se ha demostrado que este efecto sea clínicamente importante.

Descripción de la evidencia

Se encontró un meta-análisis (117) de estudios observacionales y ensayos clínicos, con resultados disímiles dependiendo del tipo de estudio. En los estudios observacionales el riesgo del desenlace compuesto evento cardiovascular mayor fue mayor en el grupo de tratamiento con omeprazol (RR=1.4, IC 95% 1.15-1.70) pero no se encontraron diferencias entre los grupos cuando se analizaron solo los ensayos clínicos (RR=1.2, IC95% 0.85-1.76). El meta-análisis es de baja calidad porque incluyó análisis pos hoc de los estudios CREDO (118) y TRITON TIMI 38 (119).

El único ensayo clínico diseñado para evaluar el uso rutinario de clopidogrel combinado con omeprazol contra clopidogrel solo, en pacientes con indicación para doble antiagregación, no demostró incrementos en las tasas de eventos isquémicos y en cambio observó una disminución significativa en la tasa de sangrado intestinal entre los individuos tratados con omeprazol (13 sangrados menos por cada 1000 pacientes tratados) (120). Sin embargo el ensayo fue terminado prematuramente sin completar el tamaño de muestra calculado y los estimados puntuales para los eventos cardiovasculares individuales fueron muy imprecisos: RR para mortalidad global 1.048, IC 95% 0.29-3.46 y RR para evento cerebro-vascular 2.01, IC 95% 0.37-10.9 (calculado con los datos suministrados en el artículo) y HR para IM 0.92, IC 95% 0.44-1.9 (120). **Ver tabla Grade 5.1.c5 en el Anexo 9.** Además, el número de eventos fue muy pequeño para llegar a conclusiones sólidas. Así, hoy día no hay certeza de la reducción de la eficacia clínica del clopidogrel con el uso de omeprazol, sin embargo el efecto parece estar confinado a estudios in vitro; además, parece reducir la tasa de sangrado gastrointestinal en estos pacientes, con un perfil de seguridad adecuado, por lo que la balanza se inclina a favor de su utilización.

5.2. Terapia Anticoagulante

a. Heparina no fraccionada vs Heparinas de bajo peso molecular

¿En pacientes adultos que se presentan con SCA, iniciar la anticoagulación con heparina no fraccionada comparada con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, fraxiparina, reviparina) reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado mayor a 30 días?

Recomendaciones

Se recomienda el uso de anticoagulación con enoxaparina en lugar de heparina no fraccionada, en pacientes con SCA sin ST. En caso de no estar disponible la enoxaparina se puede administrar heparina no fraccionada. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.*

Se recomienda el uso de enoxaparina en pacientes con SCA con ST en lugar de heparina no fraccionada, independiente de la estrategia de reperfusión (angioplastia primaria o fibrinólisis). En caso de no estar disponible la enoxaparina se puede administrar heparina no fraccionada. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.*

Introducción

Las heparinas de bajo peso son un grupo de moléculas con peso entre 2.000 y 10.000 Daltons, ejercen su efecto principal mediante la inhibición del factor Xa y además inhiben la trombina. La heparina no fraccionada acelera la acción de la antitrombina, una enzima proteolítica que inactiva el factor IIa, el factor IXa y el Xa. Las heparinas de bajo peso molecular tienen como ventajas su fácil administración, su absorción completa, tienen menor unión a proteínas, su efecto anticoagulante es más predecible y menor riesgo de producir trombocitopenia inducida por heparina, tiene como desventaja su eliminación renal que obliga a ajustar su dosis en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min, (121). La dosis de las heparinas de bajo peso molecular se debe ajustar al peso del paciente y no es necesario realizar monitoreo de los niveles de factor anti Xa, excepto en embarazadas y pacientes obesos en quienes se deben buscar niveles de anti Xa entre 0,5- 1,2 UL (122).

Existen varias heparinas de bajo peso molecular, sin embargo solo la enoxaparina demostró efectividad como tratamiento anticoagulante cuando se comparó con heparina en los estudios primarios ESSENCE (123) y TIMI 11B (124), estos resultados no pudieron reproducirse con los estudios que evaluaron dalteparina como el FRISC (125) ni nadroparina en el estudio FRAXIS (126), e incluso ni con tinzaparina en el estudio EVET al compararla con enoxaparina (127). Por esta razón la anticoagulación en síndrome coronario agudo cuando se emplea este grupo farmacológico se realizó con enoxaparina 1mg/kg/subcutáneo cada 12 horas durante mucho tiempo. Por la extrapolación de los resultados del estudio EXTRACT TIMI 25 (128) se ajusta la dosificación por edad y depuración de creatinina con la opción de colocar una dosis intravenosa (30 mg) inicial; en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30ml/min se utiliza la dosis estándar si es $<$ de 75 años, en los mayores de 75 años la dosis es de 0.75 mg/Kg/ cada 12 horas y 1mg/kg/24 horas subcutáneo si la depuración de creatinina es menor a 30 ml/min.

La heparina no fraccionada tiene como desventaja su unión a proteínas plasmáticas que le confieren variabilidad en su efecto anticoagulante y por esta razón debe monitorearse con el tiempo parcial de

tromboplastina que debe estar entre 60 y 80 segundos (TPT). Se debe administrar un bolo de heparina de 60 unidades por kilo intravenoso (máximo 4.000 unidades) y continuar con una infusión de 12 unidades por kilo por hora intravenoso (máximo 1.000) (129).

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

Existen varios meta-análisis que han comparado la eficacia y seguridad de la administración de heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular (123-127). Eikelboom y colaboradores (130) incluyeron 12 estudios con 17.157 pacientes que compararon las dos estrategias de anticoagulación, las heparinas de bajo peso molecular incluidas en los estudios fueron nadroparina, dalteparina y enoxaparina, los investigadores no encontraron diferencias significativas para el desenlace compuesto de muerte o reinfarto (OR=0,8 IC 0,69–1,12). Magee y colaboradores (131) encontraron que no existían diferencias en la mortalidad a 30 días (RR=1,0; IC: 0,69-1,44), sin embargo las heparinas de bajo peso molecular disminuyeron el riesgo de infarto (RR=0,83; IC: 0,70-0,99) y la necesidad de procedimientos de revascularización (RR=0,88; IC: 0,82-0,95), concluyeron que el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un infarto fue de 125 y de 50 para evitar un procedimiento de revascularización.

Con base en los resultados previos Petersen y colaboradores (132) analizaron solamente los estudios con enoxaparina vs heparina no fraccionada encontrando una disminución significativa en el desenlace compuesto de muerte o re-infarto a 30 días, sin que se presentaran diferencias en el sangrado mayor ni en la necesidad de transfusiones. Murphy y colaboradores (133) evaluaron 49.000 pacientes de todos los escenarios del síndrome coronario agudo (SCA con y sin ST) encontrando disminución de la mortalidad y del infarto no fatal a 30 días (9,8 vs. 11,4%, OR=0,84, IC 0,76–0,92). Al analizar subgrupos según el tipo de infarto encontraron que el desenlace favorecía a la enoxaparina en los pacientes con SCA con ST (11,1 vs. 12,9% OR=0,84, IC 0,73–0,97), aunque este hallazgo no era significativo en los pacientes con SCA sin ST (14,1 vs. 14,3%, OR=0,97 IC 0,86–1,09), sin que existiera evidencia de heterogeneidad entre los estudios. Este meta-análisis encontró además un incremento en el sangrado mayor con la enoxaparina pero con un beneficio neto (seguridad vs eficacia) a favor de la enoxaparina. **Ver tabla Grade 5.2.a SCA sin ST en el Anexo 9.**

Es importante resaltar que la mayoría de los estudios mencionados no se aproximan por completo al escenario del tratamiento actual del SCA sin ST pues no utilizaron el manejo intervencionista en la mayoría de los pacientes y algunos son previos a la administración de la doble antiagregación plaquetaria, excepto el estudio SYNERGY (134) en el cual los pacientes se llevaron a intervencionismo temprano sin encontrar diferencias significativas en la muerte o el re-infarto a 30 días y se demostró un incremento en el sangrado según la definición TIMI pero no según la definición gusto en el grupo de enoxaparina, este efecto se atribuyó al uso de anticoagulantes previo a la angioplastia en el cual existió entrecruzamiento de los pacientes de un grupo a otro.

El estudio SYNERGY (134) fue un estudio prospectivo, multicéntrico que comparó en forma aleatoria el efecto de la enoxaparina vs heparina no fraccionada en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST con intención de estratificación invasiva temprana. Se asignaron 4993 pacientes al grupo de enoxaparina y 4985 al grupo de heparina no fraccionada (HNF) encontrando que el desenlace final compuesto de mortalidad por cualquier causa o infarto de miocardio no fatal a los 30 días fue similar en ambos grupos

(14% enoxaparina vs 14.5% heparina no fraccionada; OR 0.96 IC 95% 0.86-1.06). El estudio fue diseñado para demostrar superioridad, sin embargo se pre-especificó un límite para no inferioridad, el cual fue utilizado dados los resultados. No hubo diferencias en los desenlaces relacionados con la intervención percutánea como cierre abrupto del vaso, angioplastia no exitosa o cirugía de puentes coronarios de urgencia. En términos de seguridad se encontró aumento de la tasa de sangrado mayor de acuerdo a la clasificación TIMI (9.1% vs 7.6% $p \leq 0.008$) pero no con la clasificación de GUSTO (2.7% vs 2.2%, $p=0.08$) ni para transfusiones (17% vs 16% $p=0.16$). El número de pacientes necesario para presentar un evento adverso de sangrado fue de 200 (NNH). Los resultados del estudio difieren completamente de los obtenidos en los estudios iniciales TIMI 11B y ESSENCE, lo que obligó a buscar una explicación plausible. Los estudios mencionados difieren en el riesgo basal de la población incluida, en la tasa de intervención y en la inclusión de terapia actual, como los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa. Un análisis post-hoc demostró que la utilización de antitrombóticos en la etapa pre-aleatorización pudo alterar los resultados; cuando se analizaron los pacientes que no recibieron ningún antitrombótico antes de la aleatorización y los que al aleatorizarse recibieron el mismo tipo de medicamento (enoxaparina-enoxaparina vs HNF-HNF) se encontraron diferencias significativas en el desenlace final primario (enoxaparina 13.3% vs HNF 15.9% HR=0.82 IC 95% 0.72-0.94, p ajustada=0.041) (135).

Estos resultados sugieren que la administración de HNF previo al uso de enoxaparina produce sobre anticoagulación, con el consecuente incremento de eventos hemorrágicos y la disminución del beneficio. El estudio STACKENOX (136) en sujetos sanos a los cuales se les administró enoxaparina por 2.5 días y posteriormente se aleatorizaron a recibir HNF 4, 6 o 10 horas después de la última dosis de la primera, tuvieron un incremento significativo en la actividad anti Xa y anti IIa, la cual no fue detectada por el tiempo de coagulación activado. Dada esta evidencia no se recomienda cambiar el antitrombótico una vez iniciado.

Dos re-análisis recientes evalúan el límite de no inferioridad preestablecido en el estudio SYNERGY y el porcentaje de retención del efecto del medicamento con respecto a su comparador, en este caso la heparina no fraccionada, encontrando resultados diferentes a los reportados en la publicación, lo que agrega serias dudas sobre sus efectos benéficos, el análisis pos-hoc y su validez (137-138).

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

La anticoagulación en síndrome coronario agudo cuando se emplea este grupo farmacológico se debe realizar con enoxaparina 1mg/kg/ subcutáneo cada 12 horas en pacientes con depuración de creatinina mayor a 30ml/min y 1mg/kg/24 horas subcutáneo si la depuración de creatinina es menor a 30 ml/min (139). La eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular vs heparina en los pacientes con infarto con elevación del ST ha sido evaluada en dos escenarios clínicos: angioplastia y terapia fibrinolítica.

El meta-análisis de Navarese y colaboradores (140) que se ilustra en la tabla GRADE incluyó 16.282 pacientes de 10 estudios, enoxaparina fue la heparina de bajo peso molecular más utilizada en la mayoría de los estudios, sin embargo un estudio utilizó dalteparina y otro reviparina. El tiempo promedio de seguimiento fue 2 meses, se analizaron de forma independiente el grupo que se intervino con angioplastia primaria vs angioplastia luego de trombolisis. El desenlace primario de muerte hospitalaria o a 30 días fue significativamente menor en el grupo de angioplastia primaria que recibió heparinas de bajo peso molecular (RR=0,5 IC 0,4-0,6 $P < 0,001$) con una reducción absoluta del riesgo de 3% y un número necesario

a tratar de 33 pacientes para evitar una muerte. Las heparinas de bajo peso molecular, especialmente la enoxaparina demostró además un mejor perfil de seguridad al disminuir de forma significativa la incidencia de sangrado mayor con una reducción absoluta del riesgo del 2% y un NNT de 50 para disminuir un sangrado mayor en el grupo de angioplastia primaria pero no en el grupo de angioplastia luego de trombolisis en el cual no se encontraron diferencias. **Ver tabla Grade 5.2.a SCA con ST y PCI en el Anexo 9.**

A su vez el meta-análisis realizado por De Luca y colaboradores (141) incluyó 13.940 pacientes de 8 estudios clínicos que compararon la administración de heparinas de bajo peso molecular, principalmente enoxaparina vs heparina no fraccionada adicional a la terapia fibrinolítica, los trombolíticos más utilizados fueron tecnecteplase en 3 estudios, alteplase en 2 y estreptoquinasa y uroquinasa en 1 estudio. La duración de la terapia anticoagulante fue de 48 horas a 8 días. Las heparinas de bajo peso molecular mostraron una tendencia a disminuir la mortalidad a 30 días (6,6% vs 7,2%, OR=0,92, IC 0,84-1,01, P=0,08) con una disminución significativa del re-infarto (3,2% vs 4,8%, OR=0,65, 95% CI 0,58-0,64, p< .0001), se calculó un NNT de 62 para disminuir 1 infarto, sin embargo se encontró una incidencia mayor de complicaciones hemorrágicas en el grupo de heparina de bajo peso molecular (2.4% vs 1.8%, OR=1.37, 95% CI 1.16-1.61, p< .001) con un NNH de 167 pero sin diferencias en el sangrado intracraneal. La calidad de la evidencia se considera moderada, pues 5 de los 7 estudios incluidos no son aleatorizados. **Ver tabla Grade 5.2.a SCA con ST y trombolisis en el Anexo 9.**

b. Fondaparinux vs Enoxaparina vs HNF

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, administrar fondaparinux comparado con enoxaparina o heparina no fraccionada reduce la incidencia de infarto no fatal, isquemia refractaria, muerte, sangrado mayor a 30 días?

Recomendación

Se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes con SCA sin ST en lugar de enoxaparina. Se debe administrar una dosis adicional de heparina no fraccionada durante la intervención percutánea para evitar la trombosis del catéter.

Recomendación fuerte a favor, con calidad de la evidencia alta.

Se recomienda el uso de fondaparinux, en pacientes con SCA con ST en tratamiento médico o reperfundidos con medicamentos no fibrino-específicos, como alternativa a la heparina no fraccionada.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Introducción

Fondaparinux es un pentasacárido sintético que tiene una estructura similar a la de la secuencia de unión de la antitrombina, inhibe de forma selectiva el factor Xa uniéndose de forma reversible a la antitrombina. Su biodisponibilidad es del 100% después de una dosis subcutánea, es excretado por vía renal sin metabolismo previo, a diferencia de la enoxaparina que es metabolizada por el hígado y el aclaramiento renal de sus fragmentos activos e inactivos representa cerca del 40% de la dosis administrada. Por esta razón en pacientes con falla renal severa es preferible la utilización de heparina no fraccionada, dado su posibilidad de monitoreo y que puede ser fácilmente neutralizada, no por su seguridad, puesto que el registro GRACE demostró que el aumento de la tasa de sangrado es similar al observado con las heparinas de bajo peso

molecular (142). El fondaparinux no se debe administrar en pacientes con depuración de creatinina menor a 20 ml/min, sin embargo es el medicamento de elección en pacientes con depuración <de 60ml/min, dado su perfil de seguridad en comparación a enoxaparina (143).

No tiene relación con el desarrollo de anticuerpos contra el factor plaquetario y por esta razón no produce trombocitopenia inducida por heparina (144). La dosis recomendada en SCA es 2,5 mg subcutáneos c/24 horas (145-146).

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

El estudio Oasis 5 (147) evaluó la seguridad y eficacia de Fondaparinux vs enoxaparina con un diseño de no inferioridad en una población de 20.078 pacientes con SCA sin ST buscando evaluar el desenlace primario de muerte, infarto o isquemia refractaria a 9 días, para el cual fondaparinux cumplió el criterio de no inferioridad. Este resultado continuó siendo significativo a 6 meses (11,3% vs. 12,5%; HR=0,89; IC 0,82-0,97) y además se demostró disminución en el sangrado mayor (2,9% vs. 3,5%; HR=0,83; IC 0,71-0,97). A los 30 días se encontró disminución de la mortalidad en el grupo que recibió fondaparinux (2.9% fondaparinux vs. 3.5% con enoxaparina; HR=0.83; 95% IC 0.71-0.97; P=0.02). En el estudio se observó una mayor incidencia de trombosis del catéter con fondaparinux (0,9% vs 0,4%), por lo que se recomienda administrar un bolo de heparina durante la intervención percutánea para disminuir esta complicación (147). Los resultados del estudio OASIS 8 (148) favorecen la utilización de dosis de heparina no fraccionada adicional de 85 UI/Kg o dosis menores en caso de utilizarse inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (60 UI/Kg), en caso de intervención percutánea en pacientes en los cuales se utilizó fondaparinux, con tasas muy bajas de trombosis del catéter (0.1%) sin diferencias en el efecto benéfico.

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

El estudio OASIS 6 (146) evaluó la eficacia y seguridad de fondaparinux en 12.092 pacientes con infarto con elevación del ST y se comparó con heparina no fraccionada. Se evaluaron dos subgrupos de acuerdo a la utilización de anticoagulación, denominados estrato 1 quienes no tenían indicación de heparina no fraccionada y, estrato 2 quienes la tenían, como por ejemplo a los que se les realizó fibrinólisis con agentes fibrinoespecíficos, a los que no se reperfundieron pero tenían indicación de antitrombóticos y a los que se llevaron a intervención percutánea. El 45% de los pacientes recibieron terapia trombolítica, el 28,9% se llevaron a angioplastia primaria y el 23,7% no recibieron terapia de reperusión alguna. El trombolítico más utilizado fue la estreptoquinasa en 73% de los pacientes. La dosis de fondaparinux que se utilizó en el estudio fue 2,5 mg subcutáneo cada día por 8 días y se demostró una disminución del desenlace compuesto de muerte o reinfarto a los 9 días (8.9% placebo vs 7.4% fondaparinux; HR=0.83; 95% CI, 0.73-0.94; P=.003), a los 30 días (11.2% vs 9.7%, HR=0.86; 95% IC 0.77-0.96; P=.008) y a los 6 meses (146).

No se encontraron diferencias en la isquemia refractaria, la aparición de accidentes cerebrovasculares y el desarrollo de paro cardíaco, se observó una tendencia no significativa a menor desarrollo de insuficiencia cardíaca en el grupo que recibió fondaparinux con una tendencia a presentar menos sangrados mayores según el criterio TIMI modificado, sin diferencias en el sangrado intracraneal. El análisis de subgrupos mostró heterogeneidad en los resultados mostrando que el beneficio de fondaparinux fue mayor en el grupo que recibió terapia trombolítica (HR=0.79; P=.003) o no se reperfundieron (HR=0.80; P=.03) vs el grupo que se llevó a angioplastia primaria en los cuales se observó una mayor incidencia de trombosis del catéter,

este desenlace no se presentó en el grupo que utilizó heparina no fraccionada adicional a fondaparinux durante la angioplastia. Al subdividir la población total según el score GRACE se encontró que los pacientes con GRACE mayor a 112 tenían un mayor beneficio de la utilización de fondaparinux (150). En el grupo control la mitad de los pacientes recibieron placebo y no heparinas no fraccionadas, por esto la evidencia se considera moderada.

c. Bivalirudina

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, iniciar la bivalirudina comparada con enoxaparina reduce la incidencia de infarto no fatal, sangrado mayor, evento cerebrovascular, muerte a 30 días?

Recomendación

Se recomienda el uso de bivalirudina en pacientes con SCA a quienes se va a realizar intervención percutánea y tienen un riesgo de sangrado alto.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Introducción

La bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina (factor IIa) por lo que evita la conversión del fibrinógeno en fibrina. Se elimina por vía renal y no se une a las proteínas plasmáticas, por esta razón su efecto anticoagulante es más predecible y se puede realizar monitoreo de este efecto por medio del tiempo parcial de tromboplastina activado y el ACT. La dosis recomendada de bivalirudina para el tratamiento de pacientes con SCA sin ST que van a ICP es de 0.1 mg/kg intravenosa en bolo seguido de una infusión de 0.25 mg/kg/h hasta que se realice la angioplastia, antes de la cual se administra un bolo adicional de 0.5 mg/kg y se aumenta la infusión a 1.75mg/Kg/hora (151).

Descripción de la evidencia

El estudio ACUTY (152) evaluó la seguridad y eficacia de bivalirudina en pacientes con SCA sin ST, incluyó 13.819 pacientes de riesgo moderado y alto que tenían programada una ICP, y comparó tres estrategias de tratamiento: heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa con bivalirudina + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa y con bivalirudina sola. El estudio no encontró diferencias en el desenlace compuesto de isquemia (7,3 % vs 7,7 % RR=1.07 IC 0,929–1,23) o sangrado mayor a 30 días (5,7% vs 5,3% RR=0,93 IC 0,78–1,10) entre los pacientes que recibieron heparina no fraccionada, de bajo peso molecular o bivalirudina + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa. La bivalirudina como único medicamento cumplió el criterio de no inferioridad en el desenlace compuesto de isquemia (7.8% vs. 7.3%; RR=1.08; 95% IC 0.93–1.24), comparada con la combinación de los demás anticoagulantes + inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa; y disminuyó el sangrado mayor (3.0% vs. 5.7%; RR=0.53; 95% CI 0,43–0,65) con un desenlace neto de seguridad y eficacia a 30 días a favor de bivalirudina sin IIb/IIIa.

El tratamiento con monoterapia con bivalirudina ha demostrado (153-154) ser eficaz en todos los espectros de los pacientes con SCA sin ST. No se ha demostrado (155) incremento en el riesgo de sangrado en los pacientes que recibieron enoxaparina o heparina antes de la intervención percutánea y que recibieron

bivalirudina durante la intervención, por lo que es posible el cambio de estos medicamentos sin afectar los desenlaces ni su seguridad, a diferencia de la enoxaparina.

El estudio HORIZONS AMI (156) evaluó la misma estrategia en pacientes con SCA con ST e incluyó en forma aleatoria 3602 pacientes, dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas a quienes se les realizaría intervención coronaria percutánea primaria. El desenlace final primario compuesto de sangrado mayor y eventos cardiovasculares adversos, que incluía muerte, revascularización por isquemia y enfermedad cerebrovascular fue menor en el grupo de bivalirudina sola, básicamente por disminución del riesgo de sangrado (4.9% vs. 8.3%; RR=0.60; 95% CI, 0.46-0.77; P<0.001). **Ver tabla Grade 5.2.c3 en el Anexo 9.**

En conclusión, la utilización de anticoagulación con bivalirudina sola resulta en frecuencias similares de desenlaces clínicos, con una menor tasa de sangrado, lo cual representa su mayor ventaja. Es importante resaltar que el medicamento no está disponible comercialmente en Colombia.

5.3. Beta-bloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA el uso de beta-bloqueadores orales e intravenosos en sala de urgencias comparado con no usarlos, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, paro cardíaco, falla cardíaca, re-hospitalización, choque cardiogénico a 30 días y a un año?

Recomendación

Se recomienda administrar beta-bloqueadores por vía oral en pacientes con SCA sin contraindicaciones para su uso. Se deben evitar en pacientes con SCA con riesgo de choque cardiogénico hasta que su condición clínica sea estable.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Introducción

Los beta-bloqueadores son uno de los medicamentos principales en el tratamiento de los SCA, estos medicamentos inhiben los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno disminuyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad.

Descripción de la evidencia

Los ensayos clínicos sobre uso temprano de beta-bloqueadores en pacientes con SCA sin elevación del ST no han demostrado efecto sobre la mortalidad, dos estudios pequeños (157-158) publicados en la década de los ochenta compararon directamente beta-bloqueadores contra placebo en pacientes con angina inestable y en un meta-análisis (159) el tratamiento con beta-bloqueadores se asoció con una reducción del 13% en el riesgo de progresión a infarto. En el registro CRUSADE (160), un análisis retrospectivo de 72.054 pacientes con SCA sin ST se encontró una reducción en la mortalidad intrahospitalaria del 34% (IC 95%; 28-40) en los pacientes que recibieron beta-bloqueadores en las primeras 24 horas.

Gran parte de la evidencia usada para valorar la utilización de beta-bloqueadores en SCA proviene de estudios hechos en pacientes con SCA con elevación del ST. Se han publicado varios meta-análisis (161-162) sobre el tema pero uno más reciente los actualizó. En este meta-análisis (163) de ensayos clínicos, con una

mayoría de pacientes que habían presentado infarto del miocardio, se comparó el uso de beta bloqueadores en las primeras ocho horas del ingreso con tratamiento estándar o placebo, sin lograr demostrar beneficio en la mortalidad intrahospitalaria (RR=0.95 (IC 95%, 0.90–1.01). **Ver tabla Grade 5.3 en el Anexo 9.**

El ensayo clínico de mayor tamaño publicado hasta ahora es el estudio COMMIT (164) con 45.852 participantes con síndrome coronario agudo que fueron asignados a recibir metoprolol venoso seguido por vía oral o placebo. Es importante anotar que el 90.2 % de los pacientes recibieron la dosis de carga intravenosa completa, 15 mg en total, y que el 86.2% recibieron la dosis completa de sostenimiento por vía oral, 200mg/día. El 86.75% tenían elevación del segmento ST, el 6.35% bloqueo de rama y tan solo el 6.9% depresión del segmento ST. Los pacientes que tenían indicación de intervención coronaria percutánea fueron excluidos del estudio; el 68% recibió terapia fibrinolítica y el resto manejo médico. De las características basales debemos resaltar que el 24% ingresaron en Killip II y III y el 34% presión arterial sistólica <120 mmHg. El estudio falló en demostrar diferencias tanto en el desenlace compuesto de muerte, reinfarto, o paro cardíaco (9.4% vs 9.9%, OR=0.96, 95% CI 0.90–1.01; p=0.1); como en los desenlaces individuales de paro cardíaco y muerte (7.7% vs 7.8%, OR=0.99, 0.92–1.05; p=0.69). Presentó una modesta reducción en la frecuencia de reinfarto y fibrilación ventricular (OR=0.82; IC 95% 0.72–0.92 y OR 0.83; IC 95% 0.75–0.93; respectivamente) que fue contrarrestada por un incremento en la frecuencia de choque cardiogénico (OR=1.30; IC 95% 1.19–1.41) en el grupo que recibió beta-bloqueadores, el cual ocurrió en forma temprana y principalmente en pacientes con compromiso hemodinámico, falla cardíaca o en pacientes estables que tenían alto riesgo de desarrollarlo. Un análisis por subgrupos demostró un beneficio moderado en los pacientes estables y con bajo riesgo de choque.

Los resultados de este estudio generaron una gran controversia dado que la administración de beta-bloqueadores en el SCA, era considerada como terapia estándar, con base en los resultados de estudios iniciales (165-171), especialmente en pacientes con fracción de eyección menor del 40% (172), por lo que había sido incluida como recomendación en la mayoría de las guías de práctica clínica de los últimos años y revalidada edición tras edición. Algunos factores se esbozaron como responsables de la ausencia de efecto benéfico en el estudio, como la utilización de dosis plenas de beta-bloqueador en corto tiempo, replicando los resultados de este grupo farmacológico en otro escenario clínico (estudio POISE) (173), y la inclusión de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de choque cardiogénico, que fue el desenlace que inclinó la balanza hacia el efecto neutro, puesto que se obtuvo disminución significativa de la muerte por arritmias. Con el objetivo de explorar el efecto del beta-bloqueador en el grupo de pacientes excluidos del estudio COMMIT (con ICP) o con baja representatividad (SCA sin ST) se analizaron los datos del registro National Cardiovascular Data Registry ACTION, demostrando que tres factores incidían directamente en la frecuencia de choque cardiogénico y/o muerte; la presencia de edad > 70 años, presión arterial sistólica < de 120 mmHg o frecuencia cardíaca > 110 latidos por minuto al ingreso incrementaron en forma exponencial el desarrollo de estos dos desenlaces (174).

En conclusión, aunque el beneficio del tratamiento con beta-bloqueadores a largo término es reconocido, en el escenario agudo deben ser evitados en pacientes inestables, con falla cardíaca o hipotensión y usados cautelosamente en individuos con mayor riesgo de choque. Los factores de riesgo para desarrollar choque fueron, edad mayor a 70 años, presión arterial sistólica menor a 120 mmHg, frecuencia cardíaca mayor a 110 lpm y la clase Killip III.

5.4 Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECAs y antagonistas del receptor de angiotensina II, ARA II

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA administrar IECAs/ARA II en sala de urgencias comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, falla cardiaca a 30 días?

Recomendaciones

Se recomienda iniciar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las primeras 36 horas de la hospitalización en pacientes con SCA con fracción de eyección menor al 40%, en ausencia de hipotensión (presión sistólica menor a 100 mm de hg).

Recomendación fuerte a favor, con calidad de evidencia alta.

Se recomienda iniciar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las primeras 36 horas de la hospitalización en pacientes con SCA con fracción de eyección mayor al 40% en ausencia de hipotensión (presión sistólica menor a 100 mm de hg).

Recomendación débil a favor, con calidad de evidencia baja.

Se recomienda la utilización de antagonistas del receptor de angiotensina II, en los pacientes que no toleren el IECA.

Recomendación fuerte a favor, con calidad de evidencia baja.

Introducción

En los pacientes con síndrome coronario agudo se producen cambios importantes en el metabolismo celular posterior a la alteración súbita en la irrigación del tejido miocárdico y, por lo tanto, compromiso de la función sistólica en mayor o menor grado, después de unos pocos latidos. Aunque algunos factores como el desarrollo de circulación colateral y el pre-acondicionamiento isquémico pueden modular el tamaño de la lesión, la injuria irreversible del cardiomiocito inicia en forma tan temprana como a los 15-20 minutos posterior a la oclusión de la arteria coronaria culpable del evento, siendo la región subendocárdica la más vulnerable por sus altas demandas metabólicas. Posterior a la injuria isquémica se desencadena una respuesta neurohormonal y se inicia el proceso de cicatrización, el cual lleva a cambios en la estructura del ventrículo, proceso conocido como remodelación ventricular, mayor dilatación y deterioro de la función sistólica en el mediano plazo (175).

La activación del eje renina angiotensina aldosterona que ocurre en pacientes con disfunción miocárdica o infarto de miocardio interviene en el remodelamiento miocárdico, la progresión de la falla cardiaca y la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) han demostrado mejorar la supervivencia en los pacientes con infarto agudo de miocardio, especialmente cuando se inician de forma temprana (176-178).

Descripción de la evidencia

La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con infarto agudo de miocardio inició hace varias décadas con el estudio de Pfeffer y colaboradores (179) (Estudio SAVE), en el cual se aleatorizaron 2231 con infarto y fracción de eyección menor del 40% sin síntomas de falla cardiaca o isquemia para comparar el efecto del captopril vs placebo en la fase aguda. Este fue el primer estudio que demostró reducción de la mortalidad en forma significativa (RR=19%, IC 95% 3-32%,

$p=0.019$) con el uso de IECAs en este escenario. Posterior a su publicación se le dió importancia al bloqueo del sistema como estrategia terapéutica en pacientes con infarto agudo de miocardio, por lo que aparecieron numerosos estudios demostrando su beneficio tales como el estudio TRACE con trandolapril (180), ISIS 4 con captopril (181), GISSI 3 con lisinopril (182), SMILE con zofenopril (183) y AIRE con ramipril (184). El estudio chino (CCS 1) mostró una reducción no significativa de la mortalidad (185), posiblemente relacionada con la inducción de hipotensión, al igual que en el estudio CONSENSUS por el uso de la versión venosa del enalapril (enalaprilat) (186).

Un meta-análisis (187) del grupo de estudio de los IECAs en infarto agudo de miocardio incluyó 100.000 pacientes y evaluó el inicio del medicamento en las primeras 36 horas del evento coronario agudo. Demostró una reducción del 7% en la mortalidad a 30 días, presentó cinco muertes menos por cada 1000 pacientes que recibieron el medicamento y mostró disminución del desarrollo de falla cardíaca. **Ver tabla Grade 5.4 en el Anexo 9.** El principal evento adverso observado fue la aparición de hipotensión en el 17% de los pacientes que recibieron IECAs contra el 9.3% en el grupo control. Esta evidencia proviene principalmente de estudios realizados en pacientes con infarto con elevación del ST (188-189), en los cuales se encontró que el grupo de pacientes que más se beneficiaron de la intervención fueron aquellos que habían presentado un infarto de pared anterior, que se presentaban con congestión pulmonar, falla cardíaca y fracción de expulsión menor al 40%; se excluyeron los pacientes con hipotensión definida como presión arterial sistólica menor a 100 mm de hg o 30 mm de hg menor a la basal. El beneficio se mantiene independiente del uso concomitante de aspirina (190-191).

El uso de los inhibidores del receptor de angiotensina II, ARA II ha sido evaluado en pacientes post infarto con disfunción ventricular o falla cardíaca en dos estudios, el estudio OPTIMAAL (192) y el estudio VALIANT (193). El estudio OPTIMAAL comparó en un diseño de superioridad, aunque también contemplaba análisis de no inferioridad, el efecto del losartan vs captopril sin demostrar efecto similar en ninguna de las dos estrategias, por lo que concluye que el IECA debe ser la terapia de elección. El estudio VALIANT incluyó tres grupos de intervención, uno con captopril, uno con valsartan y otro con terapia combinada, demostrando no inferioridad del Valsartan con respecto al captopril en el desenlace final de mortalidad, conservando el 99.6% del efecto del IECA.

El grupo con terapia combinada tuvo la mayoría de los eventos adversos relacionados con la administración del medicamento. Un meta-análisis (194) explora el efecto de los ARA II en pacientes con infarto agudo de miocardio encontrando resultados similares, básicamente por la inclusión del estudio VALIANT. Otro meta-análisis explora el efecto de la terapia combinada demostrando aumento de los eventos adversos, específicamente deterioro de la función renal, hipercalemia e hipotensión sintomática (195).

En conclusión, en pacientes con infarto agudo de miocardio los dos grupos farmacológicos que actúan sobre el sistema renina angiotensina aldosterona demostraron una eficacia similar, siendo robusta la evidencia a favor del uso de IECAs (196-197).

5.5. Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, iniciar los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de infarto no fatal, muerte, sangrado mayor, isquemia refractaria y re-hospitalización a 30 días?

Recomendaciones

Se recomienda el uso de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa en el laboratorio de hemodinamia en pacientes con SCA sin ST de riesgo isquémico alto y riesgo de sangrado bajo, cuando se va a realizar intervención coronaria percutánea de riesgo alto.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Se sugiere el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa únicamente en el laboratorio de hemodinamia a criterio del cardiólogo hemodinamista, en pacientes con SCA con ST con riesgo de sangrado bajo, a quienes se le va a realizar angioplastia primaria y en quienes existe una carga trombótica alta.

Recomendación débil a favor, calidad de evidencia moderada.

No se recomienda iniciar el uso rutinario de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el servicio de urgencias en los pacientes con SCA.

Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia alta.

Introducción

Existen tres inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) aprobados en síndrome coronario agudo: abciximab, es un fragmento Fab de un anticuerpo murino humanizado, de vida media corta pero con una gran afinidad por el receptor, y la función plaquetaria se recupera entre 24 a 48 horas después de suspender el medicamento, aunque puede encontrarse unido hasta el séptimo día luego de su administración (198). Eptifibatide es un heptapéptido cíclico y tirofiban es un análogo no peptídico de la secuencia RGD del fibrinógeno, estos dos antagonistas son altamente específicos en su afinidad por el receptor IIb/IIIa, tienen una vida media corta y la función plaquetaria retorna a la normalidad 2 a 3 horas después de discontinuar el medicamento (199-200).

La utilidad de estos medicamentos ha sido evaluada en múltiples estudios clínicos, entre ellos los estudios PRISM, PRISM PLUS, PURSUIT y CAPTURE (201-211), muchos de ellos realizados antes de la inclusión del clopidogrel como terapia estándar, sin dosis de carga altas y por esta razón su beneficio actual en inhibición antiplaquetaria dual resulta ser menor. La mayor utilidad clínica de los inhibidores de GP IIb/IIIa se logra en los pacientes que van a llevarse a intervención percutánea, en los cuales han demostrado disminuir el desenlace compuesto de muerte o infarto no fatal aunque incrementan el sangrado mayor, pero no el intracraneal, sin que exista beneficio en los pacientes que solo recibieron tratamiento médico (212).

El estudio GUSTO IV ACS evaluó la administración de abciximab en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que no tuvieran planeado revascularización percutánea o quirúrgica en los siguientes 30 días (213). Incluyó en forma aleatoria 7800 pacientes sin demostrar diferencias significativas del abciximab vs placebo en el desenlace final de muerte o infarto de miocardio con mayor tasa de trombocitopenia en el grupo de tratamiento activo.

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

Los estudios iniciales demostraron el beneficio de la utilización de inhibidores de GP IIb/IIIa en SCA sin ST, con mayores diferencias en el grupo de pacientes que son llevados a intervención coronaria percutánea. El meta-análisis de Boersma y colaboradores (214) incluyó los estudios PRISM y PRISM PLUS con tirofiban, PARAGON A y PARAGON B con lamifiban, PURSUIT con eptifibatide, y GUSTO IV ACS con abciximab, demostrando 9% de reducción del riesgo de muerte o infarto de miocardio con el uso del inhibidor. Sin embargo, el cambio en la terapia estándar con la inclusión del clopidogrel, posteriormente de dosis de carga altas de clopidogrel y actualmente de la utilización de nuevos inhibidores del receptor P2Y12, plantea serias dudas sobre la indicación específica de este grupo de medicamentos. En este contexto, la administración de los inhibidores de GP IIb/IIIa puede analizarse teniendo en cuenta varias estrategias: su uso rutinario en comparación al placebo, evaluado en los estudios iniciales ya mencionados, su utilización en forma rutinaria temprana en comparación a la forma selectiva en la sala de hemodinamia o su utilización en la sala de hemodinamia en comparación al placebo.

Se definen entonces dos estrategias de administración de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa: la estrategia sistemática, en la cual se inicia de rutina a todos los pacientes desde el servicio de urgencias el inhibidor IIb/IIIa y la estrategia selectiva, en la que se inicia la infusión solamente en el laboratorio de hemodinamia. Estas dos estrategias fueron evaluadas en el estudio The ACUITY Timing Trial (215), en un diseño de no inferioridad el cual demostró que iniciar el medicamento en la sala de hemodinamia disminuye el sangrado mayor no relacionado con cirugía de puentes coronarios, sin que existan diferencias en los eventos isquémicos con un beneficio neto a 30 días, sin embargo es importante resaltar que el límite de no inferioridad preestablecido no fue alcanzado por la estrategia diferida (11.7% vs. 11.7%; RR=1.00; 95% CI 0.89–1.11).

El estudio EARLY ACS (216) comparó la administración temprana y de rutina de eptifibatide vs su uso solo durante la intervención coronaria percutánea. El desenlace final primario compuesto de muerte, infarto de miocardio, isquemia recurrente o complicaciones trombóticas durante la intervención a las 96 horas fue de 9.3% en el grupo rutinario temprano vs 10% en el grupo selectivo tardío (OR=0.92, IC 95% 0.80–1.06, $p=0.23$). Los resultados son similares a los 30 días (11.2% vs 12.3%, OR=0.89 IC 95% 0.79–1.01 $p=0.08$), con una mayor tasa de sangrado (6.8% vs 4.3%, $p<0.001$) y transfusiones sanguíneas (8.6% vs 6.7%, $p=0.001$) del grupo de administración rutinaria temprana, demostrando que no existe ventaja de esta estrategia de uso del eptifibatide en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con la terapia actual.

Una revisión sistemática evaluó los estudios con moléculas pequeñas, tirofiban, eptifibatide y lamifiban, comparando las dos estrategias de administración, encontrando reducción del 11% en el grupo rutinario temprano en el desenlace de muerte o infarto de miocardio a los 30 días (OR=0.89; IC 95% 0.83–0.95), pero no en la mortalidad (OR=0.93; 95% CI, 0.83–1.05), con una tasa mayor de sangrado (OR=1.23; 95% CI, 1.02–1.48) (217). El meta-análisis de Sciahbasi y colaboradores (218) demuestra resultados similares, confirmando una discreta disminución de desenlaces finales pero con aumento del riesgo por la tasa de sangrado. El análisis del desenlace combinando eficacia/seguridad o sea eventos isquémicos y hemorrágicos no demuestra diferencias (OR=1.01 IC 95% 0.92–1.10, $p=0.88$) (218).

La administración de los inhibidores de GP IIb/IIIa en intervención coronaria percutánea (ICP) fue evaluada en el meta-análisis de Bosch y colaboradores (219) que analizó 48 estudios, en los cuales se incluyeron 62.417 pacientes que recibieron inhibidores IIb/IIIa como tratamiento médico inicial comparado con recibirlos durante la angioplastia, demostrando que el uso de estos medicamentos durante la ICP disminuye la mortalidad a los 30 días (OR=0.76 IC 0,62- 0,95) y la muerte o el reinfarto a 30 días (OR=0,65, 95%IC 0,60 - 0,72) y 6 meses (OR=0,70, 95% IC 0,61 a 0,81), con aumento de la tasa de sangrado mayor (OR=1,38 95% IC 1,20-1,59) y un incremento absoluto de ocho sangrados por cada 1000 pacientes, **ver tabla Grade 5.5 SCA sin ST en el Anexo 9**. En el grupo de pacientes en los cuales se administró en forma inicial el medicamento no se demostró disminución en la mortalidad ni en el infarto y aumentó el riesgo de sangrado mayor. Los resultados fueron homogéneos para cada desenlace evaluado, sin embargo fueron menos marcados para los pacientes pre-tratados con clopidogrel. Otro meta-análisis con pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo demuestra resultados similares (220). Algunos estudios han evaluado la administración del inhibidor en forma intracoronaria vs sistémica, con resultados a favor de la primera, sin embargo la evidencia no es concluyente como para realizar una recomendación (221).

Considerando la evidencia actual no existe una ventaja en la administración de inhibidores IIb/IIIa antes de la angiografía coronaria en los pacientes tratados previamente con ASA y clopidogrel y esta debe reservarse para el laboratorio de hemodinamia en pacientes con carga trombótica alta, a quienes se les va a realizar intervención de alto riesgo.

Existen pocas comparaciones cabeza a cabeza de los tres inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, entre ellas la realizada por los investigadores del estudio TARGET (222), que comparó abciximab vs tirofiban y demostró la superioridad de abciximab para reducir el desenlace compuesto de mortalidad, infarto y revascularización urgente a 30 días pero sin diferencias significativas a 6 meses, este estudio utilizó una dosis de tirofiban inferior a la recomendada en la actualidad y por esta razón posteriormente se realizaron otras comparaciones y dos meta-análisis utilizando una dosis bolo de 25 ug/kg sin mostrar diferencias en la eficacia de los dos medicamentos (223-224).

Efectos secundarios de la terapia

La trombocitopenia aguda ocurre en 0,5% a 5,6% de los pacientes, es el efecto adverso más común de la terapia con inhibidores del receptor IIb/IIIa, y es más frecuente con abciximab, aunque puede ser tardía por su efecto dependiente de anticuerpos. La menor frecuencia se ha reportado con el uso de eptifibatide (0,2%).

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

La mayoría de la evidencia del uso de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa en el infarto con elevación del ST proviene de estudios con abciximab (225) y su beneficio después del clopidogrel parecer ser menor, como lo mostró el estudio ON-TIME 2 (226), el cual evaluó la utilidad de eptifibatide en pacientes con infarto con elevación del ST que recibieron aspirina, clopidogrel y heparina demostrando una resolución más rápida del ST sin que se demostrara beneficio en los desenlaces clínicos

El meta-análisis de De Luca y colaboradores (227) evaluó la utilidad del uso de los inhibidores de glicoproteína IIB/IIIa en los pacientes con SCA con ST que se llevaron a intervención percutánea, incluyó 10.085 pacientes de 16 RCT, de los cuales 14 eran con abciximab, uno con tirofiban y uno con eptifibatide, encontrando que el uso de estos medicamentos no disminuye la mortalidad a 30 días ni el re-infarto pero se asocian a un mayor riesgo de sangrado en la población total, sin embargo cuando analizó la población de acuerdo a su perfil de riesgo se observó una tendencia a disminuir la mortalidad en los pacientes con alto riesgo. **Ver tabla Grade 5.5 SCA con ST en el Anexo 9.**

La administración de estos medicamentos desde el servicio de urgencias no ha demostrado ser superior al inicio de la terapia en el laboratorio de hemodinámica, excepto cuando se va a realizar una angioplastia en pacientes con alta carga trombótica (228).

5.6. Eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST iniciar en sala de urgencias eplerenona comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de muerte, y hospitalización a 30 días?

Recomendación

Se recomienda la administración de eplerenona en los pacientes con SCA con ST con fracción de eyección menor al 40% y al menos una de las siguientes condiciones: síntomas de falla cardíaca o diabetes mellitus.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Descripción de la evidencia

Solo tres estudios han evaluado los bloqueadores de aldosterona después de un IM y únicamente incluyeron pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (229-231). Dos de estos ensayos fueron muy pequeños y no tuvieron suficiente poder estadístico para encontrar diferencias en la mortalidad. El estudio EPHEsus (231) investigó el papel de la eplerenona en pacientes con IM complicado con disfunción ventricular izquierda. Este ensayo clínico incluyó 6.642 pacientes post infarto con elevación del ST y disfunción ventricular definida como fracción de expulsión del <40% y síntomas de falla cardíaca o asintomáticos con disfunción ventricular y diabetes evaluó la administración de eplerenona asociada a la terapia médica óptima (podía incluir IECA, ARA II, diuréticos, B-B, o reperfusión coronaria) comparada con placebo, luego de un seguimiento a 16 meses se demostró una reducción relativa en la mortalidad del 15% y una reducción del 13% en el desenlace compuesto de muerte y hospitalización por causas cardiovasculares. **Ver tabla Grade 5.6 en el Anexo 9.**

El principal efecto secundario de la terapia fue la hiperkalemia que se observó en 5,5% de los pacientes en el grupo de eplerenona desarrollaron hiperkalemia vs 3.9% en el grupo placebo (p=0.002). Quince pacientes con hiperkalemia grave (12 en el grupo de eplerenona y 3 en el grupo placebo) fueron hospitalizados por esta causa y una muerte en el grupo placebo fue atribuida a esta causa. La incidencia de hiperkalemia fue mayor entre los individuos con depuración de creatinina baja (231). Estos hallazgos sustentan la utilización de eplerenona en el escenario clínico de los pacientes post IAM ST con disfunción ventricular y síntomas de falla cardíaca o diabetes, se debe vigilar el potasio de forma estrecha y se debe evitar su uso en pacientes con creatinina mayor a 2,5 mg/dl en los hombres o 2mg/dl en las mujeres o si el

potasio sérico es mayor a 5,5. En la actualidad la eplerenona no se encuentra disponible en Colombia, pero si la espironolactona que podría ser una alternativa pues a pesar de que no existe evidencia sobre el uso de espironolactona en el post-infarto agudo de miocardio la literatura discute si existe un efecto de “clase” de los anti-aldosterónicos, en este sentido existe evidencia indirecta de los estudios en falla cardiaca en los cuales se han evaluado ambos fármacos con resultados similares (232-233).

5.7. Estatinas desde la sala de Urgencias

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, iniciar estatinas más tratamiento estándar comparado con tratamiento estándar únicamente, reduce la incidencia de re-infarto no fatal y muerte a 30 días?

Recomendación

Se recomienda administrar estatinas después de un SCA en el servicio de urgencias.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Introducción

El período temprano después de un SCA es una etapa crítica con alto riesgo de eventos recurrentes y muerte debido a la obstrucción de los vasos coronarios por placas ateroscleróticas vulnerables (234), por lo tanto, las estrategias encaminadas a estabilizar dichas placas son de suma importancia. Datos experimentales indican que las estatinas pueden tener efectos tempranos al mejorar la función endotelial de las arterias (235), disminuyendo la agregabilidad plaquetaria y la formación de trombos (236). Hay evidencia controversial de estudios observacionales (237-241) que muestran, que la terapia con estatinas antes del alta hospitalaria y después de un SCA se asocia con disminución de la mortalidad a corto plazo; y los resultados de ensayos clínicos controlados (242-245) indican que las estatinas pueden reducir desenlaces combinados que incluyen angina recurrente, re-angioplastia y re-hospitalización.

Descripción de la evidencia

Hasta la fecha se han publicado tres meta-análisis sobre el inicio temprano de estatinas después de un SCA, el primero (246) evaluó el tratamiento iniciado en las primeras dos semanas después de un SCA de tipo angina inestable o infarto de miocardio y no encontró diferencias entre los pacientes tratados con estatinas y el grupo con placebo en el desenlace combinado de muerte, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular, ni en los componentes individuales de este desenlace hasta cuatro meses después del evento. En otro meta-análisis Hultén y colaboradores (247) utilizando criterios de elegibilidad más amplios (admitiendo, por ejemplo, comparaciones directas entre estatinas) y usando HR en lugar de RR, llegaron a la conclusión de que la terapia temprana con estatinas disminuye la muerte y los eventos cardiovasculares después de los cuatro meses de tratamiento. Un meta-análisis (248) más reciente que reúne 18 ensayos clínicos (incluidos todos los estudios de las revisiones previas y exceptuando los estudios de comparaciones directas entre estatinas), comparó el inicio temprano de estatinas contra tratamiento usual en 14.303 pacientes con SCA incluyendo pacientes con infarto de miocardio y con angina inestable. El riesgo relativo del desenlace compuesto de muerte, infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular en el grupo que inició el tratamiento durante los primeros 14 días después del evento agudo fue 0.93 (IC 95%:0.80-1.08) a un mes y 0.93 (IC 95%, 0.81-1.06) a los cuatro meses. En el análisis de los componentes individuales

de este desenlace, sólo el riesgo de angina inestable a los cuatro meses fue significativo, con un riesgo relativo de 0.76 (IC 95%, 0.59-0.96), mostrando para los demás desenlaces una tendencia favorable pero no significativa. **Ver tabla Grade 5.7 en en Anexo 9.**

Respecto al riesgo de daño con el tratamiento, entre todos los ensayos incluidos en el último meta-análisis (248), sólo se reportaron tres casos de rabdomiolisis (0.04%) en pacientes tratados con estatinas, todos ocurrieron en un mismo estudio (249) (4.497 participantes, RR=6.90; IC 95% 0.36 a 133.47). Nueve casos de miopatía (CK >10 veces el límite superior normal) en los grupos de estatinas frente a uno, en los grupos control (0.13% vs 0.015%), con un RR para miopatía significativamente mayor con estatinas (RR=4.69, IC 95% 1.01 a 21.67). Todos los casos se presentaron después del primer mes de tratamiento y siete de los nueve pacientes fueron tratados con dosis altas de simvastatina (80 mg/día), ninguno falleció. El riesgo para elevación de transaminasas hepáticas (ALT >3 veces el límite normal superior) fue significativamente mayor en los grupos de estatinas que los grupos control (RR=2.49, IC 95%: 1.16 a 5.32) (249).

5.8. Calcio-antagonistas

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA administrar calcio-antagonistas en la sala de urgencias comparado con no hacerlo, reduce la incidencia de re-infarto no fatal y muerte a 30 días?

Recomendación

Se sugiere el uso de calcio-antagonistas de tipo no dihidropiridínicos para el control de los síntomas de isquemia continua o recurrente en pacientes con SCA con contraindicación para el uso de beta-bloqueadores y que no tengan disfunción sistólica.

Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

Se sugiere el uso de calcio-antagonistas de tipo dihidropiridínicos de acción prolongada con el mismo fin en pacientes con SCA, que estén recibiendo beta-bloqueadores y nitratos en dosis plenas.

Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

Introducción

Los calcio-antagonistas o bloqueadores de canales de calcio son medicamentos vasodilatadores y algunos tienen efectos directos sobre la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca. Hay tres subclases de calcio-antagonistas, con diferente composición química y efectos farmacológicos: las dihidropiridinas (como el nifedipino), las benzotiazepinas (como el diltiazem), y las feniletilaminas (como el verapamilo). Los medicamentos en cada subclase varían en la capacidad para causar vasodilatación, disminuir la contractilidad miocárdica, y la conducción auriculoventricular. Así, los no dihidropiridinas pueden producir bloqueo auriculoventricular, el nifedipino y amlodipino producen mayor vasodilatación periférica, y el diltiazem tiene menos efecto vasodilatador. Todas las subclases producen vasodilatación coronaria de manera similar y por lo tanto son los medicamentos preferidos para tratar la angina vasoespástica.

Descripción de la evidencia

La mayoría de las evidencias sobre el beneficio de los calcio-antagonistas en el SCA se ha obtenido de estudios hechos con verapamilo y diltiazem en los años 80's mostrando que pueden mejorar o prevenir signos y síntomas de isquemia en pacientes con SCA de una manera similar a los beta-bloqueadores (250-251). El efecto de estos medicamentos sobre otros desenlaces sólo ha sido investigado en estudios pequeños y la

mayoría de los datos del uso de dihidropiridinas se derivan de estudios con nifedipino. El estudio HINT (252) que comparó nifedipino y metoprolol en 515 pacientes con angina inestable fue detenido tempranamente por un exceso de reinfartos en el grupo de nifedipino (RR para reinfarto o isquemia recurrente a las 48 horas 1.15; IC 95% 0.83–1.64). En contraste, los estudios DAVIT-I y DAVIT-II (253), analizados en conjunto, mostraron reducción en el riesgo de muerte súbita, reinfarto y mortalidad global, y el mayor beneficio se observó en los pacientes con función ventricular izquierda conservada. Un efecto similar se ha observado en los estudios con diltiazem (254).

Un meta-análisis (255) con calcio-antagonistas dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos que incluyó estudios abiertos y ensayos clínicos con un amplio rango de periodos de seguimiento no demostró beneficio en la mortalidad (OR=1.06; IC 95% 0.96–1.18), ni en el riesgo de reinfarto (OR=0.92; IC 95% 0.78–1.09). **Ver tabla Grade 5.8 en el Anexo 9.** Otro meta-análisis (256) que únicamente incluyó estudios con verapamilo mostró una disminución en el riesgo de reinfarto no fatal (RR=0.79; IC 95% 0.65-0.97) sin efecto en la mortalidad. Estudios con verapamilo (257-258) administrado a pacientes con infarto de miocardio y falla cardiaca que estaban recibiendo un IECA han encontrado mejoría en la fracción de expulsión y disminución de los eventos cardiovasculares. Los calcio-antagonistas más recientes como amlodipino y felodipino son bien tolerados en presencia de disfunción ventricular izquierda leve pero su uso no ha sido estudiado en SCA.

Tabla 6. Tratamiento farmacológico en SCA con elevación y sin elevación del segmento ST.

Resumen tratamiento farmacológico SCA					
Medicamento	Indicación	Tratamiento médico inicial	Durante PCI	Después de PCI	Al alta
Anti-plaquetario					
Aspirina	A todos los pacientes con SCA	Dosis de carga 300 mg Mantenimiento 75-100 mg/día	Continuar con dosis de mantenimiento	Continuar dosis de mantenimiento	75-100mg/día en forma indefinida
Nitratos					
Dinitrato de isosorbide	Manejo del dolor y la isquemia	5 mg sublingual, cada 5 minutos hasta 3 dosis	No indicado	No indicado	No indicado
Nitroglicerina		10 mcg/min infusión	Titulado hasta 200 mcg/min	Disminuir dosis hasta suspender	No indicado
Anti-agregantes (Inhibidores P2Y12)					
Clopidogrel	Enpacientes bajo riesgo Cuando hay contraindicación para otro inhibidor P2Y12 Cuando no hay disponibilidad de otro inhibidor P2Y12 Cuando se requiera anticoagulación oral En pacientes con SCA con ST que recibirán fibrinólisis	300 mg carga	300 mg adicional si ICP	75 mg cada día 75 mg cada 12 horas en alto riesgo de trombosis del stent	75 mg/día por 12 meses
Ticagrelor	En riesgo alto o intermedio	180 mg dosis de carga, 90 mg cada 12 horas	Continuar con dosis de mantenimiento	Continuar con dosis de mantenimiento	90 mg cada 12 horas por 12 meses
Prasugrel	En riesgo alto o intermedio. En pacientes con diabetes, sin historia de ECV/ICT, > 60 Kg, < 75 años Con anatomía coronaria conocida.	No indicado	60 mg Dosis de carga en sala de hemodinamia	10 mg cada día	10 mg/día por 12 meses
Anticoagulantes					
Fondaparinux	De elección en SCA sin ST. En pacientes con SCA con ST no reperfundidos o reperfundidos con estreptoquinasa.	2.5 mg SC /día	Adicionar HNF	Hasta el alta	No ambulatorio
Enoxaparina	Elección en SCA con ST. Si no hay disponibilidad de Fondaparinux en SCA sin ST.	1 mg/Kg/SC/12 h En >75 años: 0.75 mg/Kg/SC/12 h Depuración < 30 ml/min: 1mg/ Kg/SC/día	Ajustar dosis en procedimiento: Ultima dosis > 16 h o no la recibió: 0.75 mg/Kg Ultima dosis entre 8-16 horas: 0.3 mg/Kg. No adicionar HNF	Hasta el alta	No ambulatorio
Heparina no fraccionada (HNF)	Si no hay disponibilidad de Fondaparinux ni enoxaparina	Sin inhibidor GP IIb/IIIa: 85 UI/Kg/IV bolo 12 UI/Kg/hora infusión Con inhibidor GP IIb/IIIa: 60 UI/Kg/ IV bolo	Continuar dosis inicial	Hasta el alta	No ambulatorio

Bivalirudina	De elección en pacientes con alto riesgo de sangrado.	Inicial 0.1 mg/Kg/IV bolo 0.25 mg/Kg/hora infusión	Pre-ICP: 0.75mg/Kg/IV bolo 1.75mg/Kg/hora infusión	Continuar hasta 4 horas después de ICP, según el criterio del médico tratante. Después de 4 horas, una infusión IV de bivalirudina adicional puede ser iniciada a una velocidad de 0,2 o 0,25 mg / kg / h durante un máximo de 20 horas, si es necesario.	No ambulatorio
Beta-bloqueadores:Sin actividad simpaticomimética intrínseca					
Metoprolol succinato	En todos los pacientes sin contraindicaciones y sin factores de riesgo para choque cardiogénico	12.5-25 mg cada día oral Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 200 mg cada día
Carvedilol		3.125 mg cada 12 horas oral. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 25 mg cada 12 horas
Nebivolol		1.25 mg cada día oral. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 10 mg cada día
Bisoprolol		1.25 mg cada día oral .Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 10 mg cada día
IECAs					
Captopril	En todos los pacientes con SCA	6.25 mg cada 8 horas. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 50 mg cada 8 horas
Enalapril		2.5 mg cada 12 horas.Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 10-20 mg cada 12 horas
Lisinopril		2.5-5 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 20-35 mg cada día
Ramipril		2.5 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 5 mg cada día
Trandolapril		0.5 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 4 mg cada día
ARA II					
Candesartan	Paciente con intolerancia al IECA	4-8 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 32 mg cada día
Valsartan		40 mg cada 12 horas. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 160 mg cada 12 horas
Losartan		50 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 150 mg cada día
Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa					
Tirofiban	Pacientes con alta carga de trombo o no reflujo en la sala de hemodinamia	No indicado	25 mcg/Kg bolo IV o IC Infusión 0.15 mcg/Kg/minuto por 18-24 horas	50% del bolo y la infusión si depuración < 30mL/minuto	No indicado
Eptifibatide		No indicado	180 mcg/Kg/minuto bolo Infusión 2 mcg/kg/minuto por 18-24 horas	Contraindicado en depuración < 30mL/min; infusión 1mcg/Kg/ minuto si depuración < 50mL/ minuto	No indicado
Abxicimab		No indicado	0.25 mg/Kg bolo IV Infusión 0.125 mcg/Kg/minuto por 12 horas	No cambio en falla renal.	No indicado
Anti-aldosterónicos					
Eplerenona	En pacientes con FE<40% y síntomas de falla cardíaca.	25 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	Dosis titulada	Sin cambios	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 50 mg cada día
Espironolactona	En pacientes con diabetes mellitus sin disfunción renal.	25 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	Dosis titulada	Sin cambios	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 25-50 mg cada día

Estatinas					
Atorvastatina	En todos los pacientes para alcanzar LDL< 100 mg/dL.	40-80 mg cada día	Sin cambios	Sin cambios	40 mg cada día
Simvastatina		40 mg cada día			40 mg cada día
Rosuvastatina		20 mg cada día			20 mg cada día
Lovastatina		40 mg cada día			40 mg cada día
Calcio antagonistas					
Diltiazem larga acción	No dihidropiridinico para control de isquemia en paciente con contraindicación para beta-bloqueador con FE > 40%	30-60 mg cada día	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 240 mg cada día
Nifedipino de larga acción	Dihidropiridinico para control de isquemia en paciente beta-bloqueado con FE > 40%	20-30 mg cada día	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 60 mg cada día

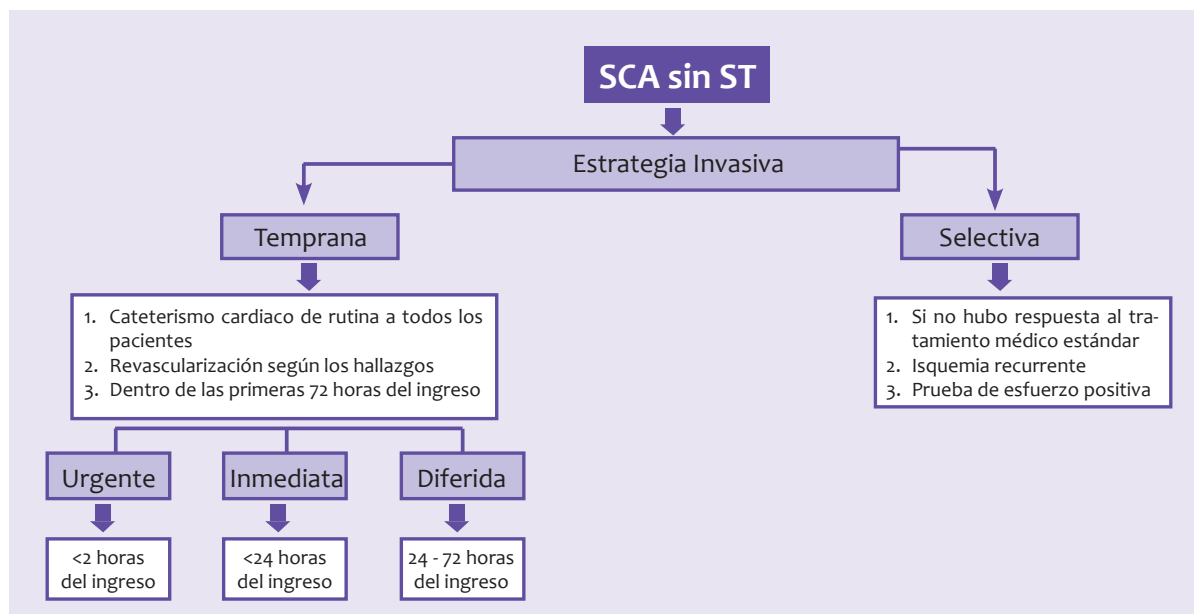
6. Terapia de Revascularización en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Introducción

Los avances en la terapia médica en el síndrome coronario agudo han permitido cambiar su evolución, logrando estabilizar la placa aterosclerótica, controlar la actividad inflamatoria, los factores procoagulantes y limitar la isquemia. A su vez, con protección del miocardio e impactando en desenlaces clínicos importantes. La angiografía coronaria es una herramienta diagnóstica que permite establecer con certeza la anatomía coronaria y la severidad de las lesiones del árbol arterial; también permite definir la alternativa terapéutica adecuada, ya sea el manejo médico, la intervención percutánea o la intervención quirúrgica; en busca de mejorar el pronóstico.

En los síndromes inestables sin elevación del segmento ST, se han utilizado diversas estrategias para definir el mejor momento, y establecer la mayor utilidad del cateterismo cardiaco y por ende de la intervención percutánea. De acuerdo a las estrategias utilizadas podemos definir en forma clara dos tipos, a saber: Estrategia invasiva selectiva, la cual se realiza cateterismo cardiaco y revascularización miocárdica de acuerdo al riesgo de eventos, si no hay respuesta al tratamiento médico estándar o si el paciente tiene evidencia objetiva de isquemia recurrente o inducción de isquemia en una prueba de esfuerzo. La Estrategia invasiva temprana se realiza cateterismo cardiaco de rutina y revascularización según los hallazgos a todos los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, dentro de las primeras 72 horas del ingreso. **Ver Gráfica 2.**

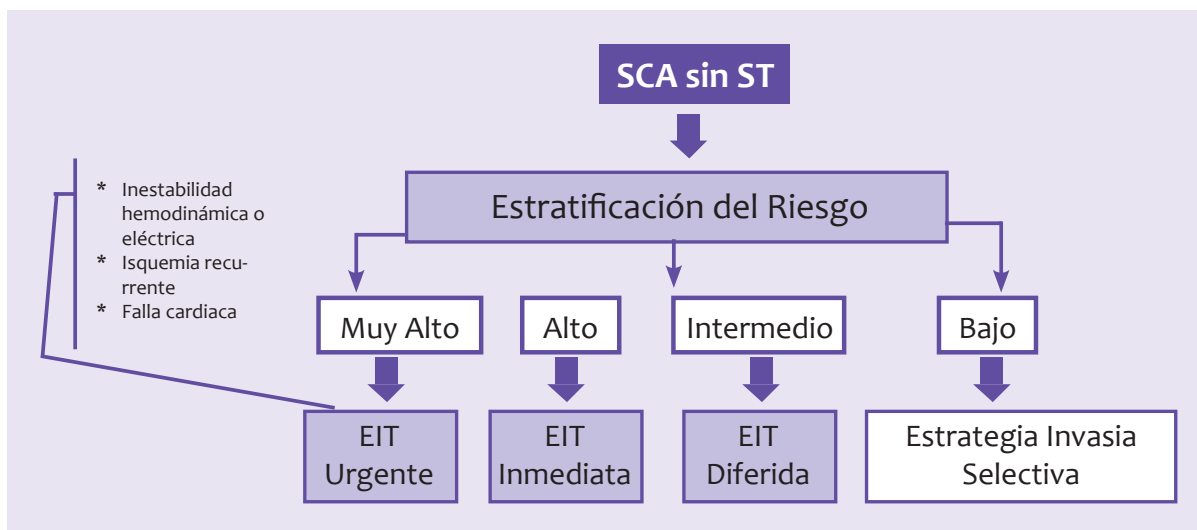
Gráfica 2. Tipos de terapia de revascularización en SCA sin ST



Dadas las múltiples definiciones y alternativas, las diversas estrategias pueden dar lugar a confusión. Por lo tanto, no está claro el momento ideal para realizar la intervención percutánea temprana, después de la estabilización inicial del paciente. Desde el punto de vista biológico es plausible pensar utilizarla de forma precoz, para disminuir la tasa de eventos isquémicos que se presentan a pesar de la terapia médica óptima. En contraposición, la teoría de hacer la estrategia invasiva diferida, podría tenerla ventaja de disminuir la carga de trombo y controlar los mecanismos fisiopatogénicos generadores de la inestabilidad de la placa y disminuir las complicaciones durante la intervención, con el objetivo de realizar el procedimiento en forma segura.

La estratificación del riesgo al ingreso puede ayudar definir los pacientes que se benefician de una estrategia invasiva temprana, utiliza diversas variables clínicas y de laboratorio que ayudan a determinar el pronóstico a corto y largo plazo. Son múltiples las variables utilizadas y los puntajes analizados para definir el riesgo de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST que se presentan al servicio de urgencias. Dentro de los más utilizados está el puntaje TIMI, GRACE y el AHCPR, sin embargo la recomendación de esta guía es utilizar el puntaje GRACE (ver recomendación en Clasificación del riesgo). Otras variables de vital importancia para tener en cuenta en la elección de la mejor terapia de revascularización son la estabilidad hemodinámica y eléctrica, la presencia de edema pulmonar, de soplo de insuficiencia mitral, de galope ventricular, la función ventricular sistólica y los bio-marcadores positivos, entre otras. Estas variables permiten determinar la celeridad con que debe realizarse el cateterismo cardiaco y definir por tiempo tres estrategias: Urgente, inmediata y diferida. **Ver gráfica 3.**

Gráfica 3. Elección de la terapia de revascularización en SCA sin ST



6.1. Estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA sin ST la estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva reduce la incidencia de angina refractaria, re-hospitalización, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte a 30 días?

Recomendación

Se recomienda iniciar la estrategia invasiva temprana (<72 horas del ingreso) en lugar de la selectiva, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio y alto.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Descripción de la evidencia

Alrededor de 10 ensayos clínicos (TIMI IIIB, VANQWISH, MATE, FRISC II, TACTICS TIMI-18, VIN O, RITA 3, ISAR-COOL, TRUCS y el ICTUS) y 6 meta-análisis han evaluado el efecto de la estrategia invasiva selectiva (o conservadora) y la invasiva temprana a corto y largo plazo.

Muerte/infarto/re-hospitalización a un año

El meta-análisis de Mehta y colaboradores (259) incluye 7 ensayos clínicos (TIMI IIIB, VANQWISH, MATE, FRISC II, TACTICS, VINO, RITA3). Durante la hospitalización, la estrategia invasiva temprana se asoció con una mortalidad temprana significativamente más alta (OR=1.60, IC 95%: 1.14-2.25) y mayor riesgo de muerte o infarto de miocardio (OR= 1.36, IC 95%, 1.12-1.66). Al final del seguimiento (mediana de 17 meses), hubo una reducción del riesgo de angina severa con la estrategia invasiva rutinaria temprana (OR=0.77, IC 95%, 0.68-0.87), también en re-hospitalizaciones (OR=0.66, IC 95%, 0.60-0.72) y re-infartos no fatales (OR=0.75 IC 95% 0.65-0.88), sin diferencias en mortalidad (OR=0.92 IC 95%, 0.77-1.09) (259).

El meta-análisis de Bavry y colaboradores (260) con un total de 7 ensayos clínicos (FRISC II, TRUCS, TIMI-18, VINO, RITA 3, ISAR-COOL, ICTUS) y 8.375 pacientes disponibles para el análisis; tuvo un seguimiento medio de 2 años. El grupo de manejo invasivo temprano, presentó menor incidencia de muertes (RR=0.75, IC 95% 0.63-0.90), infartos no fatales (RR=0.83, IC 95%: 0.72 a 0.96) y re-hospitalizaciones por angina inestable (RR=0.69 IC 95%: 0.65-0.74) (260).

O'Donoghue y colaboradores (261) analizan 8 ensayos clínicos (TIMI IIIB, VANQWISH, MATE, FRISC II, TACTICS, VINO, RITA 3 y el ICTUS). Se demostró disminución del riesgo del desenlace compuesto de muerte, infarto o re-hospitalización por SCA, con la estrategia invasiva temprana para todos los sujetos (OR=0.78 IC 95% 0.61-0.98), sin embargo el efecto se deriva principalmente del desenlace de re-hospitalización (OR=0.68; IC 95% 0.55-0.84). El mayor beneficio fue observado en los pacientes con enzimas elevadas (CPK MB o troponinas) con el mismo desenlace compuesto (OR=0.59, IC 95% 0.51-0.69 versus pacientes sin bio-marcadores elevados OR=0.79, IC 95% 0.58-1.06) (261).

Muerte cardiovascular/ re-infarto a 5 años

La revascularización rutinaria al ingreso comparada con estrategia invasiva selectiva en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, fue evaluado a 5 años en meta-análisis de pacientes individuales con 3 ensayos clínicos: FRISC II, RITA 3 e ICTUS (262). Los resultados muestran reducción del riesgo de muerte cardiovascular e infarto no fatal a favor de la estrategia invasiva rutinaria temprana (14.7% vs 17.9%, HR=0.81 IC 95% 0.71-0.93). El efecto más marcado fue sobre el infarto no fatal (HR=0.77 IC 95% 0.65-0.90). Sin diferencias importantes, pero con tendencia similar a favor de la estrategia temprana pudo verse para mortalidad cardiovascular (HR=0.83 IC 95% 0.68-1.01) y mortalidad por todas las causas (HR=0.90, IC 95% 0.77-1.05).

Damman y colaboradores (263) realizan meta-análisis de pacientes individuales, incluyendo al FRISC II, RITA 3 e ICTUS. En el subgrupo de edad, no encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de la estrategia invasiva temprana en sujetos menores de 65 años para evitar re-infarto a 5 años (HR=1.1 IC 95% 0.86-1.41), pero se encontró beneficio en los otros grupos de edad (De 65-74 años HR=0.70 IC 95% 0.53-0.91 y en mayores de 75 años HR=0.51, 0.36-0.72).

Balance entre beneficios y daños

El meta-análisis con la colaboración Cochrane (264) incluye análisis de los estudios FRISC II y el TACTICS-TIMI-18 para eventos cerebro-vasculares, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas intervenciones. **Ver tablas Grade 6.1 en el Anexo 9.**

Por lo que puede concluirse a un año y a cinco años, hay mayor beneficio con la estrategia invasiva temprana en pacientes de riesgo intermedio y alto.

6.2. Estrategia invasiva temprana en riesgo intermedio y alto

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con puntaje TIMI o GRACE de riesgo intermedio y alto, la realización de la estrategia invasiva temprana (<72 horas) comparada con el tratamiento médico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular y sangrado?

Recomendación

Se recomienda iniciar la estrategia invasiva temprana (<72 horas del ingreso) en lugar del tratamiento médico estándar, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio y alto.

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El meta-análisis de evaluación a largo plazo con evidencia a favor de la estrategia invasiva temprana en sujetos con características de alto riesgo con SCA sin ST de Fox y colaboradores (265). Evaluó la estrategia invasiva temprana versus el manejo médico estándar incluyendo los estudios FRISC II, ICTUS, y RITA III. Demostró mediante análisis de subgrupos una relación directa entre el riesgo basal de muerte y el beneficio con la estrategia invasiva temprana comparada con la intervención coronaria selectiva (manejo convencional). En el grupo de alto riesgo se reduce el riesgo de muerte o infarto con la intervención temprana (HR=0.66, IC 95%: 0.52-0.83). El riesgo se estimó mediante indicadores de riesgo: edad, diabetes, hipotensión, depresión del segmento ST, y el índice de masa corporal. Sin embargo no se usaron los índices de riesgo TIMI (266) o GRACE (267) para clasificar la población.

El ensayo clínico TIMACS (268) evaluó la PCI temprana versus la diferida, con análisis de subgrupos de acuerdo al riesgo (utilizando el puntaje de riesgo GRACE). No se comparó la PCI temprana versus el manejo médico.

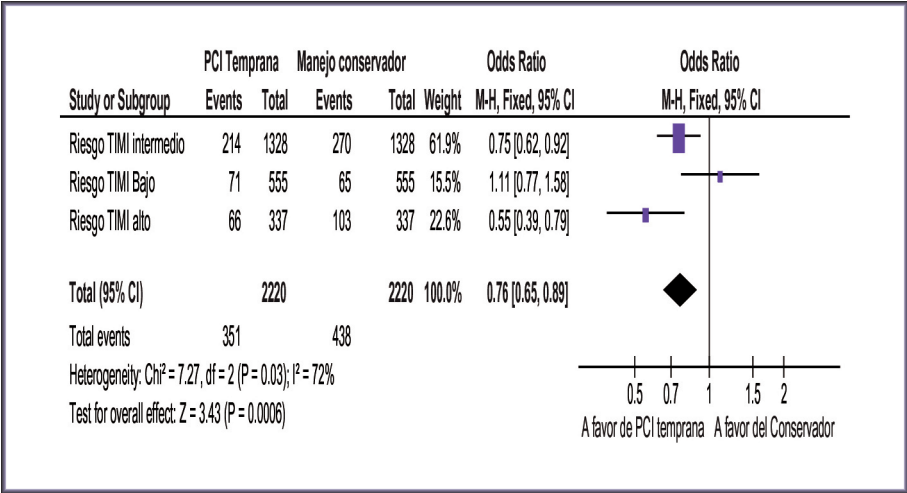
El análisis post-hoc del estudio ACUITY (269) evaluó la PCI temprana versus la diferida, con análisis de subgrupos de acuerdo al riesgo (utilizando la escala TIMI). No se comparó la PCI temprana versus el manejo médico.

El TACTICS-TIMI 18 (270) incluyó 2.220 sujetos con SCA sin ST y angina inestable, evalúa la PCI temprana versus el manejo médico. **Ver tabla Grade 6.2 en el Anexo 9.** En análisis de subgrupos se evidencia menor incidencia de eventos (19.5% vs 30.2%) para el desenlace compuesto de muerte, infarto no fatal, y re-hospitalización por síndrome coronario agudo a los seis meses, estadísticamente significativo a favor de la estrategia invasiva temprana en sujetos de riesgo alto de acuerdo a la escala TIMI, puntaje 5-7. **Ver Figura 3.**

Efectos Adversos

No se encuentran otros estudios que utilicen estas escalas y evalúen eventos cerebrovasculares o sangrado.

Figura 3. Resultados RCT, de acuerdo a la escala de riesgo TIMI



6.3. ICP temprana con marcadores de alto riesgo vs tratamiento médico estándar

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con marcadores de alto riesgo según la clasificación AHCPR o con biomarcadores de riesgo elevados (troponinas, péptido natriurético cerebral y proteína C reactiva ultrasensible), la realización de ICP temprana comparada con el manejo medico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular y sangrado?

Recomendaciones

Se recomienda utilizar la estrategia invasiva temprana (<72 horas) en pacientes con SCA sin ST con riesgo alto según la clasificación AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)(mayores de 75 años, presencia de soplo de insuficiencia mitral, fracción de eyección menor del 40%, edema pulmonar, angina prolongada >20 minutos en reposo, cambios dinámicos del segmento ST > 0.05 mV, o bloqueo de rama presumiblemente nuevo).
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Se recomienda utilizar la estrategia invasiva temprana (antes de 72 horas), en pacientes con SCA sin ST, con biomarcadores positivos (Troponinas-CPK MB elevadas).
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Se sugiere utilizar la estrategia invasiva temprana en pacientes con SCA sin ST con péptido natriurético cerebral y proteína C reactiva ultrasensible elevados.
Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

Descripción de la evidencia

Estudios con la clasificación de alto riesgo de la AHCPR

En 1994, el Grupo de expertos de la AHCPR publicó una GPC para angina inestable junto con una clasificación de riesgo: Escala de riesgo de mortalidad intrahospitalaria y eventos cardiacos a 1 año. La edad mayor de 75 años, la presencia de soplo de insuficiencia mitral, la fracción de eyección menor del 40%, el edema pulmonar, la angina prolongada >20 minutos en reposo, los cambios dinámicos del segmento ST > 0.05 mV, el bloqueo de rama presumiblemente nuevo, las troponinas y biomarcadores elevados son características

que corresponden al grupo de alto riesgo de mortalidad de acuerdo a esta escala. Esta clasificación fue validada posteriormente (271) y está incluida en la Guía de práctica clínica de American College of Cardiology y American Heart Association (272). La clasificación AHCPR logró identificar correctamente los pacientes con riesgo de consecuencias graves intrahospitalarias. **Ver Tabla 6.** Además, predice desenlaces a un año después de la hospitalización. Según Mathew y colaboradores (272) y Yildiz y colaboradores (273) la estratificación del riesgo con los criterios de la AHCPR, se ha correlacionado con la extensión de la enfermedad coronaria según hallazgos angiográficos en pacientes con angina inestable y síndrome coronario sin elevación del ST.

La evidencia encontrada con la realización de ICP temprana comparada con el manejo medico estándar, incluyendo población con las características de alto riesgo escala AHCPR fue muy poca.

Tabla 7. Clasificación AHCPR escala para determinar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y eventos cardiacos a 1 año

Característica	Riesgo Alto	Riesgo Intermedio	Riesgo bajo
	Una de las siguientes características:	Sin características de alto riesgo y una de las siguientes:	Sin características de riesgo alto o intermedio y una de las siguientes:
Anamnesis	Aceleración de los síntomas en las 48 horas previas	IAM, ECV, EAO, cirugía de puentes o uso de aspirina previo	
Carácter del Dolor	Dolor en reposo continuo, prolongado (> 20 min)	Angina de reposo prolongada (> 20 min) resuelta, con alta o moderada posibilidad de EC Angina nocturna Angina reciente comienzo CCS III o IV	Angina In crescendo Angina a bajo nivel Angina reciente comienzo (2 semanas a 2 meses)
Hallazgos Clínicos	Edema pulmonar Soplo mitral nuevo o agravado S3 o estertores nuevos o agravados Hipotensión, bradicardia o taquicardia Edad > 75 años	Edad > 75 años	
Hallazgos EKG	Angina de reposo con cambios transitorios > 0.05 mV del segmento ST Bloqueo de rama nuevo o supuestamente nuevo Taquicardia ventricular sostenida	Inversión onda T > 0.02 mV Ondas Q patológicas	EKG normal o sin cambios durante el dolor
Marcadores Séricos	Elevados: troponina o CK-MB	Ligeramente elevados (Tn T > 0.01 pero < 0.1ng/ml)	Normales

J Am Coll Cardiol 2007;50:e1-e157. (272).

Evidencia de estudios en pacientes con riesgo alto, clasificación de la AHCPR comparando la ICP temprana vs el manejo médico estándar

Solo fue encontrado un estudio utilizando la escala de la AHCPR comparando ambas intervenciones. Ferreirós y colaboradores (274) realizan un estudio observacional prospectivo con 492 sujetos con síndrome coronario sin ST, concluyen que en un año, la tasa de muerte o infarto fue menor en sujetos clasificados en riesgo alto de acuerdo a la escala de la AHCPR, a los cuales se les realizó angioplastia, comparados con quienes se manejaron de forma conservadora (OR=0.5 IC 95% 0.3-0.8). **Ver tabla Grade 6.3 Pacientes alto riesgo en el Anexo 9.**

Evidencia de otros estudios para mayores de 75 años

Damman y colaboradores (275) demuestran que para mayores de 75 años, el efecto a largo plazo de la revascularización rutinaria al ingreso comparado con estrategia invasiva selectiva en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST fue evaluado a 5 años en meta-análisis de pacientes individuales con 3 ensayos clínicos: FRISC II, RITA 3 e ICTUS. La estrategia invasiva de rutina se asoció con un riesgo menor de infarto en sujetos mayores de 75 años (HR=0.63 IC 95% 0.49-0.82), no diferencia en el desenlace de muerte por causas cardiovasculares (HR=0.77 IC95% 0.55-1.07). **Ver tabla Grade 6.3 Mayores de 75 años en el Anexo 9.**

El análisis pos-hoc del TIMI IIIB trial (276) muestra que aunque los pacientes con una puntuación de riesgo más alto presentaron una mayor tasa de muerte o infarto dentro de los 42 y 365 días, independiente del tratamiento, la estrategia invasiva temprana en los pacientes de riesgo alto y muy alto se asoció con una menor tasa de muerte o reinfarto dentro de los 42 días en comparación con el tratamiento conservador. Las variables incluidas para la clasificación del riesgo fueron edad avanzada, depresión del segmento ST en la presentación, antecedente de angina complicada antes de la presentación, y elevación de la CPK fracción MB.

Estudios con Biomarcadores de Riesgo

Las troponinas, la proteína C reactiva (PCR) y el Péptido Natriurético Cerebral tipo B (PNC-B) se han asociado a mortalidad y eventos cardíacos mayores a corto y largo plazo (277). El pronóstico en estos subgrupos de riesgo, con relación a la estrategia de tratamiento elegida, ha sido evaluado en algunos estudios.

Troponinas: El meta-análisis de O'Donoghue (278) reúne 8 ensayos clínicos con asignación aleatoria. Disminución del riesgo del desenlace compuesto de muerte, infarto o re-hospitalización por SCA con la estrategia invasiva temprana para todos los sujetos (OR=0.78 IC 95% 0.61-0.98), con mayor beneficio derivado de los pacientes con enzimas elevadas, CPK MB o troponinas (OR=0.59 IC 95% 0.51-0.69), mientras no hubo diferencia en pacientes con biomarcadores negativos (OR=0.79 IC 95% 0.58-1.06).

Péptido Natriurético Cerebral Tipo B: Un total de 1.676 muestras fueron disponibles para la determinación de PNC-B en el estudio TACTICS-TIMI 18 de Morrow y colaboradores (279). El análisis pos-hoc de este ensayo clínico, concluye que los pacientes con niveles elevados de PNC-B (80 pg/ml, n=320) estaban en mayor riesgo de muerte a los siete días (2,5% frente a 0,7%, p 0,006) y seis meses (8,4% vs 1,8%, p 0,0001). Se encontró asociación entre el aumento del PNC-B y mortalidad a los seis meses (OR=3,3; IC

95% 1,7-6,3), independiente de importantes predictores clínicos, incluyendo troponina T e insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, no se observaron diferencias al estratificar según el tipo de intervención recibida, comparando sujetos con PNC-B mayor de 80 pg/ml de acuerdo al tipo de tratamiento recibido, revascularización inmediata (4-48 horas) versus el manejo médico estándar. Mortalidad OR=0.87 IC 95% 0.4-1.9 ni para el compuesto de muerte/infarto/re-hospitalización, OR=0.63 IC 95% 0.4-1.1). **Ver tabla Grade Péptido Natriurético Cerebral Tipo B en el Anexo 9.**

Jiang y colaboradores (280) realizaron un estudio con 949 sujetos revascularizados después de SCA con ST y angina inestable, fueron seguidos durante 6 meses después del alta. En el grupo de PNC-B mayor de 80 pg/ml, aquellos sujetos a los cuales se les realizó ICP temprana (antes de las 6 horas) comparada con quienes la recibieron después de las 6 horas, presentaron menores tasas de mortalidad y falla cardíaca. No diferencias en el riesgo de infarto. Ni en el grupo de sujetos con PNC-B normal. (OR mortalidad a 6 meses=2.9 IC 95% 1.3-6.6, OR para falla cardíaca=2.6 IC 95% 1.2-5.6). **Ver tablas Grade 6.3 Jiang en el Anexo 9.**

El estudio observacional con 146 pacientes seguidos durante 1 mes después de SCA con y sin ST (281), encontró que la revascularización percutánea redujo significativamente la incidencia de insuficiencia cardíaca nueva y mortalidad por cualquier causa en pacientes con un nivel elevado de PNC-B plasmático (mayor de 80 pg/ml), sin ningún efecto en el subgrupo de pacientes con PNC-B normal.

Jernberg y colaboradores (282) en el análisis pos-hoc del FRISC II trial, sugieren que la combinación de la Pro-hormona del PNC-B y la interleuquina-6, parece ser una herramienta útil en la identificación de los pacientes con mayor beneficio de la estrategia invasiva temprana. (RR para mortalidad de 0.46 IC 95% 0.21-1.00).

Proteína C reactiva ultrasensible: La concentración en suero de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se incrementa en pacientes con síndrome coronario agudo en comparación con los individuos sin enfermedad vascular establecida, así como en pacientes con angina crónica estable. Por lo menos 12 estudios han demostrado una asociación independiente entre las concentraciones de PCR-us y el riesgo de muerte isquemia recurrente o necesidad de revascularización urgente en pacientes con SCA sin elevación del ST independiente de los niveles de troponinas (283-285). Basados en estos estudios, un comité de expertos de la Asociación Americana del Corazón y Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention), han recomendado la PCR-us como un marcador independiente que puede ser útil para predecir mal pronóstico en pacientes con SCA (286). Sin embargo, a pesar de esta recomendación, el desarrollo de guías de práctica para la medición de la PCR-us en el ámbito clínico ha sido limitado. Esto es debido en parte a la escasez de evidencia con respecto a varias cuestiones fundamentales para la aplicación clínica, incluyendo el momento óptimo de la medición, el punto de corte de las mediciones y las implicaciones en la toma de decisiones para tratamientos.

Otros nuevos biomarcadores se han explorado. En sub-estudio del FRISC-II trial, se sugiere a la IL-6 (inductor de la proteína C-reativa y fibrinógeno) como predictor de mortalidad, independiente de la Proteína C-reativa ultrasensible. En pacientes con aumento de los niveles de IL-6, la mortalidad se redujo notablemente con la estrategia invasiva, comparada con el manejo médico (287). No hubo ningún efecto sobre la mortalidad en los pacientes con bajos niveles de IL-6.

Actualmente es incierto si los sujetos con altos niveles de PCR-us se benefician más de una estrategia invasiva temprana que del manejo médico. Sin embargo, los resultados indirectos sugieren que personas con más de un factor de alto riesgo podrían beneficiarse de la revascularización inmediata.

6.4. Estrategia invasiva temprana inmediata vs diferida

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST la estrategia invasiva temprana inmediata (<24 horas) comparada con la diferida (24-72 horas), reduce la incidencia de isquemia refractaria, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte a 30 días?

Recomendación

Se sugiere utilizar la estrategia invasiva temprana inmediata (<24 horas), en pacientes con SCA sin ST, especialmente en pacientes de riesgo alto por puntaje GRACE (>140) o TIMI (>4).
Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

Descripción de la evidencia

El tiempo óptimo de revascularización coronaria en pacientes con SCA sin ST, inmediatamente después del ingreso o después del tratamiento médico fue evaluado en cinco ensayos clínicos ABOARD (288), TIMACS (289), OPTIMA (290), ISAR-COOL (291) y ELISA (292). Tres meta-análisis fueron realizados en el 2011, incluyendo la mayoría de estos estudios (293-295). La intervención inmediata fue definida en la mayoría de estudios como revascularización coronaria al ingreso (intervención coronaria percutánea o cirugía de puentes coronarios basada en las características angiográficas y en el juicio clínico). La intervención diferida fue realizada después de la terapia médica estándar. Existe gran heterogeneidad en los estudios primarios. En ninguno de los estudios se estableció un tiempo exacto de corte para realizar la intervención. La media de tiempo (en horas) para la ICP en cada estudio y de acuerdo al grupo de intervención temprana/diferida, fueron las siguientes respectivamente: ABOARD: 1.9/21.6; TIMACS: 16/52; OPTIMA: 0.5/25; ISAR-COOL: 2.4/86; ELISA: 6/50. El rango de tiempo de revascularización fue de 0.5 a 16 horas en la intervención inmediata vs 21.6 a 86 horas en la intervención diferida, si se define como 0 el momento de la asignación aleatoria. El seguimiento fue de 30 días a 6 meses.

Estudios de efectividad

El meta-análisis de Katritsis y colaboradores (293) incluyó cuatro estudios: ABOARD, TIMACS, ISAR-COOL y ELISA, sin incluir el OPTIMA. No encuentra diferencias en las dos intervenciones para el riesgo de muerte, re-infarto, re-intervención, evento cerebro-vascular o sangrado mayor, con diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención inmediata solo para el desenlace de isquemia refractaria.

La revisión sistemática y meta-análisis de Zhang y colaboradores (294) incluye los 5 ensayos clínicos mencionados anteriormente. No encontraron diferencias en las incidencias de muerte, re-infarto o revascularización a 30 días ni a los 6 meses, con una tendencia a menores sangrados mayores (RR=0.77 IC 95% 0.57-1.03) y una disminución del riesgo de isquemia refractaria en el grupo de intervención temprana (RR=0.47 IC 95% 0.32-0.68). Este último desenlace fue analizado únicamente con dos estudios (ABOARD y el TIMACS) con alta heterogeneidad ($I^2=65\%$). **Ver tabla Grade 6.4 en el Anexo 9.**

Navarese y colaboradores (295) incluyeron también los 5 ECAs. No hubo diferencias entre la estrategia invasiva inmediata y la diferida para reducir las tasas de mortalidad (OR=0.81 IC 95% 0.60-1.09), infarto (OR=1.18 IC 95% 0.68-2.05) o re-vascularización (OR=0.97 IC 95% 0.77-1.24), con una tendencia a menores complicaciones hemorrágicas mayores a favor de la intervención inmediata (OR=0.76 IC 95% 0.55-1.04).

Estudios según el riesgo

De acuerdo a los datos del estudio TIMACS (296) los pacientes clasificados de alto riesgo de muerte o riesgo combinado de muerte o infarto de miocardio a los 6 meses según el puntaje GRACE (>140), se beneficiaron de la utilización de la estrategia inmediata. El desenlace primario (desenlace compuesto de muerte, infarto y evento cerebrovascular) se presentó en el 13.9% en el grupo de intervención temprana en contraposición al 21% en el grupo de intervención diferida, con reducción del 35% del riesgo (HR 0.65 IC 95% 0.48-0.89) y el desenlace secundario muerte, infarto o isquemia refractaria con un HR 0.62 (IC 95% 0.45-0.83). **Ver tabla Grade 6.4 Estudios según el riesgo en el Anexo 9.**

Sorajja y colaboradores (297) realizaron el análisis post-hoc del estudio ACUITY (298) y sugieren que una demora en la intervención coronaria percutánea 24 horas después de la presentación clínica al compararla con revascularización antes de las 24 horas, se asocia con un aumento estadísticamente significativo en las tasas de muerte y muerte/infarto a 30 días, principalmente en los pacientes de riesgo intermedio (puntuación TIMI 3-4) y riesgo alto (puntuación TIMI 5-7). **Ver tabla Grade 6.4 Sorjja en el Anexo 9.**

6.5. Estrategia invasiva urgente vs tratamiento médico estándar

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con inestabilidad hemodinámica o eléctrica, isquemia recurrente o falla cardíaca, la estrategia invasiva urgente (primeras 2 horas) comparada con el tratamiento médico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular, choque cardiogénico y sangrado?

Recomendación

Se recomienda utilizar la estrategia invasiva urgente (primeras 2 horas del ingreso) en pacientes con SCA sin ST, con inestabilidad hemodinámica o eléctrica, isquemia recurrente o falla cardíaca.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El momento óptimo de la angiografía y la revascularización en SCA sin ST se ha estudiado extensamente. Sin embargo, los pacientes de muy alto riesgo, es decir, aquellos con angina refractaria, falla cardíaca, arritmias ventriculares o inestabilidad hemodinámica, por lo general no se incluyen en los ECAs, a fin de obtener mayor probabilidad de salvar vidas con el tratamiento. La guía Europea sugiere que en las primeras dos horas debe realizarse cateterismo urgente a estos pacientes independientemente de los hallazgos electrocardiográficos o enzimáticos. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C (299).

Estudios que soportan esta evidencia se basan en población con SCA con ST, reduciéndose la calidad de la evidencia por estimación indirecta.

Jeger y colaboradores realizaron meta-análisis (300) de dos estudios (el ensayo SHOCK, n=294 y el SMASH, n=54) incluyendo 348 pacientes con shock cardiogénico (SC), pero con SCA con elevación del segmento ST. En mortalidad temprana a 30 días no hubo resultados estadísticamente significativos (RR=0.85 IC 95% 0.71-1.02). Mortalidad a 1 año hubo una disminución del riesgo a favor de la estrategia invasiva temprana (RR=0.82 IC 95% 0.72-0.96). **Ver tabla Grade 6.5 en el Anexo 9.**

Los resultados a un año del SHOCK trial realizados por Hochman y colaboradores (301) muestran que la supervivencia fue del 46,7% para los pacientes en el grupo de revascularización temprana en comparación con 33,6% en el grupo de estabilización médica inicial después de un año de seguimiento. (RR de muerte= 0,72 IC 95% 0.54-0.95). **Ver tabla Grade 6.5 en el Anexo 9.**

En 2006 Jeger y colaboradores (302) analizaron una cohorte de 1053 pacientes con shock cardiogénico preseleccionados para el SHOCK Trial, incluyendo los que no cumplían los criterios de inclusión del estudio y fueron seguidos durante el tiempo de hospitalización. Como era de esperarse, los sujetos que ingresaron con SC presentaron mayor mortalidad que quienes desarrollaron el shock posteriormente. El estudio demuestra que la revascularización urgente antes de las 18 horas, redujo la mortalidad en los sujetos que ingresaron en shock (60 vs 82% p=0,001) al igual que en pacientes con SC posterior al ingreso (46 % vs 62% p=0,001).

6.6. Intervención coronaria con prueba de estrés positiva previa al alta

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA sin ST con tratamiento médico inicial (sin estrategia invasiva) con una prueba de estrés positiva, previa al alta, realizar intervención coronaria (cateterismo y revascularización según hallazgos) comparado al manejo medico estándar, reduce la incidencia de muerte, re-infarto, evento cerebro-vascular y sangrado?

Recomendación

Se recomienda realizar intervención coronaria en pacientes con SCA sin ST que recibieron tratamiento médico inicial (sin estrategia invasiva) y presentaron una prueba de estrés positiva, previa al alta.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

En los pacientes con SCA sin ST y angina inestable, el propósito de las pruebas no invasivas, es detectar isquemia y al mismo tiempo predecir el alto riesgo de resultados adversos; re-direccionando los candidatos que requieren angiografía coronaria y revascularización cuando sea posible. Algunos estudios observacionales soportan el uso de la prueba de estrés no invasiva antes del alta como examen pronóstico, sin embargo no existen ensayos clínicos con asignación aleatoria ni datos uniformes de estudios de observación que evidencien una superioridad para el uso rutinario de la angiografía coronaria y revascularización cuando la

prueba resulta positiva. En consecuencia, la decisión respecto sobre cuál es la estrategia a seguir se basa en los recursos disponibles, el riesgo y las preferencias del paciente (303).

El estudio RISC de Nyman y colaboradores (304) incluyó una cohorte de 855 hombres con SCA sin ST o angina inestable, después de la estabilización de los síntomas con medicamentos, se realizó una prueba de esfuerzo limitada a síntomas previa al alta. Concluyen que pacientes con resultados positivos de alto riesgo se les debe realizar angiografía coronaria, con el fin de identificar quienes necesitan revascularización urgente. Después de 1 año, el riesgo de infarto o muerte con respuesta al ejercicio de riesgo Alto fue $RR=3.9$ (IC 95% 2.3-6.8). **Ver tabla Grade 6.6 en el Anexo 9.**

En análisis pos-hoc (305) del estudio FRISC I, se analizaron 395 mujeres inicialmente manejadas con tratamiento médico, a las cuales se les realizó una prueba de esfuerzo previa al alta. Los resultados muestran que la prueba de estrés fue un buen predictor de futuros eventos cardiacos durante los 6 meses de seguimiento después de análisis multivariado.

El VANQWISH trial (306) utilizó la prueba de esfuerzo con talio, limitada por los síntomas para dirigir la necesidad de la angiografía en 442 pacientes con SCA sin ST asignados al azar a una estrategia conservadora. Entre los sujetos en el grupo del manejo médico, el 51% tenía enfermedad coronaria quirúrgica con resultados favorables después de la revascularización. Estos hallazgos apoyan el concepto de que las pruebas de esfuerzo no invasivas pueden ser utilizadas con éxito para identificar un subgrupo de pacientes en riesgo alto que pueden ser enviados a angiografía.

Schaer y colaboradores (307) evaluaron prospectivamente por 1 año, el algoritmo de manejo mediante el uso de la prueba de estrés antes del alta en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST. 161 pacientes fueron manejados inicialmente con aspirina, heparina, y un beta-bloqueador y se sometieron a la prueba de estrés dentro de las 24 horas del ingreso al hospital. Cuando la prueba de estrés resultó negativa, los pacientes fueron dados de alta, bajo tratamiento médico, continuando con aspirina y beta-bloqueador. Y cuando la prueba fue positiva (angina típica y/o depresión del segmento ST/elevación) o habían cambios dinámicos en el electrocardiograma entre el ingreso y la primera hora, los pacientes fueron remitidos a cateterismo y revascularización según hallazgos. La sensibilidad global de este algoritmo de detección de enfermedad coronaria fue de 71%. El valor predictivo negativo fue del 96,4%.

6.7. Estatinas previo a estrategia invasiva temprana

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA sin ST con indicación de estrategia invasiva temprana, la administración de dosis altas de estatinas previo al procedimiento, reduce la incidencia de muerte, infarto o revascularización del vaso culpable a 30 días?

Recomendación

Se recomienda administrar una dosis de carga alta de atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina antes de la intervención coronaria percutánea a pacientes con SCA sin ST que no tengan contraindicaciones para su uso. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*

Introducción

El inicio de estatinas después de un SCA ha mostrado una tendencia favorable (308-310), sin embargo en la mayoría de estudios el tratamiento se ha iniciado después de la ICP. Un meta-análisis (311) que evaluó la administración de estatinas antes de procedimientos invasores como la ICP urgente y electiva, la revascularización coronaria quirúrgica electiva, la cirugía vascular y la cirugía no cardíaca, demostró una reducción significativa del riesgo de infarto al miocardio pos-procedimiento (RR=0.57 IC 95% 0.46–0.70).

Descripción de la evidencia

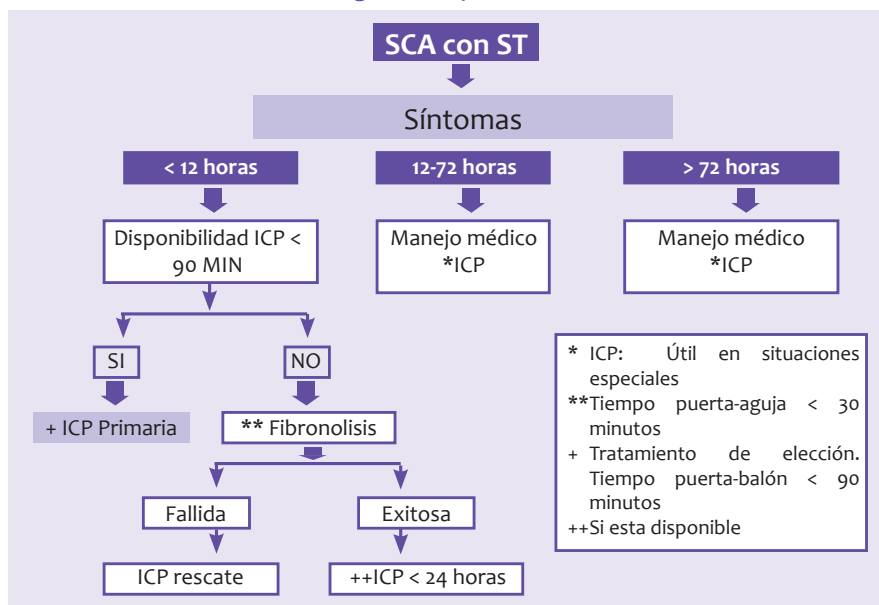
El efecto de la intervención en SCA solo ha sido evaluado en cuatro ensayos clínicos; el ARMYDA-RECAPTURE (312) 383 pacientes con angina estable y SCA sin ST (53% y 47% respectivamente) que tomaban estatinas crónicamente, fueron asignados a recibir una carga adicional de atorvastatina (80 mg) o placebo 12 horas antes de la ICP, el resultado mostró una disminución de los eventos cardiovasculares mayores a los 30 días en el grupo que recibió la carga adicional de la estatina. En otro estudio (313) se asignaron 228 pacientes con SCA a recibir simvastatina 20 mg u 80 mg durante 7 días antes de la ICP y se observó una menor elevación de la MB y de la troponina I en las primeras 24 horas después del procedimiento de revascularización en el grupo con dosis altas de simvastatina comparado con el que recibió dosis bajas (18/113 o 15.9% vs 32/115 o 27.8%).

Ninguno de estos dos ensayos clínicos responde a la pregunta planteada por la Guía, pues en el primero la mayoría de participantes tenían angina estable y en el segundo no se hizo ICP como estrategia invasiva temprana ni se midieron desenlaces clínicos. Los estudios más cercanos al escenario planteado por la pregunta son el ARMYDA-ACS (314) y el de Yun y colaboradores (315). En el ARMYDA-ACS se asignaron 171 pacientes con SCA sin ST a recibir atorvastatina 80 mg 12 horas antes de la ICP o placebo; el desenlace compuesto de eventos cardiovasculares mayores ocurrió en 5% de pacientes con el tratamiento activo frente a 17% en el grupo de placebo, y la menor tasa de eventos cardiovasculares se explicada principalmente por la disminución de los infartos pos-procedimiento (5% vs 15% respectivamente). En el estudio de Yun y colaboradores (315) se asignaron 330 pacientes con angina inestable y 115 pacientes con SCA sin ST a recibir o no, 40 mg de rosuvastatina antes de la ICP. Se observó disminución en los eventos cardiovasculares mayores a los 30 días en el grupo que recibió rosuvastatina (15.9% vs 6.7%, $p=0.002$) y esta diferencia fue producto de una mayor incidencia de infartos peri-procedimientos en el grupo control. Como no se encontraron estudios en pacientes con SCA ST se desconoce el efecto de las dosis de carga altas de estatinas en dicho escenario. **Ver tabla Grade 6.7 en el Anexo 9.**

Sobre los posibles efectos adversos de las dosis altas de estatinas, en el ARMYDA-RECAPTURE (312) no se presentaron, y en el estudio de Yun (315) sólo un paciente en el grupo de rosuvastatina presentó mialgias sin elevación de las enzimas musculares. Los otros dos ensayos revisados no hacen ninguna mención al respecto.

7. Terapia de Revascularización en el síndrome coronario agudo con elevación del ST

Gráfica 4. Estrategias de reperfusión en SCA con ST



El grado de necrosis miocárdica luego de la oclusión de la arteria coronaria en el escenario de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST está en relación directa con el tiempo, por lo que se considera que “tiempo es músculo”, es decir, a mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y la apertura del vaso culpable, mayor daño del tejido miocárdico. Luego de 12 horas de evolución, la mayor parte del músculo irrigado por la arteria comprometida está necrótico, por lo que los mayores beneficios se obtienen antes de este período, con menor dependencia de la revascularización percutánea, en este sentido.

Independiente de la terapia de reperfusión utilizada, el concepto importante es minimizar el tiempo de isquemia total. Se han evaluado básicamente dos estrategias de reperfusión: la reperfusión mecánica primaria o intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) y la reperfusión farmacológica o fibrinólisis. Es claro que los mejores resultados se obtienen con la ICPP, por lo que es el tratamiento de elección, sin embargo es importante enfatizar que debe realizarse en el tiempo adecuado.

Las instituciones que ofrecen esta alternativa de tratamiento deben organizar su estructura para que un paciente con indicación del procedimiento sea llevado a la sala de hemodinamia en los primeros 90 minutos del primer contacto médico, lo que se conoce como tiempo puerta-balón. En caso de no disponer de la posibilidad de esta intervención, debe realizarse la fibrinólisis en los primeros 30 minutos del primer contacto médico, lo que se conoce como tiempo puerta-aguja. En este contexto, se debe tener en cuenta que por definición el primer contacto médico pudo haber sido en casa del paciente, si este fue transportado en ambulancia, y adicionalmente el tiempo de espera para la atención, la toma del electrocardiograma, la definición del diagnóstico y la realización de la remisión efectiva (autorización por sistema de seguridad social y disponibilidad de camas) a una institución con posibilidad de realizar ICPP impactan el tiempo total.

El sistema de salud debe proveer los mecanismos necesarios para que un paciente con SCA con ST tenga un rápido acceso a ICCP, o en su defecto a fibrinólisis pre-hospitalaria o intrahospitalaria, si la demora en la disponibilidad de la sala de hemodinamia es mayor a 90 minutos, o sea, la diferencia entre el tiempo teórico de inicio de la fibrinólisis y la realización de la angioplastia. Por lo anterior, es posible que en muchas de las instituciones de salud que atienden pacientes con SCA con elevación del segmento ST, la fibrinólisis sea la terapia de elección.

Teniendo en cuenta lo anterior, la ICP se puede realizar en los siguientes escenarios:

- ICP Primaria (ICPP): ICP realizada las primeras 12 horas de inicio de los síntomas como estrategia de reperfusión del vaso culpable, sin haber recibido terapia fibrinolítica previamente.
- ICP de rescate: Después de trombolisis fallida. Trombolisis fallida: hallazgos electrocardiográficos a los 90 minutos después de finalizada la terapia trombolítica con menos del 50% de resolución de la elevación del segmento ST.
- ICP después de trombolisis exitosa: ICP rutinaria a todo paciente después de trombolisis exitosa (primeras 24 horas).
- ICP facilitada: ICP inmediata después de la administración de alguno de los siguientes fármacos: Altas dosis de heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, trombolíticos (dosis reducida), o la combinación de inhibidores de glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa, más una dosis reducida de trombolítico.
- Terapia fármaco-invasiva: ICP realizada en las primeras horas (primeras 6-12 horas) luego de recibir fibrinólisis dosis completa, como estrategia combinada establecida desde el inicio de la reperfusión.

7.1. Intervención coronaria percutánea primaria vs fibrinólisis

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST con menos de 12 horas de evolución la reperfusión primaria mecánica con angioplastia y stent, en comparación con la administración de fibrinólisis, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación

Se recomienda la intervención coronaria percutánea primaria con angioplastia y stent en los pacientes con SCA con ST con menos de 12 horas de evolución.

Se requiere para la implementación de esta recomendación que el paciente sea llevado a la sala de hemodinamia en los primeros 90 minutos del primer contacto médico.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Descripción de la evidencia

Efectividad

La ICP primaria ha sido comparada con la fibrinólisis en más de 20 ensayos clínicos aleatorios de pacientes con SCA con ST. Un meta-análisis del 2003 (316) demostró que los pacientes sometidos a ICP en comparación con trombolisis presentaron significativamente más bajas tasas de mortalidad (OR=0,70; IC 95% 0.58-0.85), infarto de miocardio no fatal (OR=0.35 IC 95%, 0.27-0.45), ECV total (OR=0.46, IC 95%, 0.30-0.72) y evento cerebro-vascular hemorrágico (OR=0.05 IC 95%, 0.006-0.35) a corto plazo (4-6 semanas). Los resultados se mantuvieron a largo plazo (6-18 meses) e independiente del tipo de fibrinolítico (la estreptoquinasa o

agentes fibrino-específicos). **Ver tabla Grade 7.1 en el Anexo 9.** En un meta-análisis reciente que incluyó 23 estudios clínicos aleatorizados y 32 estudios observacionales se demostró que la ICP primaria fue asociada con reducción de la mortalidad a corto y largo plazo en los estudios clínicos aleatorizados y a corto plazo, pero no a un año en los observacionales (317).

Es importante resaltar que el efecto de la terapia de reperusión está en directa relación con el tiempo de su utilización, desde el inicio de los síntomas, tanto para la fibrinólisis (tiempo puerta-aguja) como para la intervención coronaria percutánea primaria (tiempo puerta-balón). En la comparación de las dos estrategias este hecho cobra relevancia, para definir la estrategia adecuada en el momento adecuado. El estudio de Nallamothu y Bates (318) demuestra que el beneficio en mortalidad obtenido con la ICP primaria puede perderse si el tiempo puerta balón es mayor de 60 minutos en comparación al tiempo puerta-aguja. En el estudio de Asseburg y colaboradores (319) se confirma este resultado, perdiéndose casi por completo el beneficio a los 90 minutos.

Efectos adversos

Hubo un mayor riesgo de evento cerebro-vascular total y hemorrágico con la trombolisis: ECV total (OR=0.46 IC 95%, 0.30-0.72) y ECV hemorrágico (OR=0.05 IC 95%, 0.006-0.35). En conclusión, la ICP primaria es la estrategia de reperusión de elección en pacientes con SCA con ST en ventana (<12 horas), sin embargo en casos seleccionados en los que esta deba diferirse por más de 90 minutos, la fibrinólisis puede ser una aproximación terapéutica adecuada.

7.2. Terapia de reperusión fibrinolítica primeras 12 horas

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST, la administración de terapia de reperusión fibrinolítica en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas comparada con administrarla pasadas las primeras 12 horas reduce la incidencia de re-infarto no fatal, muerte, evento cerebro-vascular, disfunción ventricular, sangrado a 30 días?

Recomendación

Se recomienda la administración de terapia fibrinolítica en pacientes con SCA con ST durante las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, idealmente en los primeros 30 minutos del primer contacto médico.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta.

Descripción de la evidencia

Los medicamentos con capacidad para lisar la fibrina y de esta manera resolver la obstrucción al flujo coronario fueron usados por primera vez en 1958. Luego en las décadas de los 60s y 70s se realizaron algunos estudios que por su pobre diseño no aclararon adecuadamente su utilidad en pacientes con síndrome coronario agudo (320). Posteriormente fue reportado su uso intracoronario, naciendo un nuevo interés por esta terapéutica. Con estudios mejor diseñados se pudo definir su eficacia para impactar desenlaces clínicos (321-322). Se observó que la eficacia se veía afectada por el tiempo de retraso en la aplicación desde el inicio de los síntomas. Por lo que se convirtió en asunto de vital importancia definir el tiempo máximo para realizarse la fibrinólisis manteniendo la utilidad clínica (323). **Ver tabla Grade 7.2 en el Anexo 9.** La **Tabla 8** resume las contraindicaciones generales para esta terapia.

Estudios de Efectividad

Se identificó una revisión sistemática (320) que tuvo como objetivo evaluar los escenarios en los cuales la terapia fibrinolítica era de utilidad en pacientes con síndrome coronario agudo. Este meta-análisis incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados GISSI-1 (321), ISAM (324), AIMS (325), ISIS-2 (326), ASSET (327), USIM (328), ISIS-3 (329), EMERAS (330) y LATE (322), seis estudios utilizaron placebo y el resto fueron abiertos. La terapia trombolítica utilizada fue estreptoquinasa en cuatro estudios, tPA en dos, APSAC en uno, UK en uno y en otro se aleatorizó estreptoquinasa, tPA o APSAC. Los criterios de inclusión de los ECC incluyeron pacientes con elevación del segmento ST o BRIHH, cualquier anormalidad del EKG y pacientes con sospecha de SCA independientemente de cambios electrocardiográficos. La población total de la revisión sistemática fue de 58.600 pacientes (29.315 en el grupo de intervención y 29.285 en el grupo control).

La revisión sistemática estimó los desenlaces de mortalidad entre los días 0 a 35, ECV hemorrágico, ECV de causa desconocida (incluía isquémico), y sangrado mayor no cerebral.

El desenlace de mortalidad de interés para esta pregunta se evaluó según el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia trombolítica. Los tiempos utilizados fueron 0 a 1 hora, 2 a 3 horas, 4 a 6 horas, 7 a 12 horas y 13 a 24 horas. Para cada tiempo definido se comparó la efectividad de la terapia trombolítica con el placebo. Se encontró una disminución entre los pacientes que recibieron tratamiento más temprano después del inicio de los síntomas, que se mantuvo hasta la comparación del grupo de 7 a 12 horas después; los resultados de los pacientes con más de 12 horas no mostraron diferencias estadísticamente significativas, los resultados del meta análisis según los tiempos definidos fueron:

- De 0 a 1 hora: 35 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 14 - 57)
- De 2 a 3 horas: 25 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 16 - 34)
- De 4 a 6 horas: 19 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 9 - 28)
- De 7 a 12 horas: 16 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 5 - 27)
- De 13 a 24 horas: 5 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 8 - 17)

Al restringir a pacientes solo con elevación del segmento ST o BRIHH los beneficios de la terapia fibrinolítica aumentan ligeramente y persiste la no diferencia después de las 12 horas:

- De 0 a 1 hora: 39 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 16 - 63)
- De 2 a 3 horas: 30 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 20 - 41)
- De 4 a 6 horas: 27 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 16 - 38)
- De 7 a 12 horas: 21 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 7 - 35)
- De 13 a 24 horas: 7 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% -7 - 21)

Efectos adversos y Balance entre beneficios y daños

Para el desenlace de ECV hemorrágico en la población total se encontró un aumento del riesgo para el grupo de trombolisis vs control (1,2% vs 0,8%; valor $p < 0,00001$). En los subgrupos de tiempo según el inicio de los síntomas las diferencias encontradas fueron:

- De 0 a 1 hora: tratamiento trombolítico 0,4% vs control 0,7% (-3,1 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 2 a 3 horas: tratamiento trombolítico 0,9% vs control 0,6% (2,5 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 4 a 6 horas: tratamiento trombolítico 1,2% vs control 0,8% (3,4 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 7 a 12 horas: tratamiento trombolítico 1,1% vs control 0,7% (4,2 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 13 a 24 horas: tratamiento trombolítico 1,2% vs control 0,6% (5,9 ECV/1000 pacientes tratados)

El sangrado mayor no cerebral fue más frecuente en el grupo de terapia fibrinolítica que el control (1,1% vs 0,4%; valor $p < 0,00001$). No se encontraron diferencias entre los subgrupos estudiados.

Tabla 8. Contraindicaciones para terapia fibrinolítica

Contraindicaciones para terapia fibrinolítica (Adaptado de Braunwald Heart Disease)	
Absolutas	Historia de Hemorragia intracraneal
	Lesión vascular cerebral estructural conocida (ej. Malformación arteriovenosa)
	Neoplasia intracraneal maligna conocida (primaria o metastásica)
	ACV isquémico en últimos 3 meses, excepto si ocurrió en últimas 3 horas
	Sospecha de disección aórtica
	Sangrado activo o diátesis hemorrágica (excepto menstruación)
Relativas	Trauma de cráneo o facial severo en últimos 3 meses
	Hipertensión arterial crónica pobremente controlada
	Hipertensión arterial sistémica no controlada al momento de la presentación (PAS ≥ 180 mmHg, PAD ≥ 110 mmHg).
	Historia de ACV isquémico de más de 3 meses de evolución, demencia o cualquier otra patología intracraneal no contemplada en las contraindicaciones absolutas
	Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (10 min) y/o cirugía mayor en últimos 3 semanas
	Sangrado interno reciente (2 a 4 semanas)
	Punción vascular no compresible
	Previa exposición a estreptoquinasa o ASPAC (> 5 días) o reacción alérgica a estas.

7.3. No fibrino-específicos vs fibrino-específicos

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST e indicación para reperfusión farmacológica, el uso de medicamentos no fibrino-específicos (estreptoquinasa) comparado con el uso de fibrino-específicos (tecnecteplase, alteplase y reteplase) mejora la eficacia y seguridad de la reperfusión farmacológica?

Recomendación

Se recomienda el uso de medicamentos fibrino-específicos en pacientes con SCA con ST con indicación de fibrinolisis.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Descripción de la evidencia

El objetivo de la terapia trombolítica es la recanalización rápida de una arteria coronaria que se encuentra ocluida, su efecto farmacológico principal ocurre a través de la activación del plasminógeno en plasmina (331-332), existen diferentes medicamentos fibrinolíticos, algunos de ellos son fibrino-específicos como alteplase, reteplase, tecnecteplase y no fibrino-específicos como la estreptoquinasa que fue el primer trombolítico evaluado en el infarto agudo de miocardio en el estudio GISSI (333), posteriormente se desarrollaron los trombolíticos fibrino-específicos. El estudio TIMI-1 realizó la primera comparación entre los dos grupos, los medicamentos evaluados fueron estreptoquinasa vs alteplase y se encontró evidencia de reperfusión a los 90 minutos en el 62% de los pacientes que recibieron alteplase vs 31% en el grupo de estreptoquinasa (334).

Posteriormente se publicaron los estudios que evaluaron el desenlace angiográfico de flujo TIMI 3 encontrando mejores resultados con la infusión de 3 horas de alteplase vs estreptoquinasa (335). Sin embargo la mejor evidencia proviene del estudio GUSTO (336) que incluyó 41.021 pacientes con SCA con ST en las primeras 6 horas de evolución, todos los pacientes recibieron aspirina y se asignaron de forma aleatoria a recibir estreptoquinasa con heparina subcutánea vs estreptoquinasa con heparina venosa vs un régimen acelerado de alteplase en el cual se administró una infusión de 1 hora y media de duración, se administraron dos tercios de la dosis total del medicamento en los primeros 30 minutos (0.75 mg por kilo) seguido de 0.5 mg por kilo en 1 hora + heparina venosa vs la combinación de estreptoquinasa 1.000.000 de unidades en 60 minutos y alteplase 1 mg por kilo en 60 minutos. Los investigadores del GUSTO encontraron una disminución significativa en la mortalidad con el régimen de administración de alteplase vs los dos grupos que recibieron estreptoquinasa y con la combinación de los dos trombolíticos. Respecto al desenlace de seguridad se encontró un incremento en el número de accidentes cerebrovasculares: 2 por cada 1000 pacientes tratados en el grupo que recibió alteplase y 4 por cada 1000 pacientes tratados en el grupo que recibió la combinación de los dos trombolíticos, los sangrados no intracraneales fueron menores en el grupo que recibió alteplase al igual que las reacciones alérgicas, las incidencia de arritmias y de disfunción ventricular. **Ver tabla Grade 7.3. en el Anexo 9.** El estudio realizó además análisis de subgrupo encontrando menor efecto en la mortalidad y mayor incidencia de sangrado intracraneal con administración del régimen acelerado de alteplase en los mayores de 75 años y se observó un mayor beneficio en los pacientes con infarto anterior y con menor tiempo de evolución (335).

7.4. Intervención coronaria percutánea posterior a fibrinólisis exitosa

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST a quienes se les realizó fibrinólisis exitosa, la realización rutinaria de ICP con angioplastia y stent, en comparación con la guiada por inducción de isquemia, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, isquemia recurrente, sangrado?

Recomendación

Se recomienda utilizar la intervención coronaria percutánea rutinaria temprana en lugar de la intervención coronaria percutánea guiada por inducción de isquemia, en los pacientes con SCA con ST que recibieron fibrinólisis exitosa.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.

Descripción de la evidencia

Dos recientes meta-análisis que incluyen la mayoría de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria en este tema, fueron analizados.

Estudios de Efectividad

El estudio de D'Souza y colaboradores (337) compararon la ICP de rutina con la guiada por isquemia en ocho ensayos clínicos. En el desenlace compuesto de mortalidad por todas las causas, re-infarto e isquemia a los 30 días, se obtuvo un OR de 0,47 (IC del 95% 0.34-0.65), a favor de una estrategia de ICP de rutina, con heterogeneidad estadística del 30% ($I^2=30\%$). Los resultados combinados son explicados por menor riesgo de re-infarto e isquemia, ya que las tasas de mortalidad a 30 días no fueron diferentes entre los dos grupos con una $OR=0,87$ (IC del 95% 0.60-1.24, $I^2=0\%$). Los datos a seis meses estuvieron disponibles en sólo tres de los ensayos. En el desenlace combinado de mortalidad, isquemia e infarto parece indicar un continuo beneficio a favor del grupo de ICP de rutina ($OR=0.33$ IC 95% 0.20-0.53). Esto es explicado por menores tasas de re-infarto ($OR=0.56$ IC 95%, 0.35-0.89), sin diferencias significativas en mortalidad ($OR=0.73$ IC 95%, 0.47-1.15). La calidad de los estudios incluidos fue reportada, indicando riesgo de sesgos en tres de los ocho estudios analizados. **Ver tabla Grade 7.4 en el Anexo 9.**

En el estudio de Bogaty y colaboradores (338) se realiza una revisión sistemática y análisis cualitativo de cada uno de los nueve estudios incluidos. Concluye que la evidencia definitiva a favor de la ICP de rutina después de la fibrinólisis en pacientes con SCA con ST es actualmente insuficiente debido a la gran heterogeneidad clínica entre los estudios. Resalta principalmente las diferencias en las intervenciones (algunos estudios incluyeron ICP diferida en lugar de la guiada por inducción de isquemia, sin cambios en la intervención, únicamente en el tiempo). Otras limitaciones incluyen el uso de un agente fibrinolítico a dosis sub-óptima; confusión debido a la utilización asimétrica durante el seguimiento de un segundo agente anti-plaquetario (generalmente clopidogrel) que se sabe que reduce significativamente la isquemia recurrente y re-infarto; preponderancia del resultado de isquemia recurrente en el desenlace compuesto primario de estudios no ciegos, exponiendo potencialmente al sesgo de evaluación. También hacen evidente el sesgo de información, cuando sólo el número de los procedimientos invasivos son contados en el manejo conservador, mientras que en el brazo de ICP de rutina no se cuentan; y sesgo de clasificación errónea según la cual, el diagnóstico de infarto es diferente en algunos ensayos clínicos. Por lo tanto, los autores concluyen que parece razonable que, después de trombolisis, los pacientes que evolucionan bien y

no muestran signos de isquemia importante en una prueba de ejercicio, no invasiva, se pueden considerar de bajo riesgo y pueden ser manejados de manera conservadora, mientras que pacientes de alto riesgo pueden ser tratados más agresivamente.

Efectos adversos

En el riesgo de hemorragia mayor desde el ingreso y hasta 30 días, no hubo diferencias en las dos estrategias (OR de 0,96, IC 95%, 0.65-1.44) (337)

Balance entre beneficios y daños

La ICP de rutina después de una trombolisis exitosa, se asocia a un leve beneficio comparado con la ICP guiada por isquemia, principalmente para evitar el riesgo de re-infarto, con alto potencial de sesgos en estos resultados. No hay reporte de mayor riesgo de sangrado mayor o menor.

7.5. Intervención coronaria percutánea de rescate

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST con fibrinólisis fallida, la realización de ICP de rescate comparada con la continuación de tratamiento médico o nueva dosis de fibrinólisis, reduce la incidencia muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardiaca?

Recomendación

Se recomienda utilizar la intervención coronaria percutánea de rescate en lugar de trombolisis repetida o continuación del tratamiento médico, en los pacientes con SCA con ST después de fibrinólisis fallida.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Descripción de la evidencia

La fibrinólisis fallida fue definida en la mayoría de los estudios como hallazgos electrocardiográficos a los 90 minutos después del comienzo la terapia trombolítica, con menos del 50% de resolución del segmento ST, con o sin dolor precordial. Cinco ensayos clínicos han evaluado la PCI de rescate contra la terapia conservadora y dos más han evaluado la trombolisis repetida versus el tratamiento conservador. Solo el ensayo clínico REACT (339) evalúa las tres intervenciones en grupos paralelos. Dos recientes meta-análisis (340-341) incluyen estos estudios mencionados.

Estudios de efectividad

ICP de rescate vs Trombolisis repetida vs tratamiento conservador: El ensayo clínico REACT (340) evaluó las tres intervenciones en 427 pacientes con SCA con ST después de trombolisis fallida. Para el desenlace compuesto de eventos adversos mayores (mortalidad total y cardiovascular, re-infarto, evento cerebro-vascular y falla cardiaca severa), en trombolisis repetida (TR) vs terapia conservadora no hubo diferencias estadísticamente significativas (HR=1.09 IC 95% 0.71-1.67). La ICP de rescate se asoció a menor riesgo de eventos adversos mayores. ICP de rescate frente a la terapia conservadora, HR=0.43 (IC 95% 0.26-0.72) y para la ICP de rescate frente a la trombolisis repetida HR=0.47 (IC 95% 0.28-0.79). No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas. El Sangrado menor, fue más común con ICP de rescate.

Trombolisis repetida (TR) vs tratamiento conservador: El meta-análisis de Wijeyesundera y colaboradores (340) concluye con tres estudios que el tratamiento fibrinolítico repetido no se asoció con reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa (RR=0.68 IC 95% 0.41-1.14) o re-infarto (RR=1.79 IC 95% 0.92-3.48), comparado con el tratamiento conservador. **Ver tabla Grade 7.5 en el Anexo 9.**

En el meta-análisis de Testa y colaboradores (341) no hubo diferencias entre estas dos intervenciones en el desenlace compuesto primario de eventos adversos mayores, muerte, re-infarto o sangrado mayor. En presencia de inconsistencia moderada ($I^2=55.5\%$), la TR se asoció con un riesgo significativamente mayor de hemorragias menores, con un Número Necesario para hacer Daño-NNH=14 (IC 95% 7.5 a 100).

ICP de rescate vs tratamiento conservador: En el meta-análisis de Wijeyesundera HC y colaboradores (340) se concluye que la ICP de rescate no se asoció con una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa (RR=0.69 IC 95% 0.46-1.05). Para insuficiencia cardíaca hubo una tendencia a reducción del riesgo a favor de la ICP (RR=0.73 IC 95% 0.54-1.00) y reducción estadísticamente significativa del riesgo de re-infarto también a favor de la ICP (RR=0.58, IC 95% 0.35-0.97).

ICP de rescate vs trombolisis repetida (análisis indirecto): Testa y colaboradores (341) incluyen un análisis indirecto para estas dos intervenciones. En mortalidad por todas las causas no se encontraron diferencias significativas (OR=0.93 IC 95% 0.26-3.35). Mortalidad global (OR=1.01 IC 95% 0.52-1.95) y falla cardíaca sin diferencias encontradas en las dos intervenciones. (OR=0.74 IC 95% 0.28-1.96). En el riesgo de re-infarto, la ICP de rescate se asoció con una reducción del 70% (OR=0.32; IC 95% 0.14-0.74). No se encontraron diferencias en el riesgo de evento cerebro-vascular (OR=5.03 IC 95% 0.64-39.1) cuando se compararon indirectamente estos estudios. No hubo diferencias para sangrado mayor (OR=0.5 IC 95% 0.1-2.5), mientras que un mayor riesgo de hemorragia menor fue observado con ICP de rescate (OR=2.48 IC 95% 1.08-5.07). **Ver tabla Grade 7.5 ICP de rescate vs trombolisis repetida en el Anexo 9.**

Efectos adversos

El estudio REACT (339) definió un evento cerebro-vascular como un nuevo déficit neurológico focal por más de 24 horas y con evidencia de una causa vascular de acuerdo al estudio de imágenes neurológicas y hemorragia menor como aquella observada durante el ingreso, con o sin disminución de la hemoglobina de al menos 5 g/dl, con o sin necesidad de transfusión. La ICP de rescate comparada con el manejo médico, se asoció a un mayor riesgo de evento cerebro-vascular (RR=4.98, IC 95% 1.10-22.5), resultado analizado de solo dos ensayos clínicos con alta imprecisión en el intervalo por pocos desenlaces, pero estadísticamente significativo (340). En el estudio REACT no se presentaron diferencias significativas para el riesgo de evento cerebro-vascular. Mayor evidencia de sangrado menor se presentó con la ICP de rescate (RR=4.58 IC 95% 2.46-8.55). No se vieron diferencias en sangrado mayor o riesgo de re-estenosis.

Balance entre beneficios y daños

La ICP de rescate, se asocia a un mayor beneficio comparado con la TR y con el manejo conservador, principalmente para evitar el riesgo de re-infarto y falla cardíaca en pacientes con una trombolisis fallida. Sin embargo, se debe tener en cuenta un mayor riesgo de sangrado menor y en algunos estudios, reporte de mayor riesgo de eventos cerebro-vasculares.

7.6. Intervención coronaria percutánea facilitada

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST realizar la ICP facilitada comparada con la ICP primaria, reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardiaca?

Recomendación

No se recomienda realizar la intervención coronaria percutánea facilitada en los pacientes con SCA con ST que requieran intervención coronaria percutánea.

Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia alta.

Fundamentación de la evidencia

Intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) ha demostrado ser superior a la terapia fibrinolítica para el tratamiento del SCA con elevación del segmento ST. Sin embargo, la ICP primaria no es óptima cuando hay retrasos prolongados mientras se traslada al paciente a un sitio donde pueda realizarse esta intervención. Mientras se espera la ICP, se pensó que la administración de medicamentos trombolíticos antes de la intervención percutánea (ICP facilitada), podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes, minimizando el tiempo de isquemia miocárdica y, por tanto, rescatar miocardio en riesgo. Sin embargo, el beneficio teórico no ha podido demostrarse en los diferentes ensayos clínicos. Los fármacos utilizados para facilitar la ICP incluyen altas dosis de heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, con abxicimab, con trombolíticos (dosis completa o reducida) y la combinación de glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa más una dosis reducida de trombolítico.

Descripción de la evidencia

En el meta-análisis del 2006 (342) se identifican 17 RCT desde 1990 hasta el 2005 con la ICP facilitada versus la ICPP. **Ver tabla Grade 7.6 en el Anexo 9.** Se analiza también el estudio FINESSE (343) que fue publicado después del meta-análisis arriba mencionado y que a diferencia de este, incluye la ICP facilitada con abxicimab.

Efectividad

El meta-análisis concluye que en general, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes asignados a intervención coronaria percutánea facilitada en comparación con los asignados a la intervención primaria (5% frente al 3% OR=1.38; 1.01-1.87, heterogeneidad estadística I²=0%). Re-infarto no fatal fue significativamente mayor en los pacientes asignados a la intervención facilitada en comparación con la intervención primaria (3% vs 2%; OR=1.71, 1.16 -2.51, I²=0%). ICP facilitada con tratamiento trombolítico únicamente, tuvo significativamente más altas tasas de mortalidad (6% vs 4%; OR=1.43, 1.01 -2.02, I²=0%) y re-infarto (.4% vs 2%; OR=1.81, 1.19-2.77, I²=0%). No diferencias entre los otros tipos de ICP facilitada.

El FINESSE trial (343) terminó prematuramente, sin completar la meta planeada de 3.000 pacientes, pero incluyó 2.452 individuos en riesgo moderado a alto, excluyendo aquellos menores de 60 años de edad con infartos localizados inferiores. Los pacientes fueron asignados al azar a la mitad de dosis de reteplase más abxicimab (ICP facilitada combinada), abxicimab solo (ICP facilitada con abxicimab), o placebo (ICPP), cada una seguida por una angiografía en 1 a 4 horas e ICP. A los 90 días, la ICP facilitada combinada no fue superior a la ICPP en la reducción del desenlace final compuesto de muerte por cualquier causa,

shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca o fibrilación ventricular (9,8% frente al 10,7% respectivamente; HR=0,91, IC 95%: 0,67-1,23). Tampoco se vieron diferencias estadísticamente significativas en el mismo desenlace con abciximab solo (10,5% frente a 10,7%). Los componentes individuales del objetivo primario tampoco difieren significativamente entre los tres grupos.

Efectos adversos

En general, las tasas de revascularización urgente del vaso diana (OR=2.39; 1,23–4.66) y sangrado mayor (OR=1.51; 1.10–2.08), fueron mayores en los pacientes asignados a la intervención facilitada que en los asignados a la intervención primaria (342). Los pacientes asignados al azar a la terapia trombolítica también presentaron de manera significativa un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico. Para ICP facilitada con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, no fue reportado un aumento de evento cerebro-vascular.

Balance entre beneficios y daños

La ICP facilitada, se asocia a un mayor daño comparado con la ICPP, sin encontrarse beneficio con ninguno de fármacos propuestos.

7.7. Intervención coronaria percutánea después de 12 horas de evolución

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución, la realización de ICP con angioplastia y stent, en comparación a la continuación de tratamiento médico reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación

Se sugiere no realizar la intervención coronaria percutánea de rutina para el vaso culpable en los pacientes con SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución.
Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST con más de 72 horas de evolución, la realización de ICP con angioplastia y stent, comparada con la continuación de manejo médico reduce la incidencia de muerte, re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, falla cardíaca?

Recomendación

No se recomienda la intervención coronaria percutánea rutinaria para el vaso culpable, en los pacientes con SCA con ST con más de 72 horas de evolución.
Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia moderada

Descripción de la evidencia

Las guías de las sociedades europeas y americanas de cardiología recomiendan que los pacientes con síndrome coronario con elevación del segmento ST deban ser tratados con angioplastia primaria, si la duración de los síntomas es menos de 12 horas desde el ingreso. Sin embargo, un gran porcentaje de estos pacientes son remitidos o ingresan a un servicio de cardiología con síntomas de más de 12 horas de evolución. El límite de 12 horas se estableció debido a que la fibrinólisis no redujo la mortalidad pero aumentó el riesgo de hemorragia cerebral.

Efectividad

El meta-análisis de Abbate (344) del 2008 incluye 10 ensayos clínicos desde 1992 hasta el 2005 evaluando la ICP tardía versus manejo convencional. Para el desenlace de muerte, la ICP tardía fue asociada con una mayor supervivencia a largo plazo frente a la terapia médica sola. Resultado estadísticamente significativo (OR=0.49 IC 95% 0.26-0.94); con alta heterogeneidad ($I^2=59\%$). En los desenlaces compuestos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas [Muerte/ IAM OR=0.70 (IC 95% 0.40-1.23; I^2 60%); Muerte/ infarto recurrente/ re-hospitalización por angina/ Falla cardíaca OR=0,66; (IC 95% 0.40–1.11; I^2 58%)]. La frecuencia de infarto recurrente fue igual en ambos grupos (OR=0.86 IC 95% 0.38-1.95; I^2 74%). Los resultados demuestran una alta heterogeneidad clínica y estadística en este meta-análisis. Los tiempos desde el inicio de los síntomas son diferentes en todos los estudios, al igual que los tiempos para la realización de la ICP y los tiempos de seguimiento. Por lo que se decidió analizar la evidencia desde los estudios primarios. Solo el estudio BRAVE-2 (345) evaluó la angioplastia y stent en los primeros dos días desde el inicio de los síntomas. Los otros 9 ensayos clínicos han evaluado la ICP después de 72 horas comparado con el manejo médico. El OAT trial (346) es el estudio más grande, con 2.166 sujetos. **Ver tabla Grade 7.7 Abbate en el Anexo 9.**

SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución

El BRAVE-2 trial (345), evaluó la estrategia invasiva inmediata (stent más abciximab) comparada con el manejo convencional para reducir el tamaño del infarto en pacientes con SCA con ST, 12 a 48 horas después de la aparición de los síntomas. El tamaño final de infarto ventricular izquierdo fue significativamente menor en los pacientes asignados en el grupo invasivo (8%) versus el grupo en manejo conservador (13%); $p < 0.001$. El desenlace compuesto de muerte, infarto recurrente o evento cerebro-vascular a los 30 días ocurrió en 8 pacientes en el grupo invasivo (4,4%) y 12 pacientes en el grupo conservador (6,6%). La diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa, con gran imprecisión en el resultado, sin evidencia de efectividad en los desenlaces clínicos, posiblemente por falta de poder, con una muestra de 365 sujetos (RR=0.67 IC 95% 0.27-1.62). **Ver tabla Grade SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución en el Anexo 9.**

SCA con ST con más de 72 horas de evolución

El Occluded Artery Trial OAT (346) evaluó la ICP de rutina en para la oclusión total de la arteria culpable, 3 a 28 días después del infarto agudo de miocardio para reducir la aparición de muerte, re-infarto o falla cardíaca. No se encuentran diferencias en el desenlace compuesto, ni en cada uno de los desenlaces individuales. [Muerte/IAM recurrente/ falla cardíaca: HR=1.16 IC 95% 0.92-1.45. Las tasas de insuficiencia cardíaca NYHA clase IV sin diferencias en los dos grupos (4,4% vs 4,5%). Tampoco en muerte (9,1% vs 9,4%). Re-infarto (fatal y no fatal) HR=1.36 IC 95% 0.92-2.00. Re-infarto no fatal HR=1.44 IC 95% 0.96-2.16]. El reporte del The Total Occlusion Study of Canada TOSCA-2 Trial (347), estudio auxiliar del OAT, encontró mayor permeabilidad a largo plazo del vaso culpable con la ICP y stent en fase subaguda comparada con el manejo conservador, pero sin afectar la función ventricular izquierda a un año. **Ver tabla Grade SCA con ST con más de 72 horas de evolución en el Anexo 9.**

Efectos adversos

El estudio BRAVE-2 (345) reporta complicaciones hemorrágicas mayores y trombocitopenia con la ICP tardía, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Sangrado mayor en seis pacientes (3,3%) con el

tratamiento invasivo y en dos pacientes (1,1%) con el tratamiento conservador ($p=0,28$). Trombocitopenia grave se observó en dos pacientes (1,1%) en el grupo invasivo y ninguno (0%) en el conservador ($p=0,50$).

Balance entre beneficios y daños

Los beneficios no fueron mayores, con la ICP tardía. Es posible que algunos pacientes de alto riesgo se puedan beneficiar de la ICP 12-72 horas después de los síntomas: Pacientes en Killip 3 y 4, con fracción de eyección menor del 40%, con gran territorio de miocardio en riesgo y con viabilidad en el territorio afectado: ausencia de ondas Q en electrocardiograma, sin oclusión del vaso, con circulación colateral homo o hetero-coronaria y ausencia de discinesia o acinesia por ecocardiografía o ventriculografía.

7.8. Terapia fármaco-invasiva

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA con ST, en los que no es posible hacer ICP primaria, la terapia fármaco-invasiva (angiografía y ICP rutinaria después de la fibrinolisis) comparada con el tratamiento estándar (angiografía y ICP a necesidad después de la fibrinolisis) reduce la incidencia de re-infarto no fatal, evento cerebro-vascular, muerte, sangrado a 30 días?

Recomendación

Se recomienda la terapia fármaco-invasiva sobre el tratamiento estándar en los pacientes con SCA con ST sometidos a fibrinolisis con reteplase, tenecteplase o activador tisular del plasminógeno.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Introducción

La ICP primaria puede reducir la mortalidad por SCA con ST y el beneficio de la reperusión temprana ocurre especialmente en las primeras horas después del infarto de miocardio. Uno de los principales interrogantes sobre la terapia de reperusión en los pacientes con SCA con ST es cómo manejar los que son atendidos en hospitales sin capacidad para hacer ICP. Cuando se puede hacer rápidamente, la remisión inmediata para ICP primaria es generalmente la mejor estrategia (348), pero cuando no es posible la remisión rápida no se debe privar estos pacientes de los beneficios de trombolisis (349). Si se debe remitir para ICP y en qué momento, después de hacer una trombolisis ha sido un tema de intensa investigación.

Descripción de la evidencia

Recientemente se han publicado por lo menos tres meta-análisis (350-352) de ensayos clínicos de tamaño modesto que asignaron pacientes después de una fibrinólisis a angiografía coronaria e ICP de rutina comparado con angiografía e ICP selectiva. Los tres meta-análisis incluyeron siete ensayos con tamaños de muestra entre 163 y 1.059 pacientes y tiempos promedio desde la terapia fibrinolítica hasta la ICP desde 1.6 horas hasta 17 horas. Aunque los resultados de los estudios individuales no son definitivos, los tres meta-análisis encontraron beneficio de la angiografía y ICP temprana después la fibrinolisis, dado por una disminución significativa del IM y la isquemia recurrente, sin diferencias en la tasas de sangrado. Los beneficios de la estrategia farmacoinvasiva se mantuvieron a los 6 y 12 meses (350).

Sin embargo las tres revisiones en mención han incluido estudios diseñados para evaluar diferentes estrategias de reperusión, así que se decidió revisar sólo los estudios primarios que compararon remisión

inmediata después de fibrinólisis (estrategia farmacoinvasiva) contra remisión a necesidad. Se encontraron cuatro ensayos con estas características. En el SIAM III (353) se incluyeron 197 pacientes, el criterio de remisión inmediata fue <6 horas después de la fibrinólisis con reteplase y la mediana de tiempo desde la fibrinólisis hasta la ICP fue 3.5 horas. El NORDISTEMI (354) incluyó 266 pacientes y el fármaco utilizado fue tenecteplase; la mediana de tiempo hasta la ICP en el grupo de remisión inmediata fue 130 minutos. El TRANSFER-AMI (355) con 1.059 pacientes es el estudio de mayor tamaño, en este se utilizó tenecteplase, y se definió remisión inmediata <6 horas y la mediana de tiempo hasta la ICP en el grupo de estrategia farmacoinvasiva fue 2.8 horas. El GRACIA-1 (356) con 500 pacientes, se diferencia de los otros tres ensayos porque definió remisión temprana <24 horas, el fármaco utilizado fue activador tisular del plasminógeno recombinante y la mediana de tiempo desde la fibrinólisis hasta la ICP fue 16.7 horas. **Ver tabla Grade 7.8 en el Anexo 9.**

En los cuatro estudios se observó una disminución significativa del desenlace compuesto evento cardiovascular mayor a favor de la estrategia farmacoinvasiva, pero no para los desenlaces individuales. El meta-análisis de efectos aleatorios de los cuatro estudios muestra que no hay cambios en la mortalidad a 30 días (OR=1.05 IC 95% 0.65–1.69), pero la estrategia farmacoinvasiva disminuye el reinfarto (OR 0.56; IC 95% 0.34–0.94) y la re-isquemia (OR=0.21 IC 95% 0.10–0.43) sin aumentar en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=0.58 IC 95% 0.24–1.36) ni sangrado mayor (OR=0.84 IC 95% 0.57–1.23) a 30 días.

7.9. Stent medicado comparado con stent convencional

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan con SCA, la implantación de un stent medicado comparado con stent convencional, reduce la tasa de re-infarto, necesidad de revascularización del vaso y muerte a un año?

Recomendación

Se recomienda utilizar stent medicado únicamente para disminuir la tasa de revascularización repetida, especialmente en pacientes con vasos pequeños (<3mm de diámetro) y en lesiones largas (>15mm de longitud). No hay diferencias entre el stent convencional y el medicado en tasa mortalidad, re-infarto o trombosis del stent. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.*

Descripción de la evidencia

La revascularización percutánea es un método para mejorar la perfusión miocárdica de una zona irrigada por una arteria coronaria con estenosis severa, mediante la utilización de un dispositivo conocido como stent. Existen en general dos tipos de stent: stent de metal o convencional (Bare-Metal Stents-BMS) y los liberadores de fármacos o medicados (Drug-Eluting Stents-DES). Algunos de los DES más estudiados son liberadores de sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus, entre otros. Estos stents revestidos con un fármaco inmunosupresor o citotóxico se han desarrollado con el objetivo de reducir el riesgo de re-estenosis. Sin embargo, no parecen ser más eficaces que los stents metálicos en la reducción de la mortalidad en general, la mortalidad cardíaca, el riesgo de infarto de miocardio o la trombosis del stent. Las diferencias entre los dos tipos de stent están dadas por las tasas de revascularización. Múltiples ensayos clínicos y meta-análisis han evaluado estas dos intervenciones.

Estudios de Efectividad

Stent metálico vs stent medicado

La revisión sistemática con la colaboración Cochrane (357) incluyó 47 ensayos clínicos con todos los tipos de DES (14.500 pacientes) y datos hasta cinco años después del tratamiento para angina y síndrome coronario agudo.

Mortalidad: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de stent según las tasas de mortalidad a los seis meses, 12 meses, dos años, tres años, cuatro años y cinco años. Los datos más allá de 12 meses estaban disponibles para el sirolimus (dos ensayos, n=1296) a cinco años, el grupo de paclitaxel a cinco años (1 solo ensayo, n=440), everolimus (1 solo ensayo, n= 54) y zotarolimus (1 solo ensayo, n=1183) a tres años (357).

Infarto del Miocardio: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DES y BMS a los seis meses, 12 meses, dos años, tres años, cuatro años y cinco años.

Trombosis: No se encontraron diferencias entre DES y BMS en las tasas de trombosis en 7 ensayos clínicos. Los datos más allá de 12 meses estaban disponibles para el sirolimus (cinco años), paclitaxel (cinco años), everolimus y zotarolimus (tres años)(357).

Revascularización del vaso tratado: Las tasas a los seis meses, 12 meses, dos años, tres años, cuatro años y cinco años muestran beneficios significativos y constantes del DES sobre BMS, específicamente para el sirolimus a seis meses (OR=0.31 IC 95% 0.22-0.42) y a cinco años (OR=0.45 IC 95% 0.34-0.61). Estos hallazgos se basaron en cuatro ensayos (n=1978) a los seis meses y un único ensayo (n=1058) durante cinco años (357).

El paclitaxel fue también significativamente mejor que BMS, a seis meses (OR=0.49 IC 95% 0.40-0.60) y a tres años (OR=0.55 IC 95% 0.43-0.70). Estos resultados se basan en ocho ensayos (n=4111) a los seis meses y tres ensayos (n=1785) a tres años. Más allá de tres años, la tasa de TVR en el paclitaxel grupo no fue significativamente diferente a la de BMS. El único ensayo (n=1183) con zotarolimus mostró beneficios significativos a los seis meses (OR=0.41 IC 95% 0.27-0.63) y tres años. Un único ensayo pequeño (n=58) que informó los datos de tres años con everolimus mostró ser superior a BMS (OR=0.18 IC 95% 0.03-0.92). De los grupos restantes (tacrolimus, dexametasona, 17 beta-estradiol, QP2, actinomicina) las tasas de revascularización no fueron estadísticamente diferentes a los del grupo de BMS (357).

Revascularización de la lesión: Se encontró beneficio del sirolimus en comparación con stent convencional de forma consistente a los seis meses (OR=0.18 IC 95% 0.14-0.25) y a cinco años (OR=0.21 IC 95% 0.15-0.29). Los datos de seis meses se obtuvieron a partir de 10 ensayos (n=2692), los datos de cinco años a partir de dos ensayos (n=1296). Del mismo modo, los datos de paclitaxel en comparación con el BMS mostraron un importante beneficio a seis meses (OR=0.35 IC 95% 0.28-0.45) y cuatro años (OR=0.33 IC 95% 0.24-0.45). A los cinco años no se observaron diferencias significativas. Datos a los seis meses se obtuvieron de 10 ensayos (n=3884) y a los cuatro años con datos de tres ensayos clínicos (n=1850). El único ensayo con zotarolimus (n=1183) informó resultados significativos para el DES en comparación con

el BMS a seis meses (OR=0.36 IC 95%: 0.22-0.56) y tres años (OR=0.46 IC 95% 0.31-0.67). Dos ensayos pequeños (n=212) de dexametasona a las 12 meses mostraron beneficios a favor del DES en comparación con BMS (OR=0.35 IC 95% 0.17-0.71). Con everolimus, tacrolimus, biolimus A9, 17 beta-estradiol, QP2, no se observaron diferencias (357).

Una revisión sistemática y meta-análisis de 14 ensayos clínicos (358), no encuentra diferencia significativa en la mortalidad con ambos tipos de stent (RR=0.89 IC 95 %, 0.71-1.11) ni en la tasa de trombosis del stent (RR=0.93 IC 95% 0.72-1.21). Para el riesgo de re-infarto si se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de los DES (RR=0.77 IC 95% 0.61-0.97) al igual que en la necesidad de nueva revascularización (RR=0.48 IC 95% 0.41-0.56). No se evidencian diferencias entre los dos tipos de stent medicados (sirolimus versus paclitaxel).

Stent metálico vs stent medicado en vasos pequeños

Meta-análisis de 12 estudios (359): Tres ensayos clínicos, cinco análisis de subgrupos de ensayos clínicos y cuatro estudios observacionales con 3182 pacientes, compara el uso del DES versus el stent convencional en arterias pequeñas (diámetro <3mm). La media de seguimiento fue 377 días. No hubo diferencias para los dos tipos de stent en mortalidad (OR=1.27 IC 95% 0.70-2.29), infarto (OR=0.88 IC 95% 0.54-1.45), o trombosis del stent (OR=0.63 IC 95% 0.34-1.17). Diferencias a favor del DES en el fracaso del vaso culpable (OR=0.35 IC 95% 0.24-0.51), en el desenlace compuesto de eventos cardíacos y cerebrales mayores (OR=0.36 IC 0.29-0.45) y re-estenosis (OR=0.15 IC 95% 0.12-0.20).

La revisión sistemática (357) de Cochrane en el análisis para las lesiones complejas, los vasos largos o pequeños, reporta datos con dos fármacos (sirolimus y paclitaxel) evaluados en cinco ensayos: C-SIRIUS, E-SIRIUS, SIRIUS, SES-SMART, SCANDSTENT, TAXUS VI. En los desenlaces compuestos, el mayor beneficio se derivó de la reducción significativa de las tasas de revascularización. No hubo diferencias significativas para las tasas de muerte, infarto agudo de miocardio o trombosis del stent.

Stent metálico vs stent medicado en vasos grandes

En el estudio BASKET-PROVE (360) se asignaron aleatoriamente a 2.314 pacientes con lesión en arterias de 3,0 mm de diámetro o más para recibir stent liberador de sirolimus, stent liberador de everolimus o stent metálico. Los resultados no mostraron diferencias en el desenlace primario compuesto de muerte de causa cardíaca o infarto de miocardio no fatal a los dos años. Se encontró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de revascularización del vaso culpable (sirolimus vs convencional, HR=0.47 IC 95% 0.31-0.72; everolimus vs convencional HR=0.41 IC95% 0.27-0.65) a pesar de que los pacientes con stent en vasos grandes están en menor riesgo de re-estenosis clínicamente importante. La tasa de revascularización relacionada a infarto del miocardio y la tasa de trombosis fue igual en los tres grupos.

Balance entre beneficios y daños

No hay diferencias entre el stent convencional y el medicado en tasa de mortalidad, re-infarto o trombosis del stent. Una reciente revisión y análisis de pacientes individuales incluyendo solo 11 ensayos clínicos con datos disponibles (361), confirma diferencias estadísticamente significativas a favor de los DES (sirolimus y paclitaxel) para disminuir las tasas de revascularización del vaso culpable. Los resultados del análisis estadístico mediante regresión de Cox sugieren que el DES aumenta el riesgo de trombosis y re-infarto

después de 2 años, datos que no habían sido reportados previamente, con alta probabilidad de sesgo de publicación y de selección.

Estudios económicos

Es importante señalar que no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios y tecnologías implican que decisiones basadas en resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos pueden no ser aplicables en nuestro medio (357). En conclusión, los estudios identificados en la revisión sistemática no permiten determinar si los stent medicados serían costo-efectivos como estrategia universal para todos los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, sin embargo, sugiere que los stent medicados serían altamente costo-efectivos para los pacientes con riesgo alto (la relación de costo-efectividad en este grupo de pacientes se encuentra muy por debajo de los umbrales de disposición a pagar), e incluso podrían ser una estrategia dominante para este sub-grupo (es decir, más efectivos y menos costosos que los stent convencionales). **Ver Capítulo de Evaluaciones Económicas. Stent medicado.**

8. Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo

¿En pacientes mayores 18 años que se presentan con SCA y enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo, el tratamiento percutáneo comparado con cirugía de puentes mejora la calidad de vida y reduce la incidencia de infarto no fatal, revascularización repetida, evento cerebro-vascular, muerte a un año?

Recomendaciones

Se recomienda la cirugía de puentes en pacientes con SCA y enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo, con puntaje SYNTAX alto, con o sin diabetes mellitus.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Se recomienda individualizar la estrategia de intervención en pacientes con SCA con enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo con puntaje SYNTAX intermedio o bajo, basado en el criterio médico y la preferencia de los pacientes.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Descripción de la evidencia

Aunque la cirugía coronaria de bypass ha sido el tratamiento de elección históricamente al compararse inicialmente con el manejo médico, los avances en la intervención coronaria percutánea (ICP) incluyendo stents liberadores de fármacos han hecho pensar que el tratamiento percutáneo puede ser igualmente efectivo para tratar la enfermedad arterial coronaria.

Múltiples ensayos clínicos y meta-análisis han evaluado las ventajas de la ICP sobre la cirugía en enfermedad arterial. Ventajas en cuanto a la supervivencia después del tratamiento con la ICP sobre la cirugía en enfermedad de múltiples vasos y enfermedad coronaria severa, no han sido consistentes en estos ensayos clínicos. La mayoría de estos estudios han utilizado un desenlace compuesto ECCM (Eventos Cardíacos y Cerebro-vasculares Mayores) que incluye muerte por todas las causas, evento cerebrovascular, infarto y revascularización repetida, tienen un seguimiento limitado, por lo general no más de dos años, la estrategia de revascularización cambia de estudio a estudio y se incluyen un pequeño número de pacientes. Estas

razones pueden haber sesgado los resultados al comparar estas dos intervenciones en los desenlaces individuales clínicamente importantes.

Los estudios más recientes se centran en comparar la cirugía de puentes coronarios contra la revascularización mediante intervención percutánea con y sin stent medicado de acuerdo al tipo de vasos comprometidos y las características anatómicas de la lesión en pacientes con y sin diabetes mellitus. Otro tipo de consideraciones incluyeron: la cirugía fuera de bomba comparada con la ICP y la revascularización (mediante stent o cirugía) versus manejo médico en disfunción ventricular izquierda.

Estudios de efectividad

Stent vs cirugía en enfermedad coronaria de múltiples vasos

Meta-análisis de pacientes individuales (362), compara estas dos intervenciones en enfermedad de múltiples vasos. Incluye diez ensayos clínicos (ARTS, BARI, CABRI, EAST, ERACI-II, GABI, MASS-II, RITA-1, SoS, Toulouse) con 7.812 individuos. Sin embargo la tasa de utilización de stent fue muy baja (promedio de 37%) y en cinco estudios no se utilizaron, incluyendo el BARI Trial, el cual aportó un número de pacientes significativo (n=1.829). En el desenlace compuesto de muerte o revascularización repetida, el riesgo fue significativamente menor en los pacientes asignados a cirugía coronaria comparado con los pacientes asignados a ICP (HR=0.41 IC 95% 0.37–0.45). Para mortalidad a 5 años (HR=0,91 IC 95% 0,82-1.02), y a mayor largo plazo, no hubo diferencias estadísticamente significativas, excepto para los pacientes con diabetes (HR=0.70 IC 95% 0.56 -0.87) y en los pacientes mayores de 65 años (HR=0.82 IC 95% 0.70-0.97), los cuales estuvieron a favor de la cirugía. El efecto del tratamiento no fue modificado por el número de vasos enfermos u otras características de base. Se obtuvieron datos sobre accidente cerebrovascular dentro de los 90 días de la asignación aleatoria de siete ensayos clínicos. Los pacientes asignados a cirugía presentaron mayor tasa de accidente cerebro-vascular en comparación con los asignados a tratamiento percutáneo (1% vs 0.5 %; HR=2.16 IC 95% 1.09-4.28). **Ver tabla Grade 8. Stent versus cirugía en enfermedad coronaria de múltiples vasos en el Anexo 9.**

El SYNTAX trial (363), estudio no incluido en el anterior meta-análisis, asigna al azar 1.800 pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco principal izquierdo para cirugía de puentes coronarios (897 pacientes) o para ICP con stent liberador de paclitaxel (903 pacientes). Este estudio fue diseñado para un análisis de no inferioridad (delta=6,6%) cuyo desenlace primario fue el compuesto de Eventos Cardíacos y Cerebro-vasculares Mayores (ECCM), que incluye muerte por todas las causas, evento cerebro-vascular, infarto y revascularización repetida a 12 meses. La ICP fue inferior a la cirugía en el desenlace compuesto ECCM (RR=1.44 IC 95% 1.15–1.81; 17,8% versus 12,4% respectivamente, con una diferencia de 8.3% en el IC 95% que sobrepasa el delta de no inferioridad). La tasa de revascularización a 12 meses fue significativamente mayor entre los pacientes con ICP que entre los del grupo de cirugía (RR=2.29 IC 95% 1.67–3.14). A diferencia de la tasa de enfermedad cerebro-vascular, la cual fue significativamente mayor después de la cirugía de puentes, a pesar de que los dos grupos estaban bien balanceados con respecto a la enfermedad de la arteria carótida y otros factores de riesgo para accidente cerebrovascular. (RR=0.25 IC 95% 0.09–0.67). **Ver tabla Grade 8. ICP vs Cirugía (SINTAX Trial) Multivasos/Tronco principal en el Anexo 9.**

Resultados de acuerdo a puntaje Syntax a 12 meses: Las tasas de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores fueron similares entre los dos grupos de tratamiento para los pacientes con las puntuaciones en el SYNTAX bajo (0-22) o intermedio (23-32). Pero en pacientes con puntaje SYNTAX alto (≥ 33) con enfermedad más compleja, el grupo de ICP presentó significativamente mayores tasas de eventos adversos en 12 meses que aquellos en el grupo de cirugía (363).

Calidad de vida: En el sub-estudio del SYNTAX trial (364), se analizó la calidad de vida al inicio del estudio, al mes, a los 6 meses y al año después de la cirugía de puentes o la ICP. En el primer mes después de la intervención hay diferencias significativas en las escalas evaluadas (Seattle Angina Questionnaire-SAQ, SF-36 y European Quality of Life-5 Dimensions-EQ-5D) a favor de la intervención coronaria percutánea. Sin embargo esas diferencias no se mantuvieron a los 6 ni a los 12 meses.

La incertidumbre sobre la efectividad entre la ICP y la cirugía dio lugar al estudio observacional ASCERT (365) obtenido de los registros en las bases de datos de The American College of Cardiology Foundation y Society of Thoracic Surgeons con los datos de seguimiento de los Servicios de Medicare y Medicaid para el período 2004-2008. La naturaleza observacional del estudio implica que no hay asignación aleatoria por lo que no se comparan poblaciones de pacientes con posibilidades técnicas de realizar cualquiera de las dos alternativas terapéuticas estudiadas. La población incluyó 86.244 pacientes llevados a cirugía, 80.3% de estos con enfermedad de tres vasos y 103.549 pacientes a los cuales se les realizó ICP. La tasa de mortalidad estandarizada fue casi similar en los dos grupos para 1 año (6,2% vs 6,6%), mientras que la mortalidad a cinco años, fue menor en el grupo de cirugía comparado con los pacientes en ICP (16% vs 21%). El análisis de subgrupos produjo resultados similares. Los pacientes en los dos grupos de tratamiento difirieron significativamente con respecto la gravedad de la enfermedad, con compromiso de tres vasos en la mayoría de la población en el grupo de cirugía, a pesar de que los datos fueron ajustados estadísticamente. Los autores aclaran sus conclusiones con cautela, y reconocen la posibilidad de confusión residual que explique las diferencias encontradas.

Stent vs cirugía en enfermedad del tronco principal izquierdo

Capodanno y colaboradores analizan 4 ensayos clínicos con asignación aleatoria, con un total de 1.611 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo (366), de los cuales 809 fueron asignados a ICP y 802 asignados a cirugía coronaria. La ICP fue realizada con stents medicados de primera generación en el 96% de los sujetos. La tasa de ECCM a 12 meses no mostró diferencias estadísticamente significativas (14.5% vs. 11.8%; OR=1.28 IC 95% 0.95-1.72). Tampoco se evidenció diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte y re-infarto. Los accidentes cerebro-vasculares fueron menores con la ICP (0.1% vs. 1.7%; OR=0.15 IC 95% 0.03-0.67). Mayor tasa de revascularización repetida en el grupo de ICP en comparación con el grupo en tratamiento quirúrgico a pesar de usarse stent medicado (11.4% vs. 5.4% respectivamente; OR=2.25 IC 95%:1.54-3.29). **Ver tabla Grade 8. Stent versus cirugía en enfermedad del tronco principal izquierdo en el Anexo 9.**

El análisis para la enfermedad más severa con compromiso del tronco principal izquierdo y los tres vasos demostró mayor riesgo de ECCM con la ICP a un año de seguimiento (OR=1.80 IC 95% 1.06-3.0); datos obtenidos de solo dos ensayos clínicos. En pacientes con enfermedad de tronco y compromiso de uno o dos vasos, no se encontraron diferencias significativas en los ECCM.

Estudios en otras indicaciones

Stent vs cirugía en lesión aislada de la arteria descendente anterior izquierda

En dos meta-análisis de ensayos clínicos (367-368) no se observaron diferencias significativas en la mortalidad, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero hubo un aumento de tres veces el riesgo de angina recurrente y un incremento de cinco veces en la necesidad de revascularización con ICP, a 5 años de seguimiento:

El meta-análisis de Aziz y colaboradores (367), compara la intervención percutánea transluminal con la cirugía mínimamente invasiva, con injerto de la arteria mamaria interna izquierda para el tratamiento de las lesiones aisladas de la arteria descendente anterior. El análisis de 6 ensayos clínicos asignados al azar, mostraron una mayor tasa de recurrencia de angina (OR=2.62 IC del 95% 1,32-5,21), mayor incidencia de eventos adversos coronarios y cerebrales (OR=2.86, IC 95% 1.62-5.08), y mayor necesidad de revascularización repetida (OR=4.63 IC 95% 2.52-8.51) en quienes recibieron stent transluminal. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad en el seguimiento máximo entre las intervenciones.

Los datos combinados de 9 ensayos del análisis de Kapoor, colaboradores (368) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, ya sea en el primer año o quinto año después de ICP o cirugía. No hubo evidencia sustancial para heterogeneidad estadística o sesgo de publicación.

Stent vs cirugía en Diabetes mellitus

En meta-análisis (362) con población de pacientes con enfermedad de múltiples vasos, se encontró interacción entre diabetes y el tratamiento. Una menor tasa de mortalidad fue evidente con la cirugía en pacientes diabéticos, manteniéndose después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, y enfermedad de tres vasos. (HR=0.68, 0.47–0.95, en pacientes con diabetes; HR=1.01, 0.85–1.20, sin diabetes; p de interacción=0.048).

En el análisis pos-hoc del SYNTAX (369) de los 1.800 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo (aislada o con 1, 2, o 3 vasos) o enfermedad de 3 vasos aislados, asignados al azar, 452 (221 cirugía, 231 stent) habían sido tratados médicamente para diabetes. Los resultados al año de seguimiento sugieren que la presencia de diabetes se asocia con una mortalidad significativamente mayor, sin diferencias entre los dos tipos de intervención. La tasa de ECCM fue mayor entre los pacientes diabéticos tratados en el grupo de ICP (RR=1.83 IC95% 1.22–2.73). La incidencia de evento cerebro-vascular fue mayor entre los pacientes no diabéticos después de puentes coronarios (2,2% vs 0,5%, p=0,006). La mortalidad fue mayor después de ICP para los pacientes diabéticos con lesiones complejas (4,1% vs 13,5%, p=0.04, score SYNTAX alto). La necesidad de nueva revascularización fue mayor después de ICP tanto para los pacientes sin diabetes (5,7% vs 11,1%, p=0,001) como para los diabéticos (6,4% vs 20,3%, p=0,001).

El meta-análisis de Lee y colaboradores (370), incluye cuatro estudios observacionales y un subanálisis del ARTS II Trial, y evaluó el uso del stent medicado versus la cirugía en enfermedad de múltiples vasos. La mortalidad y el reinfarto no fatal fue igual en los dos grupos de intervención a los 18 meses de seguimiento (muerte OR=0.85 IC 1.52-1.39; infarto OR=0.82 IC 0.41-1,61), la tasa de ECCM fue mayor en el grupo de

intervención coronaria percutánea (OR=0.48 IC 0.36-0.65), dada por una mayor revascularización repetida (OR=0.18 IC 0.11-0.30). Los pacientes sometidos a cirugía de puentes coronarios presentaron mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=2.15 IC 0.99-4.68).

El CARDia trial (371) del 2010 es un ensayo clínico con un diseño exploratorio de no inferioridad para la estrategia percutánea comparada con la cirugía de puentes coronarios. Incluyó pacientes con enfermedad multivaso o lesiones complejas proximales de la arteria descendente anterior, encontrando que al año de seguimiento no se cumplió el límite de no inferioridad (1.3) para el desenlace compuesto primario de muerte, infarto y enfermedad cerebrovascular (HR=1.25 IC 95% 0.75-2.09), sin embargo presenta dificultades metodológicas importantes, dado que inicialmente se utilizaron stents convencionales y posteriormente los medicados. Adicionalmente, no se completó el número total de pacientes necesarios.

Stent vs cirugía fuera de bomba

Resultados de estudios previos sugieren que la cirugía predispone a mayor riesgo de eventos cerebrovasculares comparado con la ICP. Avances en la técnica quirúrgica han sugerido que la cirugía fuera de bomba podría disminuir ese riesgo comparado con la cirugía convencional de puentes coronarios.

El meta-análisis de Edelman y colaboradores (372) reúne ensayos clínicos y estudios observacionales que compararon la ICP versus la cirugía fuera de bomba sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de evento cerebro-vascular (RR=0.85 IC 95% 0.28-2.63). ECCM a 12 meses fueron mayores con ICP (RR=1.56, IC95% 1.29-1.90), junto con el riesgo de revascularización repetida (RR=2.98 IC 95% 2.24-3.97). Solo uno de cuatro ensayos clínicos incluidos utilizó stent medicados.

Revascularización (stent o cirugía) vs Manejo médico en disfunción ventricular izquierda

Antes del estudio HEART (373), la revascularización principalmente quirúrgica, en lugar del tratamiento conservador era frecuentemente recomendada para mejorar la función ventricular y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca debido a enfermedad arterial coronaria, sobre todo cuando se demostraba viabilidad miocárdica extensa. Los resultados de este estudio con 138 pacientes, no mostraron diferencias significativas en la mortalidad de estos pacientes cuando se manejaban con revascularización (PCI o cirugía) versus el tratamiento médico conservador, sin embargo el estudio fue suspendido por baja tasa de enrolamiento.

El ensayo clínico STICH (374) confirmó los hallazgos del estudio HEART, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los pacientes en tratamiento médico llevados a cirugía de puentes coronarios versus el manejo médico solo. (Mortalidad por todas las causas, HR con puentes=0.86; IC 95% 0.72-1.04; mortalidad por causas cardíacas HR con puentes=0.81; IC 95%, 0.66-1.00). El análisis de subgrupos del STICH trial no encuentra asociación entre la presencia de miocardio viable con una mayor probabilidad de supervivencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda. Por lo que la evaluación de la viabilidad miocárdica no parece identificar aquellos pacientes con mayor beneficio para la cirugía. Es importante anotar que no se utilizó resonancia magnética nuclear para evaluar viabilidad, la cual es el método estándar en la actualidad y aunque se consideró la utilización de SPECT, se permitió el uso en algunos centros de viabilidad por ecocardiografía, dado que el método por medicina nuclear limitaba la tasa de reclutamiento, lo que podría explicar los hallazgos encontrados.

Balance entre beneficios y daños

La cirugía puentes coronarios en la mayoría de los estudios demostró menores tasas de revascularización en múltiples vasos, compromiso del tronco principal izquierdo y puntaje SYNTAX alto. Sin embargo, presenta mayores tasas de eventos cerebro-vasculares sin diferencias en la mortalidad, infarto y calidad de vida a largo plazo. Por lo tanto es importante identificar los pacientes con mayor compromiso vascular y determinar el mejor tratamiento considerando la opinión del paciente, entre otros aspectos.

Prevención secundaria

9. Terapia farmacológica

Después del evento índice los eventos isquémicos continuarán presentándose si no se hace nada para impedirlo. En este contexto, la prevención secundaria tiene un impacto importante a largo plazo. Todas las medidas y tratamientos con eficacia demostrada deben aplicarse: los cambios de estilo de vida, el control de factores de riesgo, la prescripción de medicamentos de probada eficacia y la rehabilitación cardíaca.

9.1. Beta-bloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, dar tratamiento con beta-bloqueadores comparado con no administrarlo, reduce la probabilidad de un nuevo evento coronario, la tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año?

Recomendación

Se recomienda continuar el tratamiento a largo término con beta-bloqueadores después de un SCA.
Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Descripción de la evidencia

La terapia con beta-bloqueadores después de un SCA ha sido objeto de varias revisiones sistemáticas de la literatura. La primera (375) fue publicada en 1985 y ha sido actualizada por otros más recientes. Otra revisión (376) analizó el efecto de diferentes anti-arrítmicos profilácticos después de un infarto de miocardio, se observó una disminución significativa en la mortalidad global en el grupo de los beta-bloqueadores. La tercera revisión comparó B_1 selectivos contra B_{1+2} no selectivos en pacientes con SCA y el otro meta-análisis se enfocó en pacientes llevados a revascularización coronaria quirúrgica.

El meta-análisis que más se ajusta a la pregunta sobre el efecto del tratamiento beta-bloqueador a largo plazo en la prevención secundaria fue publicado en 1999. Este meta-análisis (377) incluyó 31 ensayos clínicos de calidad aceptable con 24.974 pacientes en los que se comparó tratamiento beta-bloqueador contra placebo o tratamiento alternativo. Todos los participantes tenían antecedente de infarto de miocardio y recibieron beta-bloqueador entre 6 meses y 3 años después del evento; el meta-análisis (377) demostró una reducción del 23% en el riesgo de muerte por todas las causas en el grupo de tratamiento activo (OR=0.77, IC 95% 0.69 – 0.85), consistente con los de las revisiones anteriores (375-376, 378) y una disminución del 28% en riesgo de reinfarto (OR=0.72, IC 95% 0.64 - 0.81), calculado con los datos suministrados en el meta-análisis. Las diferentes definiciones y reporte de cada estudio hicieron difícil la comparación de las tasas de suspensión del tratamiento, pero los reportes de mareos, depresión, frialdad distal, y fatiga fueron sólo ligeramente más comunes en los grupos con el tratamiento que en el grupo control (377). **Ver tabla Grade 9.1 en el Anexo 9.**

9.2. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECAs

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, dar tratamiento con IECAs comparado con no administrarlo, reduce la probabilidad de un nuevo evento coronario, la tasa de re-hospitalizaciones, falla cardíaca y mortalidad a un año?

Recomendación

Se recomienda el tratamiento a largo término con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina después de un SCA.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Descripción de la evidencia

Se encontró que en la literatura se analiza el efecto de los IECAs después de SCA dependiendo de la función ventricular izquierda.

IECA después de SCA en pacientes con disfunción ventricular

Se encontraron dos revisiones sistemáticas (380-381) y un ensayo clínico (382) publicado posteriormente que evaluaron el papel del tratamiento con IECAs a largo plazo después de un SCA. La primera revisión (380) con tres estudios y 5.966 pacientes con infarto de miocardio reciente complicado con disfunción ventricular, comparó los IECAs captopril, ramipril, o trandolapril contra placebo, iniciados entre el día 3 a 16 después del infarto de miocardio y continuados durante 15 a 42 meses. Los IECAs redujeron de manera significativa la mortalidad (OR=0.74, IC 95% 0.66–0.83), el infarto recurrente (OR=0.80, IC 95% 0.69–0.94), y las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR=0.73, IC 95% 0.63–0.85). Un segundo meta-análisis (380) evaluó la mortalidad en subgrupos de pacientes con disfunción ventricular izquierda, demostrando que la magnitud del beneficio del tratamiento con los IECAs es menor en mujeres que en hombres, pero similar entre diabéticos y no diabéticos, y entre blancos y negros (mujeres: RR=0.90 IC 95% 0.78-1.05; hombres: 0.80, IC 95% 0.68-0.93; diabéticos: RR=0.84, IC 95% 0.70-1.0; no diabéticos: RR=0.85, IC 95% 0.78-0.92; blancos: RR=0.89 IC 95% 0.82-0.97; negros: RR=0.89 IC 95% 0.74-1.06). **Ver tabla Grade 9.2 IECA en pacientes con disfunción ventricular izquierda en el Anexo 9.**

Después de estas dos revisiones fue publicado el estudio JAMP (382), un ensayo clínico en 888 japoneses con infarto de miocardio reciente, la mayoría con falla cardíaca izquierda. Se comparó enalapril, captopril, y cilazapril contra placebo durante 5.8 años en promedio sin encontrar diferencias en la mortalidad global (11% con IECA vs 10% con placebo), la mortalidad cardíaca (2.6% con IECA vs 3.0% con placebo), ni las hospitalizaciones por eventos cardíacos (31.9% con IECA vs 31.9% con placebo). Debido al bajo número de participantes y de desenlaces el poder del estudio fue insuficiente para demostrar diferencias significativas.

IECA después de SCA en pacientes sin disfunción ventricular

El efecto de los IECAs en pacientes con historia de enfermedad coronaria y función ventricular izquierda conservada ha sido evaluado en tres revisiones sistemáticas (384-386) de la literatura y dos ensayos clínicos (387) publicados posteriormente.

La evidencia derivada de estas revisiones es indirecta, pues en los estudios incluidos en las tres revisiones, hubo un porcentaje alto de individuos sin historia de infarto cardiaco. Una de las revisiones (385) contiene los estudios incluidos en las otras; en total fueron 33.960 pacientes con seguimiento promedio de 4.4 años. Este meta-análisis incluyó los estudios: HOPE (389), QUIET (390), PART-2 (391), SCAT (392), EUROPA (393), PEACE (394), y CAMELOT (395) en los que el porcentaje de pacientes con antecedente de infarto de miocardio fue: 53%, 49%, 42%, 70%, 65%, 55%, y 39%, respectivamente. El meta-análisis (385) demostró que los IECAs comparados contra placebo reducen la mortalidad global (OR=0.86, IC95% 0.79-0.93), la mortalidad cardiovascular (OR=0.81, IC95% 0.73 - 0.90), el re-infarto no fatal (OR=0.82, IC95% 0.75-0.89), el accidente cerebrovascular (OR=0.77, IC 95% 0.66 - 0.88) y la necesidad de revascularización (RR=0.92 IC95% 0.87-0.98) (385). **Ver tabla Grade 9.2 IECA en pacientes sin disfunción ventricular izquierda en el Anexo 9.**

En los cinco estudios que reportaron las hospitalizaciones por falla cardiaca el tratamiento con IECAs también las redujo de manera significativa (OR=0.76, IC 95% 0.66-0.88) (385). En el primer ensayo clínico posterior a los meta-análisis anteriores, el PREAMI (388), se asignaron 1.252 pacientes mayores de 65 años a perindopril o placebo durante los primeros 11 días después de un infarto de miocardio y el seguimiento fue a 12 meses. El IECA redujo de manera significativa el desenlace compuesto muerte, hospitalización por falla cardíaca o remodelación cardiaca (RR=0.38, IC 95% 0.29 - 0.46); pero cuando se analizaron los desenlaces de manera individual solo permaneció significativo el remodelamiento cardiaco (388). Otro pequeño estudio comparó zofenopril contra placebo pero el seguimiento fue muy corto (387).

9.3. Antagonistas del receptor de angiotensina II, ARA II

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, dar tratamiento con ARA II comparado con no administrarlo, reduce la probabilidad de un nuevo evento coronario, la tasa de re-hospitalizaciones, falla cardiaca y mortalidad a un año?

Recomendación

Se recomienda utilizar antagonistas de los receptores de la angiotensina II después de un SCA sólo cuando se presenta intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.

Descripción de la evidencia

Sólo se encontró un ensayo clínico comparado los ARA II contra placebo a largo plazo en pacientes después de infarto de miocardio (396). Este fue un estudio pequeño y sin enmascaramiento, en el cual 406 pacientes con historia de enfermedad coronaria (69% habían tenido un infarto de miocardio) fueron asignados a candesartan o sin tratamiento adicional (397). El tratamiento con el IECA se asoció con una disminución en el desenlace compuesto: muerte cardiovascular, re-infarto no fatal o revascularización después de 2 años (RR=0.47 IC 95% 0.24-0.93) (396), pero en el análisis individual (hecho con los datos suministrados por el artículo) no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los desenlaces nombrados. El estudio no dio información sobre los efectos adversos, pero se reportó intolerancia al candesartan en el 4% de los participantes. **Ver tabla Grade 9.3 en el Anexo 9.**

Los ARA también ha sido comparados contra IECA, dos ensayos clínicos controlados (397-398) compararon un IECA contra un ARA en pacientes con infarto de miocardio complicado con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y no encontraron diferencia en la mortalidad global. El primer estudio (397) no mostró diferencias en la mortalidad global pero si una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular a favor de captopril (RR=1.17 IC 95% 1.01–1.34). El tratamiento con losartán fue mejor tolerado que con captopril (397). Con base en esta evidencia las guías internacionales han hecho la recomendación de considerar el tratamiento con ARA II como una alternativa para los individuos con historia de intolerancia a los IECA.

Antagonistas de aldosterona

Descripción de la evidencia

La similitud estructural entre la espironolactona y la eplerenona hace pensar que son intercambiables, aunque la eplerenona probablemente tenga menos efectos adversos progestacionales y antiandrogénicos debido a su mayor selectividad para el receptor de mineralocorticoides y menor afinidad por los receptores de esteroides. Debido a la diferencia entre los estudios que han evaluado estos antagonistas de aldosterona se revisó la evidencia disponible para cada uno.

Solo tres estudios han evaluado los bloqueadores de aldosterona después de un infarto de miocardio y únicamente incluyeron pacientes con disfunción ventricular. Dos de estos ensayos fueron muy pequeños y no tuvieron suficiente poder estadístico para encontrar diferencias en la mortalidad. El primero (399), publicado en chino, probó el uso de espironolactona en 43 pacientes comparados con 42 controles; no se encontraron diferencia en mortalidad después de un año de tratamiento y la estimación fue muy imprecisa (RR=0.14; IC 95% 0.02-1.09). En el segundo estudio (400), publicado en polaco, se compararon 23 pacientes tratados con espironolactona con 26 controles, tampoco se observaron diferencias en la mortalidad a 4 meses (RR=1.56; IC 95% 0.77–3.17).

En el estudio EPHEUS (401) se investigó el papel de la eplerenona en pacientes con infarto de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda. En el ensayo, la administración de eplerenona asociada a la terapia médica óptima (podía incluir IECA, ARA II, diuréticos, beta-bloqueadores, y reperfusión coronaria) comparada con placebo, redujo la mortalidad global, la mortalidad por causa cardiovascular y las rehospitalizaciones por falla cardíaca, en los pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%, y falla cardíaca o diabetes.

La eficacia de la espironolactona después de un infarto de miocardio sólo ha sido probada en los dos estudios ya citados (399-400), que por el bajo tamaño de muestra no tuvieron el poder estadístico para demostrar diferencias. El estudio clásico que evaluó la utilidad clínica de la espironolactona es el RALES (402). En este ensayo sólo se enrolaron pacientes con falla cardíaca (en 55 % la falla era de origen isquémico), pero varios aspectos limitan la intercambiabilidad entre el EPHEUS (401) y el RALES (402). Durante los años transcurridos entre la realización de los ensayos, el tratamiento de la falla cardíaca cambió, particularmente el uso de los beta-bloqueadores. La proporción de pacientes tratados con beta-bloqueadores varió del 10.5% en el RALES a 75% en el EPHEUS y esta diferencia pudo dar ventajas en la supervivencia a los pacientes del último estudio, independiente del uso de antagonista de la aldosterona. Otra diferencia importante es el tiempo transcurrido desde el infarto de miocardio; en el estudio VALIANT (398) se encontró que el

riesgo de muerte súbita o paro cardíaco es mayor en los primeros 30 días después del SCA en pacientes con falla disfunción sistólica o falla cardíaca. Por lo tanto, se puede suponer que los pacientes del EPHEUS reclutados en los primeros 14 días después de un infarto de miocardio se encontraban en un riesgo mayor de muerte que los pacientes de los estudio RALES que habían sido diagnosticados con insuficiencia cardíaca en los 6 meses previos.

Respecto a los efectos adversos, el 5.5% de los pacientes en el grupo de eplerenona desarrollaron hiperkalemia grave (potasio >6 mmol/l) frente a 3.9% en el grupo de placebo ($p=0.002$) y 15 pacientes con hiperkalemia grave (12 en el grupo de eplerenona y 3 en el grupo placebo) fueron hospitalizados por esta causa, una muerte en el grupo placebo fue atribuida a la hiperkalemia. La incidencia de hiperkalemia fue mayor entre los individuos con depuración de creatinina baja (24). Así, el tratamiento está contraindicado en pacientes con creatinina >2.5 mg/dL y potasio >5 mmol/l pues esta clase de individuos fueron excluidos del EPHEUS (402).

9.4. Estatinas

a. Consumo de estatinas independientemente de sus niveles de colesterol

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de un evento coronario agudo, el consumo de estatinas (independientemente de sus niveles de colesterol) comparado con el no consumo, reduce la posibilidad de tener un nuevo evento coronario?

Recomendación

Se recomienda el uso de estatinas para alcanzar un LDL <100 mg/dl (idealmente en pacientes de riesgo alto menor de 70mg/dl) o alcanzar al menos una disminución de un 30% del LDL (Low-Density Lipoprotein Cholesterol), en pacientes con antecedente de SCA siempre y cuando no tengan contraindicaciones o efectos adversos documentados.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

Descripción de la evidencia

El meta-análisis con el mayor número de pacientes que nos da información para esta pregunta se publicó en 2009 (403), incluyó 26 ECC, en cinco de ellos se compararon las dosis altas Vs dosis bajas de estatinas. Estos resultados no se tuvieron en cuenta debido a que no fue propósito de esta pregunta. **Ver tabla Grade 9.4.a. en el Anexo 9.**

Se tuvieron en cuenta 21 ECC realizados en 129.526 pacientes en total, cada estudio individual tuvo al menos 1000 pacientes y el seguimiento fue de dos años como mínimo.

Fueron pacientes con enfermedad cardiovascular, SCA reciente y estable, en algunos estudios con ICP o cirugía coronaria, con diferentes factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, entre ellos diabetes. La intervención fue con estatinas como simvastatina 20 o 40 mgrs (404-405); pravastatina 10, 20, 40 mgrs (406-412); atorvastatina 10 o 20 mgrs (413-417); lovastatina 20 o 40 mgrs (418-419); rosuvastatina 10 o 20 mgrs (420-422); fluvastatina 40 o 80 mgrs (423-424), comparado con placebo o cuidado usual. Los desenlaces fueron mortalidad, evento coronario mayor (muerte coronaria e IM no fatal), revascularización

coronaria (angiopatía o puentes coronarios), ECV y cáncer. La calidad de la evidencia de este meta-análisis fue evaluado con el sistema GRADE y se encontró una calidad de la evidencia moderada. Se reportaron los efectos de la reducción de 1.0 mmol/L del colesterol LDL, los resultados fueron favorables con el consumo de estatinas para los siguientes desenlaces: muerte por cualquier evento vascular RR=0.79 (IC 95%, 0.77-0.81); muerte por cualquier evento coronario RR=0.76 (IC 95%, 0.73-0.79); revascularización coronaria RR=0.76 (IC 95% 0.73-0.80). Mortalidad por causa no vascular RR=0.97 (IC 95%, 0.92-1.03). Otro meta-análisis publicado en 2011 (425), que incluyó 76 ECC y 170.255 pacientes llegó a conclusiones similares, la efectividad fue similar con las diferentes estatinas. Vale (426), llegó a conclusiones similares. La revisión de las estatinas en el SCA realizado por Vale y colaboradores y publicado por la colaboración Cochrane en el 2011, comparó el uso de estatinas de inicio temprano antes de 14 días, estos resultados ya se analizaron en la pregunta 6.

Los efectos adversos fueron leves en el meta-análisis de Mills y colaboradores (425). La presencia de cualquier tipo de cáncer no fue diferente en el grupo de estatinas RR=1.00 (IC 95%, 0.95-1.04), tampoco de rhabdomiolisis RR=1.04 (IC 95%, 0.82-1.30). Con las estatinas se aumenta el riesgo aun cuando leve de diabetes RR=1.09 (IC 95%, 1.02-1.16), aumento de las transaminasas hepáticas (AST) RR=1.22 (IC 95%, 1.06-1.40), (ALT) RR=1.30 (IC 95%, 1.13- 1.50) y en la CPK RR=1.07 (IC 95%, 0.78-1.46). En el meta-análisis de Vale y colaboradores que incluyó pacientes que iniciaron estatinas antes del día 14, sólo reportaron tres casos de rhabdomiolisis (0.04%) en pacientes tratados con estatinas, todos ocurrieron en un mismo estudio en el que se utilizó simvastatina en dosis altas 40 y 80 mgrs comparado con 20 mgrs o placebo. En este mismo meta-análisis se presentaron nueve casos de miopatía (CK >10 veces el límite superior normal) en los grupos de estatinas frente a uno, en los grupos control (0.13% vs 0.015%), con un riesgo para miopatía significativamente mayor con el uso de estatinas RR= 4.69, (IC 95% 1.01 a 21.67) Todos los casos se presentaron después del primer mes de tratamiento y siete de los nueve pacientes fueron tratados con dosis altas de simvastatina (80 mg día), ninguno falleció. El riesgo para elevación de transaminasas hepáticas (ALT>3 veces el límite normal superior) fue significativamente mayor en los grupos de estatinas que en los grupos control RR= 2.4, (IC 95% 1.16 a 5.32) (24). La guía de la AHA recomienda realizar enzimas hepáticas a todos los pacientes a quienes se le va a iniciar estatinas (427).

b. Combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA y dislipidemia que a pesar de alcanzar la meta de LDL con estatinas continúan con HDL bajo y triglicéridos elevados, la combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos comparado con estatinas únicamente, reduce la probabilidad de tener un nuevo evento coronario?

Recomendaciones

Se sugiere no administrar ácido nicotínico ni fibratos en pacientes con SCA y dislipidemia que apesar de alcanzar la meta de LDL (Low-Density Lipoprotein Cholesterol) con estatinas, continúan con HDL (High-Density Lipoprotein Cholesterol) bajo y triglicéridos elevados.

Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada

Se sugiere administrar fibratos como alternativa a las estatinas en pacientes con antecedente de SCA y dislipidemia, pero y presentan intolerancia a las estatinas.

Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada

Descripción de la evidencia

En el estudio de Brown y colaboradores (428), con 160 sujetos con enfermedad coronaria, con HDLc menor de 35 mgrs/dl en hombres y 40 mgrs/dl en mujeres, LDL < de 140 y triglicéridos > de 400 mgrs, tratados por más de tres años. La intervención comparó grupos de simvastatina + niacina; vitaminas antioxidantes; simvastatina + niacina + antiox y placebo. El desenlace primario compuesto fue muerte por causas coronarias el riesgo fue 90% más bajo en el grupo tratado con simvastatina + Niacina comparado con placebo (P=0.03), RR= 0.10 (IC 95% 0.01- 0.81), si se compara con el grupo de Niacina sin simvastatina el efecto es a favor del primero (P=0.02), lo que sugiere que el efecto protector es por la simvastatina. No hubo efecto en los eventos para los agentes antioxidantes.

The AIM – HIGH Investigators (429), asignaron en un ECC, 1718 pacientes a un tratamiento con niacina de liberación prolongada 1500-2000 mgrs por día, comparado con placebo, en pacientes que recibían simvastatina de 40 a 80 mgrs por día y ezetimibe 10 mgrs por día. El desenlace primario compuesto fue muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, ECV isquémico, hospitalización por SCA, o síntomas derivados de revascularización coronaria o cerebral. No hubo diferencia entre los grupos en el desenlace primario, el HR 1.02 (IC 95% 0.87 a 1.21), a pesar de encontrar efectividad para incrementar los niveles de HDL y disminuir los triglicéridos. El estudio se suspendió a los tres años. Los efectos adversos fueron de un 6.3% en el grupo de Niacina vs 3.4 en el de placebo. Se presentaron anomalías hepáticas en 0.8% de pacientes del grupo de niacina Vs 0.5% en el placebo; miopatía 0.3% en ambos grupos; rabdomiolisis 1 en el grupo placebo y 4 en el de niacina. **Ver tabla Grade 9.4.b. en el Anexo 9.**

La mayoría de estudios en los que se ha determinado la efectividad de los fibratos han sido en pacientes con diabetes, en algunos de ellos además con SCA.

En el estudio de Rubins (430) comparó la administración de gemfibrozil (1200 mgrs /día) comparado con placebo en 2531 pacientes con enfermedad coronaria documentada, quienes tenían un HDL de 40 mgr /dl o menos, LDL de 140 mgr/dl o menos y triglicéridos de < 300 mgrs /dl. El grupo tratado con gemfibrozil tuvo una reducción del 22% (IC 95% 7%-35%) P=0.006 en la disminución de IM fatal y no fatal y muerte por causas cardíacas.

El estudio BIP (431) fue hecho en pacientes con IM previo o angina estable con HDL-C < o igual 45 mgrs/dl, LDL < o igual 180 y triglicéridos < o igual 300. Se administraron 400 mgrs por día de bezafibrato comparado con placebo. No se encontró diferencia en el desenlace de IM fatal y no fatal ni en la muerte súbita 13.6% Vs. 15% P=0.26.

La Guía de NICE (432) y la de la AHA (433) consideran que no hay suficiente evidencia para recomendar de rutina los fibratos como primera línea de tratamiento. Sin embargo pueden ser recomendados en personas con enfermedad cardiovascular que no toleren las estatinas.

9.5. Anti-agregación dual con stent medicado

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, existe diferencia entre el tiempo de anti-agregación dual de quienes tienen stent medicado comparado con quienes tienen stent convencional para reducir el riesgo de trombosis tardía y/o muerte?

Recomendaciones

Se recomienda dar antiagregación dual por mínimo 12 meses en pacientes con antecedente de SCA a quienes se les implantó un stent, independiente de si es medicado o convencional.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Se recomienda dar 6 meses de antiagregación dual en pacientes que recibieron un stent medicado, si existe alto riesgo de sangrado y/o se requiere cirugía que no puede ser aplazada.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Se recomienda dar 3 meses de antiagregación dual en pacientes que recibieron un stent convencional, si existe alto riesgo de sangrado y/o se requiere cirugía que no puede ser aplazada.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Introducción

Los medicamentos que se usan para recubrir stents reducen la velocidad de endotelización y sanación neointimal, por lo tanto el metal del stent queda mayor tiempo expuesto en la luz del vaso, generando una mayor probabilidad de eventos trombóticos tardíos cuando se comparan con stents no medicados (434), en un principio la recomendación con respecto a la duración de la terapia dual era, de un mes para stents no medicados, de tres meses para stents medicados recubiertos con sirolimus y de seis meses para stents medicados recubiertos con paclitaxel (434-435).

Como no existía evidencia científica fuerte que definiera la duración de la terapia anti-agregación dual (TAD), se diseñaron dos estudios observacionales y estos documentaron una mayor probabilidad de eventos trombóticos tardíos en pacientes con stents medicados, cuya terapia antiagregante dual era administrada por menos de seis o doce meses, pero este efecto no se observaba en pacientes con stents no medicados (436-437).

Descripción de la evidencia

Estudios de efectividad

El estudio CREDO (438) fue el primer ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad del uso de clopidogrel mas ASA a un año, y la eficacia y seguridad de la dosis de carga previo a la PCI. El CREDO incluyó 2.116 pacientes que fueron enviados a un servicio de hemodinámica para realización de angiografía y/o PCI, y fueron aleatorizados a terapia antiagregante dual (ASA + clopidogrel) por un mes versus doce meses, evaluaron los resultados a doce meses y encontraron que se reducía el desenlace combinado de muerte, infarto de miocardio y ECV en el grupo que recibió antiagregación dual por doce meses (reducción relativa del riesgo del 26,9% (IC95% 3.9%-44.4%; p=0.02)). En este estudio solo el 85% de los pacientes se sometió a PCI y de estos el 88% recibió uno o más stents (76% de la población total); además los pacientes fueron aleatorizados entre 1999 y 2001 por lo que, aunque no hay información sobre el tipo de stents usados, concluimos que fueron BMS dado que solo hasta el 2002 la FDA aprobó el uso de DES en EEUU.

Los pacientes que requirieron PCI en el ensayo CURE, fueron seguidos por un año y reportados en el estudio PCI-CURE (439), el cual es un estudio diseñado prospectivamente de pacientes con SCA sin ST llevados a PCI que eran aleatorizados a recibir clopidogrel o placebo, en ambos grupos más del 80% recibieron durante las primeras 4 semanas terapia antiagregante dual, en total se siguieron 2658 pacientes (1.345 grupo placebo, 1.313 grupo clopidogrel), se usó stent en el 81,3% del grupo placebo y 82,4% del grupo clopidogrel. Los pacientes del grupo clopidogrel, recibían además dosis de carga de 300 mg de clopidogrel. El desenlace compuesto (muerte cardiovascular, IAM y/o revascularización urgente) fue más frecuente en el grupo placebo que en el grupo clopidogrel ($RR=0,70$ (IC95% 0,50-0,97)) a los 30 días de tratamiento, al igual que el desenlace muerte cardiovascular y/o IAM (0,6 (IC95% 0,44-0,99)). Al evaluar los desenlaces de manera individual ninguno presentó diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. Las diferencias al final del seguimiento (8 meses después de PCI) mostraron que el desenlace compuesto (muerte cardiovascular, IAM y/o revascularización) fueron más bajos en el grupo clopidogrel que en placebo $RR=0,83$ (IC 95% 0,70-0,99). El único desenlace que de manera individual presentó diferencias fue el IAM con un $RR=0,71$ (IC95% 0,51-0,99). En los desenlaces de seguridad estudiados no se demostró riesgo para el grupo clopidogrel (hemorragia mayor, menor o transfusión de 2 U glóbulos rojos).

Un estudio observacional realizado en la Universidad de Duke (347), encontró que el uso extendido de la terapia antiagregante dual (24 meses vs 6 meses) en pacientes con DES se asociaba con una reducción del riesgo de muerte y muerte o infarto, pero en los pacientes con BMS no hubo diferencias. El estudio incluyó 3.165 pacientes con BMS y 1.501 pacientes con DES. Se realizó un análisis en los pacientes libres de evento a los 6 meses y a los 12 meses. Para los pacientes con DES y libres de eventos a los 6 meses se encontró que el uso continuado de terapia antiagregante dual estaba asociada con una tasa ajustada de muerte más baja (2,0% vs 5,3%, valor $p=0,03$) y del desenlace combinado de muerte o infarto (3,1% vs 7,2%, valor $p=0,02$) al ser seguidos hasta 24 meses. Para el grupo de pacientes libres de eventos a los 12 meses que continuó con terapia antiagregante dual, se observó también que las tasas de muerte (0% vs 4,5%, $p<0,001$) y el combinado de muerte o infarto (0% vs 4,5%, valor $p<0,001$) era más baja entre el grupo de pacientes que continuaron con terapia antiagregante dual hasta los 24 meses comparado con aquellos que la recibieron solo hasta 12 meses. Para los pacientes con BMS no hubo diferencias en el tiempo de duración de la antiagregación dual para los desenlaces de muerte (3,7% vs 4,5%, valor $p=0,5$) en el grupo de pacientes libres del evento a los 6 meses, ni tampoco para el grupo libre de eventos a los 12 meses, en el desenlace muerte (3,3% vs 2,7%, valor $p=0,57$).

El registro PREMIER (440) es un estudio prospectivo observacional que incluyó pacientes con infarto agudo de miocardio (SCA con ST y SCA sin ST), en total incluyeron 500 pacientes que recibieron un DES y se hizo una evaluación de los desenlaces (muerte y re-hospitalización de causa cardíaca) en pacientes que tomaron terapia antiagregante dual por 30 días (68 pacientes) comparada con aquellos que la tomaron por 12 meses (432 pacientes), encontrando que el grupo de pacientes que tomó terapia antiagregante dual por 30 días tuvo mayor riesgo de muerte (7.5% vs 0.7% $p<0,0001$), HR 9.0 (IC 95% 1.3 a 60.6). Lo anterior generó una alarma de la AHA/ACC con respecto al mayor riesgo en los pacientes con DES de presentar eventos adversos (trombosis del stent, IM y muerte) cuando la terapia antiagregante dual era suspendida en los primeros 12 meses de implantado el stent.

El estudio MULTISTRATEGY (441), diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de altas dosis de tirofiban en bolo vs abciximab en infusión y DES (sirolimus) vs BMS en pacientes que se presentaron con SCA sin ST y eran llevados a PCI, usando un diseño factorial 2x2. Se aleatorizaron 745 pacientes y el tiempo mínimo de terapia antiagregante dual que se administró a los pacientes fue de 3 meses. Se encontró que no hubo diferencias en los resultados entre DES y BMS a los 30 días para ninguno de los desenlaces, pero a los 8 meses de seguimiento se observó un aumento en el desenlace combinado de muerte, re-infarto de miocardio y revascularización del vaso objetivo en el grupo con stent medicado (14.5% vs 7.8%, $p=0.004$), este resultado es dependiente de la mayor tasa de TRV en el grupo DES. Se puede concluir que los pacientes con BMS pueden recibir menor tiempo de antiagregación dual que los pacientes con DES.

En 2009 fue publicado un meta-análisis que evaluó el efecto de la duración de la terapia antiagregante dual (3 a 9 meses vs 12 meses) en pacientes con DES vs BMS entre pacientes con SCA sin ST (442), en este meta-análisis lograron incluir 12 estudios, con un total de 4.351 pacientes. Definieron desenlaces individuales de muerte, reinfarto de miocardio, trombosis del stent y revascularización del vaso culpable (TRV), encontraron que no había diferencias significativas para la mayoría de desenlaces cuando se comparaban BMS y DES que recibían 3 a 9 meses y 12 meses de tratamiento, pero en el desenlace de TRV si hubo diferencias significativas a favor de DES [IC 95%, OR 0.35 (0.28–0.44) para 3 a 9 meses de TAD y OR 0.42 (0.30–0.59) para 1 año de TAD]. **Ver tabla Grade 9.5 en el Anexo 9.**

Practicamos un análisis de los resultados y comparamos los resultados por desenlace para DES entre los grupos que recibieron 3 a 9 meses vs 12 meses de TAD encontrando que para el desenlace de muerte había una reducción del RR con el uso de TAD por 12 meses 0.70 (IC 95% 0.55 a 0.89), para el desenlace de trombosis del stent una reducción del RR con el uso de TAD por 12 meses 0.4 (IC 95%, 0.23 a 0.70), para el desenlace de reinfarto de miocardio se observó una reducción del RR 0.73 (IC 95%, 0.56 a 0.94), para el desenlace de TRV se observó una reducción del RR 0.58 (IC 95%, 0.44 a 0.75).

El estudio de Park publicado el 2010, es un análisis de datos de dos ensayos clínicos aleatorizados (REAL-LATE y ZEST-LATE) (443), en los que se incluyeron un total de 2.701 pacientes tratados con stents medicados y que no habían tenido ningún evento cardiovascular ni hemorrágico en los primeros 12 meses de tratamiento. Se preservó la aleatorización de los ensayos primarios (clopidogrel más aspirina o aspirina sola). El desenlace primario fue compuesto: infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas. La tasa de eventos a los 2 años fue similar entre los 2 grupos, 1,8% en el grupo de la terapia antiagregante dual vs 1,2 en el grupo de aspirina sola, con un HR 1,65 (IC 95% 0,80-3,36). El riesgo de sangrado mayor fue similar en los dos grupos.

En el año 2011 fue publicado un estudio que combinó los resultados de los pacientes de los estudios ENDEAVOR (434) que habían recibido un DES con zotarolimus y se evaluó el efecto de la duración de la terapia antiagregante dual en los pacientes que tomaron por 6 meses vs ≥ 12 meses y 6 meses vs ≥ 24 meses, encontrando que no hubo diferencias en la ocurrencia de los desenlaces (muerte de todas las causas, muerte cardíaca, ECV, trombosis del stent e infarto de miocardio). Sin embargo, se trata de un estudio con sesgos importante, uno de los cuales es que la duración de la terapia antiagregante dual dependía de preferencia del médico y paciente; otro sesgo consiste en la no información con relación a los desenlaces de seguridad,

que en palabras del autor del estudio fueron despreciables, pero la definición de sangrado mayor era todos aquellos que requirieran transfusión sin tener en cuenta sangrado intra-cerebral, por ejemplo.

El estudio PRODIGY (444) es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico (3 hospitales italianos) para evaluar la eficacia y la seguridad del uso del clopidogrel hasta los 24 meses de duración. La población de selección eran pacientes sometidos angioplastia electiva, emergente o urgente en las 3 instituciones participantes. Aleatoriamente eran asignados a uno de los 4 grupos del estudio: stent medicado con everolimus, con paclitaxel, con zotarolimus o no medicado de tercera generación. A los 30 días del tratamiento los pacientes de cada uno de los grupos fueron aleatorizados a terapia antiagregante dual por 6 meses o 24 meses. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con enfermedad coronaria crónica o síndrome coronario agudo (incluyendo con ST y sin ST), con una lesión susceptible de manejo con stent, con un diámetro de estenosis >50%, con un diámetro de referencia basal de 2,25 mm. Todos los pacientes recibieron aspirina 160 a 325 mg VO o 500 mg IV como dosis de carga, seguido de una dosis de 80 a 160 mg VO indefinidamente y clopidogrel 300 a 600 mg VO como dosis de carga seguido de una dosis de 75 mg/día por una duración acorde con la aleatorización. En el grupo de 6 meses si el paciente era aleatorizado al grupo del stent no medicado y tenía una enfermedad coronaria estable crónica, el tratamiento era más corto pero no menos de 30 días. El éxito angiográfico fue definido como una estenosis residual < 30% por análisis visual con un flujo TIMI grado 3. Se definió como desenlace primario el combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular. Y los desenlaces secundarios fueron cada uno de los componentes del desenlace primario, así como: muerte cardiovascular, trombosis del stent y sangrado; este último es un desenlace compuesto de los tipos 2 (cualquier signo de hemorragia clínicamente evidente), 3 (evidencia clínica, imaginológica o de laboratorio de sangrado) o 5 (sangrado fatal) de la clasificación desarrollada por Bleeding Academic Research Consortium en el 2011 (445). Encontraron que el desenlace primario se presentó en el 10,1% de los pacientes en el grupo de 24 meses contra el 10% en el grupo de los 6 meses de tratamiento antiagregante dual (HR=0,98 (IC95% 0,74-1,29)). Los otros desenlaces se muestran en la tabla GRADE. El desenlace de seguridad se presentó con más frecuencia en el grupo de 24 meses que en el de 6 meses (HR=2,17(IC95% 1,44-3,22)).

Se encuentra en marcha el estudio DAPT (446), que es un ensayo clínico controlado diseñado con el objetivo de determinar la duración apropiada de la terapia de antiagregación dual, comparando 12 meses vs 30 meses de duración, en pacientes con DES y BMS. Los resultados de este ECA se espera que permitan resolver la discusión sobre la antiagregación dual por más de 12 meses.

Balance entre beneficios y daños

Se observa que el beneficio en reducción de los desenlaces de muerte, reinfarto, re-intervención del vaso culpable, al extender la terapia antiagregante dual no está asociado con un aumento en el riesgo de presentar sangrados mayores.

10. Control de factores de riesgo cardiovasculares

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, el control de los factores de riesgo cardiovasculares basado en metas (presión arterial, LDL HDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos y tabaquismo) comparado con el no control reduce la probabilidad de tener un nuevo evento coronario?

Recomendación

Se recomienda controlar los factores de riesgo basados en metas en pacientes con SCA: Presión arterial <140/90, LDL <100 mg/dl (idealmente menor de 70mg/dl en pacientes de muy alto riesgo), colesterol no HDL (colesterol total menos colesterol HDL) <130mg/dl, triglicéridos <150mg/dl, hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos <7% y control del tabaquismo.

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia muy baja.

Introducción

Una vez realizados los procedimientos diagnósticos y terapéuticos requeridos, se debe establecer un programa de prevención secundaria a corto y mediano plazo para modificar los factores de riesgo cardiovasculares, teniendo en cuenta los siguientes elementos:

- Educación para un estilo de vida sana
- Modificación o suspensión de hábitos como el tabaquismo, el alcoholismo y el sedentarismo
- Tratamiento farmacológico de enfermedades coexistentes como la diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias, hiperuricemia, obesidad
- Soporte psicológico que permita su reintegración a las actividades de la vida diaria.
- Programa integral de rehabilitación cardíaca
- Detección de riesgo y educación en familiares directos del paciente

Es importante definir las metas de los tratamientos establecidos para cada uno de los elementos mencionados arriba, ya que de acuerdo a la evidencia clínica de los estudios evaluados, si no se logran las metas, no se obtiene el beneficio buscado para cada una de las intervenciones.

Descripción de la evidencia

Disminuir las cifras de presión arterial. Meta (PA <140/90). La disminución de la presión arterial en pacientes con SCA, con beta-bloqueadores reduce la mortalidad por cualquier causa en un 28% y en pacientes de bajo riesgo hasta en un 40%, con un RR 0.60 (95% IC 0.57–0.63) (447).

Al comparar la intervención para disminuir las cifras de presión arterial con diferentes medicamentos antihipertensivos (nuevos o viejos), no hay información suficiente para definir si alguno es más efectivo que los otros en la reducción de la mortalidad por cualquier causa o mortalidad de origen cardíaco, OR mortalidad 0.98 (95% IC 0.94–1.02).

Cuando se evalúa la intervención para disminuir la presión arterial con ejercicio terapéutico, reduce las cifras de presión arterial en (PAS de 3,8 mmHg (IC del 95%, 2,7 a 5,0 mm Hg) y PAD en 2,6 mmHg (IC, 1,8 a 3,4 mm Hg), lo anterior no ha demostrado disminuir la mortalidad total a corto y largo plazo por ésta intervención, sin embargo de acuerdo con el estudio de Framingham, el control de las cifras de presión

arterial con ejercicio y otras intervenciones como los cambios en estilos de vida saludable modifican el riesgo de muerte, en pacientes que no han tenido un evento coronario (448).

Tabaquismo. Suspender el hábito de fumar en personas con antecedentes de enfermedad coronaria ha demostrado efectividad en la reducción de la mortalidad por cualquier causa, RR mortalidad 0.64 (95% IC, 0.58-0.71).

Control de Hemoglobina Glicosilada. Meta < 7%. No hay evidencia directa, de que el control de las cifras de hemoglobina glicosilada en pacientes con antecedente de un SCA, disminuyan la mortalidad. Sin embargo, cumplir la meta del control de la hemoglobina glicosilada ha disminuido la incidencia de enfermedad cardiovascular (RR=0.9 95% IC 0.83–0.98), de eventos cardiovasculares como el IAM (OR=0.83, 95% IC 0.75–0.93), enfermedad coronaria (0.85, 95 % IC 0.77–0.93), en pacientes diabéticos que no han sufrido en el pasado algún evento coronario (449).

Las guías revisadas y entre ellas la Guía de prevención secundaria de la AHA, recomienda una meta de Hb glicosilada <7%, y disminuir las cifras de PA hasta 140/90 mm de Hg (450-452). La revisión de la evidencia para la dislipidemia se discutió en la pregunta sobre el consumo de estatinas.

11. Programa nutricional

¿Pacientes mayores de 18 años con SCA que asisten a un programa de nutrición, comparados con quienes reciben únicamente las recomendaciones dadas por el médico al momento del alta, adquieren más rápidamente las metas para el control de riesgo cardiovascular y disminuyen la probabilidad de un nuevo evento coronario?

Recomendación

Se recomienda disminuir y controlar la ingesta de grasas y aumentar el consumo de frutas y verduras en pacientes con SCA.

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.

Introducción

Gracias a la evidencia, hoy se reconoce que algunos nutrientes y comportamientos alimentarios, tienen efectos protectores o desencadenantes de los factores de riesgos de las enfermedades cardiovasculares (CV); así mismo, que las modificaciones en la alimentación, un aspecto del estilo de vida junto con la actividad física y el cigarrillo, son medidas terapéuticas para su prevención secundaria.

El comportamiento o conducta alimentaria, es el resultado de variables sociales, culturales, ambientales y emocionales de cada persona; por lo tanto, los cambios en el estilo de vida, más allá de recomendaciones restrictivas y prohibitivas, son el resultado de procesos educativos de calidad, que toman por lo menos 6 a 12 meses, dirigidos a reorganizar las diferentes formas de alimentación del paciente, la familia y su entorno.

Existe evidencia de que la entrevista motivacional y la terapia cognitiva conductual, son las estrategias más efectivas para alcanzar y sostener el resultado; así mismo que el Nutricionista Dietista es el profesional

experto para facilitar los cambios de comportamientos alimentarios con base en el diagnóstico, las metas terapéuticas y los requerimientos nutricionales (453).

Ante el incremento de la población con enfermedades CV y la falta de evidencia que demuestren la ventaja de la terapia nutricional individualizada para la prevención secundaria de las ECV (454), los equipos terapéuticos deben contar con personal capacitado y los recursos para implementar estrategias educativas mediante atención nutricional individualizada, talleres participativos y material didáctico escrito.

Descripción de la evidencia

Sólo una de las guías analizadas y evaluadas, contempla la pregunta relacionada con las intervenciones relacionadas con la nutrición en pacientes que han tenido un evento coronario agudo. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura y se encontraron varios ECC y una RSL del año 2011(455), que incluía la casi totalidad de ensayos.

El control de la dieta con restricción de calorías muestra que hay una pérdida de peso a los dos años de seguimiento de -2.2 kg (IC 95% -3.9 a -0.6), una disminución del índice de masa corporal - 0.6 kg/m² (IC 95% -1 a -0.1) y de la circunferencia abdominal de - 0.9 cm (IC 95% - 2 a -0.2). El mismo estudio muestra que la presión arterial sistólica baja en promedio - 1.7 mm Hg (IC 95% -3.4 a -0.1), y la presión arterial diastólica disminuye en - 1.5 mm Hg (IC 95% -2.1 a -0.8).

Estos programa también tienen efecto en la disminución de las cifras de colesterol total -7.4 mg/dL (IC 95% -10.3 a -4.4), Colesterol LDL -3.33 mg/dL (IC 95% -7.27a 0.58) y colesterol HDL 0.94 mg/dL (IC 95% -1.93 a 3.82).

En los pacientes que tienen adherencia a un programa con dieta y ejercicio durante al menos seis meses de seguimiento tienen una disminución en el riesgo de tener un nuevo infarto, (OR=0.52; IC 95%, 0.40 - 0.69). Al evaluar el desenlace compuesto (muerte de origen cardiovascular, muerte por cualquier causa, falla cardíaca, reinfarto o ECV): hay un efecto protector a favor de las intervenciones (OR=0.33, IC 95% 0.18 - 0.6), sin diferencias entre los tipos de dieta.

En un ensayo clínico (THIS-DIET) (456), en donde se evaluaron la dieta mediterránea Vs. una dieta baja en grasa (dirigidas a disminuir o a modificar el consumo de grasas saturadas) y se compararon con el cuidado usual, se encontró para un desenlace compuesto de eventos cardiovasculares (muerte de origen cardiovascular, muerte por cualquier causa, falla cardíaca, reinfarto ECV), un OR=0.33 (IC 95% 0.18 - 0.6) a favor de las intervenciones, sin diferencias entre los tipos de dieta. **Ver tabla Grade 11. en el Anexo 9.**

En éste mismo estudio, el control de las cifras de triglicéridos, HDL y LDL se logra más fácilmente con la dieta mediterránea, pero no hay diferencias en el control de peso, el índice de masa corporal (IMC) y las cifras de presión arterial. Aunque los objetivos del estudio son claros, se debe tener en cuenta que se hizo modificación en el tipo de dieta, pero probablemente no en la ingesta de calorías, es posible que por esta razón, no existan diferencias entre el inicio y el final de la medición de los desenlaces mencionados.

En un análisis post-hoc del OASIS 5 (456), donde se evaluó la adherencia a los cambios en la dieta, la actividad física y el dejar de fumar, se encontró que el riesgo de un nuevo evento coronario disminuye en los pacientes que cumplen con la propuesta del programa (OR=0,52, IC 95% 0.4–0,69) comparados con quienes no lo hacen.

Hay buena evidencia que la reducción del consumo de grasas saturadas, la ingesta frecuente de frutas y verduras, el aumento de las grasas omega 3 y la adopción de una dieta mediterránea, reduce la morbilidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. En Colombia, es posible que el acceso a un tipo de dieta como la mediterránea sea restringido, se propone hacer una adaptación de la misma con una composición de la dieta como la que se describe adelante.

Tabla 9. Recomendaciones alimentarias y nutricionales para la prevención de enfermedades cardiovasculares

Nutrientes	Recomendación
Calorías totales	Las necesarias para mantener un peso saludable
Proteínas	Aproximadamente el 15% del total de calorías
Grasa total	25% – 35% del total de calorías
Grasa saturada	Menos del 7% del total de calorías
Ácidos grasos trans	Cero o lo menos posible
Grasas Poliinsaturadas	Hasta el 10% del total de calorías
Grasas Monoinsaturadas	Hasta el 20% del total de calorías
Colesterol	Menos de 200 mg/día
Carbohidratos*	50% - 60% del total de calorías, preferiblemente CHO complejos
Fibra	25 – 30 g/día con énfasis en fibra soluble

*Limitar el consumo de CHO concentrados (Refinados)

Raymond JL, Couch SC, Medican Nutrition Therapy for cardiovascular Disease in Krause'S, Food and Nutrition Care Process, p 753, 13° ed, 2012

12. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

¿En pacientes mayores de 18 años con SCA, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con determinación directa del consumo de O₂, comparada con la prueba convencional, es más precisa para evaluar el consumo de oxígeno, la capacidad funcional y tiene un menor riesgo de infarto y muerte?

Recomendación

Se sugiere no utilizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar de rutina con determinación directa del consumo de O₂, en lugar de la prueba de esfuerzo convencional en pacientes con antecedente de un evento coronario agudo.
Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja

Introducción

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede proporcionar una evaluación pronóstica útil en los pacientes que tienen enfermedad coronaria de alto riesgo; con una sensibilidad del 46% y una especificidad del 66% para la prueba de esfuerzo estándar en comparación con el 87% y 74%, respectivamente, para la prueba cardiopulmonar.

La Asociación Americana de Rehabilitación Cardiopulmonar recomienda la prueba de esfuerzo con medición directa del consumo de oxígeno en los pacientes con disnea intensa desencadenada por el ejercicio, pacientes que no logran el 85% de la frecuencia cardíaca máxima e hipotensión inducida por el ejercicio; con el objetivo de hacer diagnóstico de isquemia nueva o estimar supronóstico (458-459). No existen ECC para orientar las aplicaciones diagnósticas y pronósticas de la Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar, las recomendaciones de esta prueba se han basado en la recomendación de expertos.

En este momento se estudian las aplicaciones de este test en condiciones como: enfermedad cardíaca congénita, hipertensión pulmonar, arritmias cardíacas, marcapasos, enfermedad isquémica cardíaca y evaluación preoperatoria de pacientes que van a ser operados de resección pulmonar o cirugía bariátrica.

Descripción de la evidencia

Un estudio que evaluó el valor diagnóstico y pronóstico del gasto cardíaco medido por la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con IM anterior y disfunción ventricular mostró que el gasto cardíaco en el umbral anaeróbico menor o igual a 7.3 L/ min está asociado a eventos cardíacos cinco veces más frecuente que aquellos pacientes que tienen un umbral mayor (OR=5, IC 95% 1,4–17), esta prueba discrimina la sobrevida secundaria asociada al desenlace compuesto de muerte cardíaca, infarto o revascularización (460).

Estas pruebas de esfuerzo son seguras, la incidencia de eventos cardíacos fatales que incluyen IM fatal y ruptura cardíaca es de 0.03%, IM no fatal y resucitación cardíaca no exitosa 0.09%, arritmias complejas que incluyen taquicardia ventricular 1.4% y la tasa de eventos sintomáticos es 1.9% más frecuente que en los test sub-máximos.

Por lo anterior y debido a la falta de evidencia no se recomienda de rutina hacer la Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar, solo para condiciones especiales, lo que no es objeto de esta Guía de Práctica Clínica.

13. Rehabilitación cardíaca

13.1. Monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio

¿En pacientes mayores de 18 años con antecedente de SCA, que realizan un programa dirigido de rehabilitación cardíaca, realizar monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio comparado con no hacerlo, mejora la seguridad del paciente durante la intervención evitando reinfarto, tasa de re-hospitalización, y/o muerte?

Recomendación

Se sugiere utilizar monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio en pacientes con antecedente de SCA de riesgo moderado y alto.
Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

Descripción de la evidencia

En los programas de rehabilitación cardíaca, existen varias posibilidades de seguimiento durante las sesiones de ejercicio: el seguimiento basado en la percepción de fatiga (escala de Borg), el monitoreo de la frecuencia cardíaca, el seguimiento electrocardiográfico en tiempo real que puede ser continuo o intermitente.

Al evaluar la evidencia disponible no existen estudios con diseño adecuado que evalúen la seguridad de cada una de las opciones, sólo se cuenta con la información acerca de las tasas de complicaciones fatales y no fatales provocadas durante las sesiones de ejercicio. Dos estudios (461-462), describen tasas de complicaciones durante el ejercicio muy bajas; en el primer caso en el estudio de Haskell encontraron una tasa de un evento por cada 34.673 horas sin monitoreo y de un evento por cada 116.402 horas/paciente con monitoreo constante, sin duda es mucho más seguro en el segundo caso, sin embargo se debe tener que para la época del estudio sólo contaban con tres centros en donde se hacía este seguimiento. El segundo estudio realizado por Van Camp encontró que se presentó un evento adverso por cada 783.792 horas/paciente, sin diferencias entre realizar o no monitoreo electrocardiográfico, la bibliografía más reciente, hace referencia a los programas de rehabilitación cardíaca en Francia (25.420 pacientes en un año de seguimiento), con resultados claros en cuanto a las tasas de complicaciones así: 1 por cada 8.484 pruebas de ejercicio y 1 por cada 49.565 horas/paciente de rehabilitación cardíaca; 1,3 paros cardíacos por cada millón de horas/paciente de ejercicio; sin complicaciones fatales y ni uso del desfibrilador (463).

Se encontraron tres artículos publicados de cohortes retrospectivas (461-463), donde se evaluaron las tasas de complicaciones fatales y no fatales, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes programas de monitoreo (continuo, intermitente o sin monitoreo electrocardiográfico), independiente de la estratificación del riesgo para hacer ejercicio.

Sin embargo las guías de rehabilitación cardíaca de la AHA recomiendan que el seguimiento de los pacientes que asisten a un programa de rehabilitación, deben contar con un monitoreo continuo en el tiempo, para evaluar cambios electrocardiográficos en el segmento ST.

13.2 Programa de rehabilitación cardíaca

¿En pacientes mayores de 18 años con un programa de rehabilitación cardíaca integral, dirigido y presencial (ejercicio terapéutico, indicaciones ergonómicas y soporte psicológico) comparado con un programa en casa o con no realizar ejercicio, es más efectivo para mejorar el nivel de entrenamiento físico, la calidad de vida relacionada con la salud, la adherencia al ejercicio, la disminución de la tasa de re- hospitalización y la muerte en el primer año post-evento?

Recomendación

Se recomienda realizar un programa de rehabilitación cardíaca integral y dirigido en los pacientes con SCA. *Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia moderada.*

Introducción

Los programas rehabilitación cardiaca son parte integral de la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares (464-465); la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología recomiendan estos programas como Clase I en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria (466-468) y falla cardíaca crónica (469). Se debe tener en cuenta, que este mismo consenso propone que los programas integrales deben ofrecer un enfoque multifacético y multidisciplinario para la reducción global del riesgo cardiovascular y además aclara que los programas basados en ejercicio por sí solo no se deben considerar como rehabilitación cardíaca. La AHA propone que todos los programas de rehabilitación cardíaca deben contener los componentes específicos de base que tienen como fin optimizar reducción del riesgo cardiovascular, promover comportamientos de vida saludables; de tal manera que el cumplimiento de estas conductas, pueda reducir la discapacidad, y promover un cambio de estilo de vida para los pacientes con enfermedades cardiovasculares (469).

Descripción de la evidencia

Una revisión sistemática del año 2004 (470) que involucró 48 ensayos clínicos con asignación al azar (ECA), 8.940 personas con cardiopatía coronaria, en un programa rehabilitación cardiaca en comparación con la atención habitual; encontraron que la rehabilitación cardiaca reduce significativamente todas las causas de mortalidad (muerte OR=0.80, IC 95%: 0,68 a 0,93); mortalidad cardiaca: OR=0.74, IC 95%: 0,61 a 0,96). El seguimiento de los estudios incluidos varió desde 6 hasta 72 meses. El efecto de la rehabilitación cardiaca en la mortalidad por cualquier causa fue independiente del diagnóstico de enfermedad coronaria, el tipo de rehabilitación cardíaca, la dosis de ejercicio, la intervención, la duración del seguimiento, la calidad de los ensayos.

La misma revisión no encontró evidencia de que la rehabilitación cardiaca mejorara la calidad de la vida relacionada con la salud, ni la proporción de personas que regresan a trabajar después del infarto agudo de miocardio.

En otra revisión sistemática del año 2005 (471), donde analizaron 63 ECC, de los cuales 18 se incluyeron en la revisión ya citada, con 21.295 personas con enfermedad coronaria, y en la que se evaluó la rehabilitación cardiaca comparando un programa con control de factores de riesgo y consejería más ejercicio con uno solo

con ejercicio. Se encontró hubo una reducción en la mortalidad general a favor del primer programa con un (RR=0.85 IC del 95% 0.77 a 0.94), a los doce meses no hubo diferencia entre los programas y a los 24 meses hubo una diferencia de (RR=0.53, IC 95% 0.35 a 0.81)(471). **Ver tablas Grade 13.2 en el Anexo 9.**

La revisión encontró que la rehabilitación cardiaca, con o sin programa de ejercicios y el programa de ejercicio por sí solo redujo de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio en comparación con la atención habitual a los 12 meses de seguimiento (28 ECA de rehabilitación con o sin ejercicio, (RR=0.83 IC 95%: 0.74-0.94). En 12 ECA en los que se comparó un programa de educación y consejería con uno que incluía un programa de ejercicio estructurado encontró una reducción en la mortalidad de RR=0.88 IC 95% 0.74 -1.04, y para IM de RR=0.62 IC 95% 0.44-0.87; 10 ECA de rehabilitación con ejercicio sólo mostraron un RR=0.72 IC 95% 0.54-0.95 para la mortalidad y un RR= 0.76 IC 95% 0.57-1.01 para IM. La mayoría de los programas mostraron mejorar la calidad de vida y el estado funcional pero con un tamaño del efecto pequeño.

Un ensayo clínico (472) posterior que involucró 104 hombres después de CABG o ICP compararon dos tipos de programas de RC: un programa basado en ejercicio físico comparado con uno con ejercicio físico mas sesiones psicoeducativas para el control de los factores de riesgo y terapia de relajación . Se evaluó la calidad de vida con el cuestionario RAND-36 , la capacidad física y el consumo de calorías, grasa e ingesta calórica. No hubo diferencias significativas entre los grupos aun cuando en ambos grupos hubo mejoría en todos los desenlaces comparados a los 3 y 9 meses (472).

Un segundo ensayo clínico (473) que comparó un programa de rehabilitación cardiaca con intervención intensiva de cambios en el estilo de vida 4 veces por semana que incluyó el manejo del estrés, la dieta, ejercicios estructurados, y el control del riesgo de fumar) en 46 pacientes versus la atención habitual en 42 pacientes a los pacientes de ambos grupos se les había hecho una PCI y se siguieron por 12 meses; Se encontró en el grupo de intervención disminución estadísticamente significativa de IM, Cirugía de Bypass, PCI, Muerte cardiovascular $p < 0.03$) (473).

El estudio GOSPEL (474) encontró que la intervención con rehabilitación cardíaca no reduce significativamente el desenlace primario de tener un eventos cardíaco mayor (mortalidad cardiovascular, reinfarto no fatal, enfermedad cerebro vascular no fatal, hospitalización por angina de pecho, o el ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca) en comparación con la atención habitual a los 3 años (HR=0.88, IC 95% 0.74 a 1.04, $p=0.12$). Se encontró que el único evento cardíaco que se reduce significativamente con la rehabilitación cardiaca en comparación con la atención habitual fue el reinfarto no fatal (HR=0.52, IC 95% 0.43 a 0.94; $P=0.02$). Este mismo estudio encontró que la rehabilitación cardiaca reduce significativamente los desenlaces combinados de la mortalidad cardiovascular, IAM no fatal y accidente cerebrovascular en comparación con la atención habitual (HR=0.64, IC 95% 0.47 a 0.95, $p=0.02$).

Bibliografía

TERAPIA FARMACOLÓGICA

1. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz H-R, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S422-65.
2. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1979 Dic 22;2(8156-8157):1313-5.
3. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988 Ago 13;2(8607):349-60.
4. Verheugt FW, van der Laarse A, Funke-Küpper AJ, Sterkman LG, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*. 1990 Ago 1;66(3):267-70.
5. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am. J. Cardiol*. 2002 Feb 15;89(4):381-5.
6. Barbash IM, Freimark D, Gottlieb S, Hod H, Hasin Y, Battler A, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. *Cardiology*. 2002;98(3):141-7.
7. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, et al. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S787-817.
8. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):e426-579.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Ago 18;358(9281):527-33.
10. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KAA, 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 Sep 24;106(13):1622-6.
11. Alexander D, Ou F-S, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Cannon CP, et al. Use of and in-hospital outcomes after early clopidogrel therapy in patients not undergoing an early invasive strategy for treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines (CRUSADE). *Am. Heart J*. 2008 Sep;156(3):606-12.
12. Charvat J, Kuruwilla T, al Amad H. Beneficial effect of intravenous nitroglycerin in patients with non-Q myocardial infarction. *Cardiologia*. 1990 Ene;35(1):49-54.
13. Bussmann WD, Passet D, Seidel W, Kaltenbach M. Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation*. 1981 Mar;63(3):615-22.
14. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation*. 1988 Oct;78(4):906-19.
15. Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain. *Eur J Emerg Med*. 2001 Dic;8(4):275-8.
16. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am. Heart J*. 2005 Jun;149(6):1043-9.
17. De Luca G, Navarese EP, Casseti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am. J. Cardiol*. 2011 Ene 15;107(2):198-203.
18. Hanefeld C, Sirtl C, Spiecker M, Bojara W, Grewe PH, Lawo T, et al. Prehospital therapy with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide in patients with suspected acute coronary syndromes: the Bochum feasibility study. *Chest*. 2004 Sep;126(3):935-41.

FIBRINOLISIS PRE-HOSPITAL

19. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22.
20. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;283(20):2686-92.
21. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, Gaillard M,

- Dubois-Rande JL, Boesch C, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol*. 1989 Jul 5;64(2):30A-3A; discussion 41A-2A.
22. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med*. 1993 Aug 5;329(6):383-9.
 23. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. GREAT Group. *BMJ*. 1992 Sep 5;305(6853):548-53.
 24. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA*. 1993 Sep 8;270(10):1211-6.
 25. Roth A, Barbash GI, Hod H, Miller HI, Rath S, Modan M, et al. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Apr;15(5):932-6.
 26. Schofer J, Buttner J, Geng G, Gutschmidt K, Herden HN, Mathey DG, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990 Dec 15;66(20):1429-33.
- CLASIFICACIÓN DEL RIESGO**
27. 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 Jun;31(7):1534-9.
 28. Cohen M, Antman EM, Murphy SA, Radley D. Mode and timing of treatment failure (recurrent ischemic events) after hospital admission for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J*. 2002 ene;143(1):63-9.
 29. 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 Jun 21;344(25):1879-87.
 30. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002;23(4):308-14.
 31. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J*. 2002;23(3):223-9.
 32. 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 ago 16;284(7):835-42.
 33. 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 Jun 6;101(22):2557-67.
 34. 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 Oct 27;163(19):2345-53.
 35. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33.
 36. de Araújo Gonçalves 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 May;26(9):865-72.
 37. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores — Do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *International Journal of Cardiology*. 2011 abr;148:70-5.
 38. Amador P, Santos JF, Gonçalves S, Seixo F, Soares L. Comparison of ischemic and bleeding risk scores in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011 Jun;13(2):68-75.
 39. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7947.
 40. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur. Heart J*. 2007 May;28(9):1072-8.
 41. Correia LCL, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010 May;94(5):613-9.
- ECOCARDIOGRAFIA BASAL VS ANGIOGRAFIA CORONARIA**
42. Feigenbaum H. Feigenbaum's echocardiography. 70 ed. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
 43. Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 90 ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
 44. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of imaging technologies in the diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2001 May;37(5):471-7.
 45. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the

emergency room. *Am. J. Cardiol.* 1990 Mar 15;65(11):687-91.

46. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1991 Sep;84(3 Suppl):185-92.
47. Kontos MC, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, Paulsen WH, Tatum JL, et al. Comparison between 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging in the emergency department in patients with possible myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1998 Oct;136(4 Pt 1):724-33.
48. Kontos MC, Kurdziel K, McQueen R, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, et al. Comparison of 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging for diagnosing myocardial infarction in emergency department patients. *Am. Heart J.* 2002 Abr;143(4):659-67.
49. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am. J. Cardiol.* 2004 Nov 15;94(10):1225-31.
50. Sasaki H, Charuzi Y, Beeder C, Sugiki Y, Lew AS. Utility of echocardiography for the early assessment of patients with nondiagnostic chest pain. *Am. Heart J.* 1986 Sep;112(3):494-7.

SPECT VS ANGIOGRAFIA CORONARIA

51. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N. Engl. J. Med.* 2000 abr 20;342(16):1163-70.
52. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am. Heart J.* 2007 sep;154(3):415-23.
53. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am. Heart J.* 2001 dic;142(6):934-44.
54. Candell-Riera J, Oller-Martínez G, Pereztol-Valdés O, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, García-Alonso C, et al. [Early myocardial perfusion gated-SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the emergency department]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 mar;57(3):225-33.
55. Conti A, Sammiceli L, Gallini C, Costanzo EN, Antonucci D, Barletta G. Assessment of patients with low-risk chest pain in the emergency department: Head-to-head comparison of exercise stress echocardiography and exercise myocardial SPECT. *Am. Heart J.* 2005 may;149(5):894-901.
56. Kawai Y, Morita K, Nozaki Y, Ohkusa T, Sakurai M, Tamaki N. Diagnostic value of 123I-betamethyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) single photon emission

computed tomography (SPECT) in patients with chest pain. Comparison with rest-stress 99mTc-tetrofosmin SPECT and coronary angiography. *Circ. J.* 2004 jun;68(6):547-52.

57. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol.* 2012 abr;19(2):233-43.
58. Wong RC, Sinha AK, Mahadevan M, Yeo TC. Diagnostic utility, safety, and cost-effectiveness of emergency department-initiated early scheduled technetium-99m single photon emission computed tomography imaging followed by expedited outpatient cardiac clinic visits in acute chest pain syndromes. *Emerg Radiol.* 2010 sep;17(5):375-80.

ASPIRINA

59. Berger JS, Stebbins A, Granger CB, Ohman EM, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy. *Circulation.* 2008;117(2):192-9.
60. Tickoo S, Roe MT, Peterson ED, Milford-Beland S, Ohman EM, Gibler WB, et al. Patterns of aspirin dosing in non-ST-elevation acute coronary syndromes in the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am J Cardiol.* 2007;99(11):1496-9.
61. O'Connor CM, Meese RB, McNulty S, Lucas KD, Carney RJ, LeBoeuf RM, et al. A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction. The DUCCS-II Investigators. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):791-7.
62. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.
63. 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(14):1682-7.

DÓSIS DE CARGA DE CLOPIDOGREL

64. 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(23):2908-13.
65. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d4588.
66. Jung JH, Min PK, Lee SH, Sung CW, Choi S, Cho JR, et al. Clopidogrel pretreatment before primary percutaneous coronary stenting in patients with acute ST-segment

- elevation myocardial infarction: comparison of high loading dose (600 mg) versus low loading dose (300 mg). *Coron Artery Dis.* 2009;20(2):150-4.
67. Mangiacapra F, Muller O, Ntalianis A, Trana C, Heyndrickx GR, Bartunek J, et al. Comparison of 600 versus 300-mg Clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1208-11.
 68. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzembichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(15):1438-46.
 69. Choi CU, Rha SW, Oh DJ, Poddar KL, Na JO, Kim JW, et al. Standard versus high loading doses of clopidogrel in Asian ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am Heart J.* 2011;161(2):373-82 e1-3.
 70. 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(5):931-8.
 71. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):401-3.
 72. Bonello L, Lemesle G, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Pinto Slottow TL, et al. Impact of a 600-mg loading dose of clopidogrel on 30-day outcome in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1318-22.
 73. Patti G, Barczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1592-9.
 74. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation.* 2007;116(25):2923-32.
 75. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57.
 76. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.
 77. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.
 78. Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A, Suriano P, Kozinski M, Castriota F, et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM.* 2011;104(7):561-9.
- DOSIS DE MANTENIMIENTO DE CLOPIDOGREL
79. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.
 80. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.
 81. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):401-3.
- ASA+CLOPIDOGREL VS ASA
82. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
 83. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-33.
 84. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
 85. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL,

Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.

86. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32.
87. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
88. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K, de Smet BJ, Tijssen JG, Hillege HL, et al. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2008;118(18):1828-36.

TERAPIA ANTIAGREGANTE DUAL EN URGENCIAS

89. Hall HM, Banerjee S, McGuire DK. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 245-253
90. Sangkuhla K, Kleina TE, Altmana RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 463-465.
91. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.
92. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294(10):1224-32.
93. Verheugt FW, Montalescot G, Sabatine MS, Soulat L, Lambert Y, Lapostolle F, et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(3):173-9.
94. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20.
95. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116(25):2923-32.
96. Hulot JS, Collet JP, Cayla G, Silvain J, Allanin F, Bellemain-

Appaix A, et al. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):422-8.

ASA+CLOPIDOGREL VS ASA+TICAGRELOR

97. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.
98. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1852-6.
99. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
100. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54.
101. FDA US Food and Drug Administration. FDA NEWS RELEASE. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm>. Julio 20, 2011. Revisada Agosto 2012.
102. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-84.
103. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.
104. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006-16.
105. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056-67.
106. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous

coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131-41.

ASA+CLOPIDOGREL VS ASA+PRASUGREL

107. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
108. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
109. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.

INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

110. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2890-907.
111. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2226-32.
112. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2033-8.
113. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44.
114. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-8.
115. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):256-60.
116. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714-9.
117. Chen M, Wei JF, Xu YN, Liu XJ, Huang DJ. A Meta-Analysis of Impact of Proton Pump Inhibitors on Antiplatelet Effect of

Clopidogrel. *Cardiovasc Ther*. 2011.

118. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [abstract 3999] *Circulation*. 2008;118:S_815.
119. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97.
120. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.

HNF VS HBPM

121. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S-707S.
122. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996;347(9001):561-8.
123. 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(7):447-52.
124. 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(15):1593-601.
125. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996;347(9001):561-8.
126. 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(21):1553-62.
127. Michalis L, Katsouras C, Papamichael N, Adamides K, Naka K, Goudevenos J, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *American heart journal*. 2003;146(2):304-10.
128. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006

- 2012/08/08;354(14):1477-88.
 129. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ. et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S-707S.
 130. 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(9219):1936-42.
 131. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD002132.
 132. 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.
 133. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28: 2077-86.
 134. 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.
 135. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Jr., Antman EM, Hoekstra J, et al. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1346-54.
 136. Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: Results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. *American heart journal*. 2009;158(2):177-84.
 137. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):62-9.
 138. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):415-27.
 139. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996;347(9001):561-8.
 140. Navarese E, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel P, Gibson C et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9:1902-1915
 141. De Lucca G, Marino P. Adjunctive benefits from low-molecular-weight heparins as compared to unfractionated heparin among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombolysis. A meta-analysis of the randomized trials. *Am Heart J* 2007;154:1085.e1-1085.e6.
- FONDAPARINUX VS ENOXAPARINA VS HNF
142. 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(21):2285-93.
 143. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147(5):304-10.
 144. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest P. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
 145. 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(12):2183-90.
 146. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30.
 147. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J*. 157. United States 2009. p. 845-52.
 148. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
 149. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J,

Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.

150. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*. 2005;111(11):1390-7.

TERAPIA ANTITROMBINICA – BIVALIRUDINA

151. Antman EM. Should bivalirudin replace heparin during percutaneous coronary interventions? *JAMA* 2003; 289:903-5.
152. 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(21):2203-16.
153. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369(9565):907-19.
154. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007;298(21):2497-506.
155. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV, Jr., Feit F, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1734-41.
156. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1149-59.

BETABLOQUEADORES

157. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1(8232):1225-8.
158. 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(2):18A-25A.
159. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-71.
160. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R,

Pollack CV, Jr., et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120(8):685-92.

161. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.
162. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-thagafi M, et al. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *CJEM*. 2008;10(3):215-23.
163. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med*. 2010;17(1):1-10.
164. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32.
165. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304(14):801-7.
166. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247(12):1707-14.
167. Reduction of infarct size by the early use of intravenous timolol in acute myocardial infarction. International Collaborative Study Group. *Am J Cardiol*. 1984;54(11):14E-5E.
168. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6(3):199-226.
169. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-71.
170. The Lopressor Intervention Trial: multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. Lopressor Intervention Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1987;8(10):1056-64.
171. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83(2):422-37.
172. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
173. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47.

174. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR((R)). *Am Heart J*. 2011;161(5):864-70.

INHIBIDORES Y ARA II

175. Senior JM. Trasplante celular en falla cardiaca. EN. Síndrome de falla cardiaca y trasplante. Senior JM ed. Distribuna Bogotá 2011.
176. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
177. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343(8906):1115-22.
178. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(11):834-8.
179. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
180. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6.
181. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
182. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343(8906):1115-22.
183. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332(2):80-5.
184. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821-8.
185. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(11):834-8.
186. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327(10):678-84.
187. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97(22):2202-12.
188. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;332(2):80-5.
189. Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am Heart J*. 1998;136(2):213-25.
190. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9339):1037-43.
191. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1801-7.
192. Dickstein K, Kjeksus J, Group OSCOTOS. 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(9335):752-60.
193. 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(20):1893-906.
194. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. 2004;141(9):693-704.
 195. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(18):1930-6.
 196. 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(20):1893-906.
 197. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
- INHIBIDORES DE GLIOPROTEINA IIb/IIIa**
198. Kleiman NS. Pharmacology of the intravenous platelet receptor glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Coron Artery Dis* 1998;9:603-16.
 199. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha(v)beta3 integrins. *Circulation* 1998;98:1085-91.
 200. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997;80:11B-20B.
 201. 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(6):995-1002.
 202. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994;330(14):956-61.
 203. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(24):1689-96.
 204. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*. 352. England 1998. p. 87-92.
 205. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(3):316-21.
 206. Simoons ML, Investigators GI-A. 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(9272):1915-24.
 207. 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(25):1888-94.
 208. Kabbani SS, Aggarwal A, Terrien EF, DiBattiste PM, Sobel BE, Schneider DJ. Suboptimal early inhibition of platelets by treatment with tirofiban and implications for coronary interventions. *Am J Cardiol* 2002;89:647-50.
 209. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilinto Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
 210. 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(5):1445-53.
 211. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2000;356(9247):2037-44.
 212. 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(18):1441-8.
 213. Simoons ML, Investigators GI-A. 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(9272):1915-24.
 214. 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(9302):189-98.
 215. 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.
 216. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.

217. Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V, Kong DF, Giugliano RP, White HD, et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein iib/iiia inhibitors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(4):448-58.
 218. Sciahbasi A, Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Valgimigli M, Rasoul S, van't Hof A, et al. Routine upstream versus selective downstream administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):243-8.
 219. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *The Cochrane Library* 2010, Issue 9
 220. De Luca G, Navarese EP, Casseti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):198-203
 221. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Intracoronary Versus Intravenous Administration of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 108. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 1244-51.
 222. 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(25):1888-94.
 223. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31(1):35-49
 224. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):678-85.
 225. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759-65.
 226. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):537-46.
 227. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2705-13.
 228. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2205-17.
- EPLERERONA
229. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1748-54.
 230. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003 Dec;146(6):E20.
 231. 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 Apr 3;348(14):1309-21.
 232. 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;341:709e17.
 233. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11e21.
- ESTATINAS DESDE SALA DE URGENCIAS
234. Wood D, De Backer G, Faergemann O, Graham I, Mancia G, Mancia G on behalf of the Task Force Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint task Force of European and Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
 235. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999;99(25):3227-33.
 236. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279(20):1643-50.
 237. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE,

- Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001; 357 (9662): 1063-8.
238. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):611-6.
 239. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;287(23):3087-95.
 240. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):857-66.
 241. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive C. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-6.
 242. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
 243. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol*. 2000;86(12):1293-8.
 244. 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(13):1711-8.
 245. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3215-22.
 246. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(17):2046-56.
 247. 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(17):1814-21.
 248. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD006870.
 249. 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(11):1307-16.
- CALCIOANTAGONISTAS
250. 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(3):717-22.
 251. 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-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986;57(11):899-906.
 252. 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(2):18A-25A.
 253. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs*. 1991;42 Suppl 2:43-53.
 254. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol*. 1991;68(5):429-33.
 255. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299(6709):1187-92.
 256. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998;21(9):633-41.
 257. Hansen JF, Tingsted L, Rasmussen V, Madsen JK, Jespersen CM. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1996;77(16):16D-21D.
 258. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemgaard K, Pedersen-Bjergaard O, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):738-4.
- INVASIVA TEMPRANA VS INVASIVA SELECTIVA
259. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
 260. 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(7):1319-25.
 261. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon

CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71-80.

262. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435-45.
263. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98(3):207-13.
264. Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD004815.

INVASIVA TEMPRANA EN RIESGO INTERM Y ALTO

265. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435-45.
266. 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(7):835-42.
267. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
268. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
269. 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(5):764-75.
270. 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(25):1879-87.

ICP TEMPRANA VS TM CON MARCADORES

271. Brotons C, Permanyer-Miralda G, Calvo F, Campreciós M,

Santos MT, Cascant P, et al. Validation of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Classification for Managing Unstable Angina. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999;52(10):959-65.

272. Mathew V, Farkouh M, Grill DE, Urban LH, Cusma JT, Reeder GS, et al. Clinical risk stratification correlates with the angiographic extent of coronary artery disease in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(8):2053-8.
273. Yildiz A, Pehlivanoglu S, Gurmen T, Coskun U, Kilickesmez KO, Baskurt M, et al. Correlation between the AHCPR (Agency For Health Care Policy and Research) risk stratification and angiographic morphology in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(2):105-13.
274. Ferreiros ER, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, di Toro D, et al. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J*. 2002;23(13):1021-9.
275. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98(3):207-13.
276. Solomon DH, Stone PH, Glynn RJ, Ganz DA, Gibson CM, Tracy R, et al. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):969-76.
277. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002;105(15):1760-3.
278. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71-80.
279. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1264-72.
280. Jiang CY, Li N, Wang JA. Use of B-type natriuretic peptide in evaluation of early percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(8):1130-4.
281. Ahmed W, Zafar S, Alam AY, Ahktar N, Shah MA, Alpert MA. Plasma levels of B-type natriuretic Peptide in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction:

- prognostic significance and therapeutic implications. *Angiology*. 2007;58(3):269-74.
282. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1909-16.
 283. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53(10):1800-7.
 284. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storror AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e356-75.
 285. 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(16):1139-47.
 286. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
 287. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107-13.
- INVASIVA TEMPRANA VS DIFERIDA**
288. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302(9):947-54.
 289. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
 290. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95(10):807-12.
 291. 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(12):1593-9.
292. Van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24(15):1401-5.
 293. Kastritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(1):32-40.
 294. Zhang S, Ge J, Yao K, Qian J. Meta-analysis of early versus deferred revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1207-13.
 295. Navarese EP, De Servi S, Gibson CM, Buffon A, Castriota F, Kubica J, et al. Early vs. delayed invasive strategy in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: a meta-analysis of randomized studies. *QJM*. 2011;104(3):193-200.
 296. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
 297. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1416-24.
 298. 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(5):764-75.
- INVASIVA URGENTE VS MM**
299. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(23):2999-3054.
 300. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, Tseng CH, Stauffer JC, Lejemtel TH, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: A pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011; 13(1):14-20.
 301. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285(2):190-2.
 302. Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, Buller CE, Pfisterer

ME, Sleeper LA, et al. Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J*. 2006; 27(6):664-70.

INTERVENCIÓN CON PRUEBA DE ESTRES

303. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):e215-367.
304. 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(2):131-42.
305. Safstrom K, Swahn E. Early symptom-limited exercise test for risk stratification in post menopausal women with unstable coronary artery disease. FRISC study group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Eur Heart J*. 2000;21(3):230-8.
306. Goyal A, Samaha FF, Boden WE, Wade MJ, Kimmel SE. Stress test criteria used in the conservative arm of the FRISC-II trial underdetects surgical coronary artery disease when applied to patients in the VANQWISH trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1601-7.
307. Schaer BA, Jenni D, Rickenbacher P, Graedel C, Crevoisier J-L, Iselin H-U, et al. Long-term Performance of a Simple Algorithm for Early Discharge After Ruling Out Acute Coronary Syndrome* A Prospective Multicenter Trial. *Chest*. 2012;127(4):1364-70.

ESTATINAS PREVIO ESTRATEGIA INVASIVA TEMP

308. 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(11):1307-16.
309. Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(2):135-41.
310. Hultén 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(17):1814-21.
311. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized

trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1099-109.

312. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):558-65.
313. Jia XW, Fu XH, Zhang J, Gu XS, Fan WZ, Wu WL, et al. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(6):659-64.
314. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1272-8.
315. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;137(3):246-51.

ICCP VS FIBRINOLISIS

316. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20
317. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(24):3101-9.
318. Nallamothu B, Bates E. Percutaneous Coronary Intervention Versus Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction: Is Timing (Almost) Everything?. *Am J Cardiol* 2003; 92:824-826.
319. Asseburg C, Vergel YB, Palmer S, Fenwick E, de Belder M, Abrams KR, et al. Assessing the effectiveness of primary angioplasty compared with thrombolysis and its relationship to time delay: a Bayesian evidence synthesis. *Heart*. 2007;93(10):1244-50.

REPERFUSIÓN FIBRINOLÍTICA PRIMERAS 12H

320. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(16):1632-46.
321. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1(8478):397-402.
322. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial

- infarction. *Lancet*. 1993;342(8874):759-66.
323. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
 324. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. The I.S.A.M. Study Group. *N Engl J Med*. 1986;314(23):1465-71.
 325. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. *Lancet*. 1988;1(8585):545-9.
 326. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
 327. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet*. 1988;2(8610):525-30.
 328. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. Urochinas per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. *Am J Cardiol*. 1991;68(6):585-92.
 329. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339(8796):753-70.
 330. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993;342(8874):767-72.
- FIBRINO-ESPECÍFICOS**
331. McNicol G. The fibrinolytic system. *Postgrad Med J* 1973;49S:10S-7S.
 332. Fletcher A, Sherry S, Alkjaersig N. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man: II. Clinical observations in patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 1959;38:11-9.
 333. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986;1(8478):397-402
 334. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
 335. Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Califf RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1994;74(12):1220-8.
 336. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.
- ICP POSTERIOR A FIBRINOLISIS EXITOSA**
337. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
 338. Bogaty P, Filion KB, Brophy JM. Routine invasive management after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11:34.
- ICP DE RESCATE**
339. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-68.
 340. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):422-30.
 341. Testa L, van Gaal WJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Bhindi R, et al. Repeat thrombolysis or conservative therapy vs. rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis: systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2008;101(5):387-95.
- ICP FACILITADA**
342. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367(9523):1656.
 343. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2205-17.
- ICP DESPUÉS DE 21H**
344. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):956-64.

345. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2865-72.
346. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2395-407.
347. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation*. 2006;114(23):2449-57.

TERAPIA FARMACO-INVASIVA

348. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2003;108(15):1809-14.
349. Wang TY, Peterson ED, Ou FS, Nallamothu BK, Rumsfeld JS, Roe MT. Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data registry. *Am Heart J*. 2011;161(1):76-83.e1.
350. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2156-69.
351. Desch S, Eitel I, Rahimi K, de Waha S, Schuler G, Thiele H. Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction--a meta-analysis of immediate or early routine versus deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart*. 2010;96(21):1695-702.
352. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
353. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):634-41.
354. Böhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):102-10.
355. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan

M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18.

356. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53.

STENT MEDICADO VS STENT CONVENCIONAL

357. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson Rumona C, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (5). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004587/frame.html>.
358. Suh HS, Song HJ, Choi JE, Jang EJ, Son HJ, Lee SM, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):11-22.
359. Cortese B, Bertolotti A, De Matteis S, Danzi GB, Kastrati A. Drug-eluting stents perform better than bare metal stents in small coronary vessels: A meta-analysis of randomised and observational clinical studies with mid-term follow up. *Int J Cardiol*. 2011.
360. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2310-9.
361. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 172. United States 2012. p. 611-21; discussion 21-2.

ENFERMEDAD DE TRES VASOS

362. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
363. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
364. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1016-26.
365. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien

- SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1467-76.
366. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1426-32.
367. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*. 2007;334(7594):617.
368. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(5):483-91.
369. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1067-75.
370. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1540-4.
371. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
372. Edelman JJ, Yan TD, Padang R, Bannon PG, Valletly MP. Off-pump coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1384-90.
373. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):227-33.
374. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
- JAMA. 1993;270(13):1589-95.
377. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.
378. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Büller HR, Kamphuisen PW. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *Neth J Med*. 2009;67(9):284-94.
379. Okrainec K, Platt R, Pilote L, Eisenberg MJ. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):177-84.
- IECAS
380. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9215):1575-81.
381. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1529-38.
382. Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, Hosoda S, Kishida H, Kato K, et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J*. 2004;148(2):e8.
383. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1576-83.
384. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1576-83.
385. 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(7):787-96.
386. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007;12(3):192-204.
- BETABLOQUEADORES
375. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-71.
376. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials.

387. Borghi C, Ambrosioni E, Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study G. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J.* 2007;153(3):445 e7-14.
 388. Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction I. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):659-66.
 389. 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(3):145-53.
 390. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2001;87(9):1058-63.
 391. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):438-43.
 392. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation.* 2000;102(15):1748-54.
 393. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. 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(9386):782-8.
 394. 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(20):2058-68.
 395. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217-25.
 396. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003;146(6):E20.
 397. Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCotOS. 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(9335):752-60.
 398. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber 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(20):1893-906.
 399. Tu H, HB C. The efficacy and safety of spironolactone in the treatment of chronic heart failure after acute myocardial infarction. *Hebei Med.* 2003;9:908-10.
 400. Ruta J, Ptasiński P, Maciejewski M, Chiziński K, Goch JH. [Effect of spironolactone on mortality in patients with severe left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction]. *Przegl Lek.* 2006;63(12):1249-51.
 401. 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(14):1309-21.
 402. 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(10):709-17.
- #### ESTATINAS
403. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
 404. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-9.
 405. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
 406. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
 407. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-9.
 408. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and

ARA II

- a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349-57.
409. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J.* 2000;1(12):810-20.
 410. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-30.
 411. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288(23):2998-3007.
 412. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9542):1155-63.
 413. 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(9364):1149-58.
 414. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96.
 415. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipidlowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-79.
 416. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48.
 417. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478-85
 418. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336(3):153-62.
 419. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279(20):1615-22.
 420. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
 421. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231-9.
 422. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407.
 423. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(24):3215-22.
 424. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2024-31.
 425. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011;104(2):109-24.
 426. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD006870.
 427. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011;124(22):2458-73.
- ESTATINAS ACIDO NICOTINICO
428. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345(22):1583-92.
 429. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(24):2255-67.
 430. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-

density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-8.

431. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation.* 2000;102(1):21-7.
432. *ost Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction.* London: National Collaborating Centre for Primary Care; 2007 May.
433. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011;124(22):2458-73.

ANTI-AGREGACIÓN DUAL CON STENT MEDICADO

434. Kandzari DE, Barker CS, Leon MB, Mauri L, Wijns W, Fajadet J, et al. Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 oct;4(10):1119-28.
435. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice M-C, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med.* 2007 mar 8;356(10):998-1008.
436. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006 dic 19;48(12):2584-91.
437. 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 ene 10;297(2):159-68.
438. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 nov 20;288(19):2411-20.
439. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001 ago 18;358(9281):527-33.
440. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006 jun 20;113(24):2803-9.
441. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli

C, Colangelo S, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA.* 2008 abr 16;299(15):1788-99.

442. De Luca G, Cassetti E, Marino P. Impact of duration of clopidogrel prescription on outcome of DES as compared to BMS in primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009 may;27(4):365-78.
443. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, Kang S-J, Lee S-W, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.* 2010 abr 15;362(15):1374-82.
444. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation.* 2012 abr 24;125(16):2015-26.
445. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011 jun 14;123(23):2736-47.
446. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am. Heart J.* 2010 dic;160(6):1035-1041, 1041.e1.

CONTROL FACTORES DE RIESGO

447. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(8):489-97.
448. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ.* 1991;303(6799):385-9.
449. Kelly T., Bazzano L., Fonseca V., Reynolds K, He J. Systematic review glucose control and cardiovascular disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:394-403
450. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011;124(22):2458-73.
451. Diagnosis and treatment of chest pain and acute coronary syndrome (ACS). Institute for clinical systems improvement (ICSI). Seventh edition. 2011. Acute coronary syndromes.

A national clinical guideline. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2007.

452. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86-97.

PROGRAMA NUTRICIONAL

453. Spahn JM, Reeves RS, Keim KS, Laquatra I, Kellogg M, Jortberg B, et al. State of the evidence regarding behavior change theories and strategies in nutrition counseling to facilitate health and food behavior change. *J Am Diet Assoc*. 110. United States: 2010 American Dietetic Association. Elsevier; 2010. p. 879-91.
454. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease – evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). 2006;19(6):401-19.
455. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011;124(9):841-51 e2.
456. Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Bibus DM, et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1523-30.
457. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121(6):750-8.

PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR

458. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225
459. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694 –1740.
460. Bigi R, Desideri A, Rambaldi R, Cortigiani L, Sponzilli C, Fiorentini C. Angiographic and prognostic correlates of cardiac output by cardiopulmonary exercise testing in patients with anterior myocardial infarction. *Chest*. 2001;120(3):825-33.

MONITOREO ELECTROCARDIOGRÁFICO

461. Haskell w. Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients. *Circulation* 1978, 57: 920-92.
462. Van camp SP, Peterson RA Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *Journal of the American Medical Association*, 1986, 256 (9): 1160-1163

463. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S; Functional Evaluation and Cardiac Rehabilitation Working Group of the French Society of Cardiology. Source Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med*. 2006;166:2329-2.

PROGRAMA DE REHABILITACIÓN

464. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation [Internet]*. 2005; 111(3):[369-76 pp.].
465. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, Ades PA, Berra K, Blumenthal JA, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1995(17):1-23.
466. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Can J Cardiol*. 2004;20(10):977-1025.
467. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1366-74.
468. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
469. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation*.

- 2000;102(9):1069-73.
470. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-92.
471. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):659-72.
472. Brugemann J, Poels BJ, Oosterwijk MH, van der Schans CP, Postema K, van Veldhuisen DJ. A randomised controlled trial of cardiac rehabilitation after revascularisation. *Int J Cardiol.* 2007;119(1):59-64.
473. Lisspers J, Sundin O, Ohman A, Hofman-Bang C, Ryden L, Nygren A. Long-term effects of lifestyle behavior change in coronary artery disease: effects on recurrent coronary events after percutaneous coronary intervention. *Health Psychol.* 2005;24(1):41-8.
474. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2194-204.

Evaluaciones Económicas

Evaluación económica de prasugrel y ticagrelor, comparados con clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con SCA en Colombia

- Resumen
- Pregunta económica
- Objetivos
- Revisión de la evidencia económica
- Metodología del estudio económico
 - Resultados
 - Discusión
- Conclusiones

Revisión de literatura de estudios económicos para stent medicados, anticoagulantes y medicamentos fibrínoespecíficos para el tratamiento de pacientes con SCA

- Metodología
- Resultados: stent medicado
- Resultados: anticoagulantes
- Resultados: medicamentos fibrínoespecíficos
- Bibliografía

Evaluación económica de prasugrel y ticagrelor, comparados con clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo en Colombia

1. Resumen

Objetivo: determinar, desde la perspectiva del SGSSS, la relación de costo-efectividad del uso de prasugrel o ticagrelor, comparados con clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo.

Metodología: análisis de costo-utilidad basado en las tarifas de prestación de servicios del Manual Tarifario del ISS 2001.

- Perspectiva: Sistema General de Seguridad Social en Salud (pagador) a precios de 2010.
- Desenlace: años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- Intervenciones: tratamiento durante un año con ticagrelor o con prasugrel comparado con clopidogrel.
- Población: pacientes mayores de 18 años con síndrome coronario agudo para el modelo de ticagrelor. Pacientes mayores de 18 años con síndrome coronario agudo sometidos a ICP para el modelo de prasugrel.
- Horizonte temporal y tasa de descuento: en el caso base se empleó un horizonte temporal de 10 años y una tasa de descuento del 3% para costos y beneficios.
- Fuentes de información: la efectividad de prasugrel y ticagrelor se extrajo de los ensayos clínicos PLATO y TRITON-TIMI 38. Datos específicos para Colombia se tomaron de las estadísticas vitales del DANE y de los pacientes colombianos incluidos en el registro ACCESS. Para identificar y medir el uso de recursos asociado a cada intervención y posibles desenlaces, se construyó un caso típico a partir de la revisión de guías y protocolos, el cual fue validado por los expertos temáticos. Para valorar los recursos consumidos se empleó el Manual Tarifario del ISS y datos del SIMED.
- Características del modelo: para simular los desenlaces en el largo plazo se construyó un modelo de Markov con ciclos anuales. Los pacientes reciben el tratamiento después del primer evento coronario agudo, y a lo largo del tiempo pueden permanecer sin experimentar nuevos eventos cardiovasculares, sufrir un accidente cerebro vascular o un nuevo infarto o morir por cualquier causa o por causas cardiovasculares.
- Análisis de sensibilidad: análisis de sensibilidad probabilístico, en el cual los costos se representaron mediante una función de distribución triangular y las probabilidades de transición mediante una distribución beta.

Resultados: en el caso base, el costo por AVAC ganado con ticagrelor es de \$28.411.503 y de \$79.987.695 para prasugrel, en ambos casos comparados contra clopidogrel. Los resultados son sensibles a cambios en el horizonte temporal y al costo unitario del clopidogrel. Para un umbral de disposición a pagar equivalente a 3 veces el PIB per cápita en Colombia, la probabilidad de que el ticagrelor sea una estrategia costo-efectiva es cercana al 75%, mientras para prasugrel es del 7% aproximadamente.

Conclusiones: el uso de ticagrelor para el tratamiento de pacientes con SCA es una estrategia costo-efectiva para el SGSSS. Las conclusiones sobre prasugrel dependen fundamentalmente del costo del clopidogrel que el decisor considere relevante para realizar la comparación.

2. Pregunta económica

El GDG, a partir de las preguntas y recomendaciones presentadas en el Capítulo 4 de esta Guía, definió la importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. Para ello se tuvieron en cuenta los criterios señalados en el paso 17 de la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral, tales como la existencia de estudios previos para el país, las diferencias esperadas entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud.

La priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez finalizó la búsqueda de evidencia, se evaluó el ejercicio inicial de priorización de preguntas económicas con el fin de establecer las recomendaciones con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica (**ver Anexo 10. Apéndice 1**). El GDG, en consenso con el ente gestor, evaluó las recomendaciones de las preguntas que fueron clasificadas de alta prioridad para evaluación económica y eligió para evaluación económica de novo la comparación entre prasugrel o ticagrelor, versus clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con SCA.

El GDG seleccionó esta comparación teniendo en cuenta que el SCA continúa siendo una de las emergencias médicas más frecuentes en países en vía de desarrollo, y dentro de las enfermedades cardiovasculares es la manifestación más prevalente. En Colombia, la expectativa de vida se espera que cambie de 67,8 años en 1985-1990 a 73,9 años en 2010-2015, es decir, durante este periodo la población mayor de 45 años se triplicará, lo que hará que la incidencia y la prevalencia de la enfermedad cardíaca aterosclerótica aumente, con el consecuente incremento en el costo de atención en salud. La alta morbilidad y mortalidad de esta entidad plantean un reto importante debido al impacto que producen en el estado de salud, en la calidad de vida, en los aspectos sociales, laborales y económicos.

Se han realizado múltiples estudios económicos (ver sección 1.4) para determinar cuál es la terapia de antiagregación más costo efectiva en pacientes con SCA, en los cuales se ha encontrado que los individuos que reciben el tratamiento estándar con aspirina después de un evento coronario agudo permanecen con alto riesgo de sufrir eventos coronarios en el corto y largo plazo. La adición de clopidogrel al tratamiento estándar con aspirina ha demostrado ganancias en la expectativa y calidad de vida de los pacientes, y nuevos medicamentos para emplear en la terapia dual, como el prasugrel o ticagrelor (1,2), han demostrado una mayor efectividad con respecto al tratamiento con aspirina más clopidogrel, pero a su vez mayores costos.

Teniendo en cuenta lo anterior, este análisis económico pretende responder a la siguiente pregunta: desde la perspectiva del SGSSS, **¿es costo-efectivo el uso de ASA + prasugrel o ASA + ticagrelor, comparados con ASA + clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con SCA en Colombia?** (en adelante, cuando se mencionen los medicamentos clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, se deben entender como parte de la terapia de antiagregación dual). A partir de esta pregunta, el grupo de evaluaciones económicas definió

los aspectos principales que la componen siguiendo el formato PECOT-R sugerido en la guía metodológica.

Tabla 10.

Tabla 10. Pregunta económica en formato PECOT-R

Pacientes	Exposición	Comparación	Desenlaces	Tiempo	Recursos
Pacientes con SCA	ASA + Tica- grelor	ASA + Clopido- grel	Re-infarto, ACV, mortalidad, cali- dad de vida	1 a 20 años	Atención hospitalaria de los eventos cardio- vasculares (estancia, procedimientos, insumos), costo del tratamiento anual con los medicamentos
Pacientes con SCA sometidos a ICP	ASA + Prasug- rel	ASA + Clopido- grel	Re-infarto, ACV, mortalidad, sangrado mayor, calidad de vida	1 a 20 años	Atención hospitalaria de los eventos cardio- vasculares (estancia, procedimientos, insumos), costo del tratamiento anual con los medicamentos, costo del sangrado

3. Objetivos

General

Determinar, desde la perspectiva del SGSSS, la relación de costo-efectividad del uso de prasugrel o ticagrelor, comparados con clopidogrel, para el tratamiento de pacientes con SCA.

Específicos

- Identificar el consumo de recursos asociados a cada una de las alternativas evaluadas.
- Medir y valorar los recursos consumidos por cada una de las estrategias.
- Construir un modelo de decisiones que permita sintetizar la evidencia clínica y económica para determinar cuál y en qué escenarios una estrategia puede resultar costo-efectiva para el país.
- Estimar el impacto de cambios en los costos y efectividad de las estrategias sobre los resultados del modelo.

4. Revisión de la evidencia económica

El objetivo de la revisión de la literatura económica es conocer el estado del arte de estudios económicos sobre prasugrel o ticagrelor para el tratamiento de pacientes con SCA. Esta información proporciona antecedentes para la elaboración de los modelos económicos y un marco de comparación de los resultados, sin embargo, no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios relativos y tecnologías implican que los

resultados de evaluaciones económica realizadas en otros contextos pueden no aplicar en nuestro medio (3).

Bases de datos consultadas

Se consultaron bases de datos especializadas en evaluaciones económicas y bases de datos internacionales y colombianas de las áreas de la salud y economía:

Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database: administradas por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York. El CRD realiza búsquedas sistemáticas de evaluaciones económicas y reportes de evaluación de tecnologías en bases de datos como MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE, PSYCINFO y CINAHL, entre otras. Además, contiene resúmenes estructurados de evaluaciones económicas y reportes de evaluación de tecnologías de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo.

MEDLINE (vía OVID): se realizó una búsqueda restringida al último año y siguiendo el mismo protocolo empleado por el CRD, para recuperar publicaciones recientes no incluidas en las bases de datos anteriores.

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud de la Organización Panamericana de la Salud: sólo se incluyeron los resultados correspondientes a la bases de datos LILACS y a evaluaciones de tecnologías en salud de agencias iberoamericanas, con el fin de recuperar posibles estudios latinoamericanos que no aparecieran en las bases de datos revisadas por el CRD.

Istor: en esta base de datos la búsqueda sólo se realizó en las revistas de economía.

Adicionalmente, se consultaron los resultados de una revisión sistemática que el Grupo de Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia adelantó en 2011 para identificar las publicaciones colombianas en evaluación económica en salud. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos anteriores, en el Pubindex de Colciencias, en bases de datos de borradores de trabajo en economía (*Research Papers in Economics y Dotec-Colombia*) y se complementó con una revisión manual de hojas de vida (CVLac) de los autores identificados en la búsqueda electrónica.

Finalmente, se revisaron las referencias de todos los artículos identificados en la búsqueda electrónica y las GPC identificadas por el GDG en el proceso de elaboración de recomendaciones.

Estrategia de búsqueda.

La búsqueda empleó los términos del MeSH y conceptos clínicos (en español e inglés) relacionados con la condición clínica y las intervenciones tales como infarto del miocardio, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, síndrome coronario agudo, antiagregantes plaquetarios, entre otros, los cuales se combinaron con términos económicos mediante el operador AND (solo en las bases de datos no especializadas en evaluaciones económicas). Detalles del protocolo de búsqueda en cada una de las bases consultadas se presenta en el **Anexo 10. Apéndice 2**.

Criterios de selección y evaluación de la calidad metodológica

Los criterios de selección fueron aplicados de forma independiente por dos investigadores a todos los títulos y resúmenes de los artículos identificados, con el fin de eliminar los que eran claramente irrelevantes. Posteriormente, los mismos criterios se aplicaron a los artículos en texto completo para determinar cuáles se incluían en la síntesis de evidencia. Las diferencias con respecto a qué artículos incluir fueron resueltas por consenso.

Tipos de estudios: evaluaciones económicas completas (costo efectividad, costo utilidad, costo beneficio), estudios de minimización de costos, estudios de costo-consecuencia, reportes de evaluación de tecnologías o guías de práctica clínica que incluyeran evaluaciones económicas de sus recomendaciones.

Tipo de participantes: adultos (mayores de 18 años).

Tipo de intervenciones: prasugrel o ticagrelor comparados contra clopidogrel.

Tipo de desenlaces: relación de costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio.

Se excluyeron editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, artículos de carga de la enfermedad, y estudios que no reportaran costos o uso de recursos. Los resultados de la búsqueda y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se presentan siguiendo las recomendaciones del grupo PRISMA (5).

La calidad metodológica de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se evaluó mediante los criterios propuestos por el Critical Appraisal Skills Programme en Español (Herramienta 19 de la Guía metodológica). Los resultados de cada uno de los artículos se sintetizaron en tablas de evidencia que incluían información sobre la población, intervenciones, contexto, fuente de información sobre costos y desenlaces, perspectiva, horizonte analítico, tipo de análisis de sensibilidad, resultados, y conclusiones de los autores.

Resumen y discusión de la evidencia económica

En total se identificaron 225 referencias no duplicadas potencialmente relevantes. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se evaluaron los resultados de 67 artículos en texto completo, de los cuales 23 se incluyeron como evidencia relevante. Detalles de la búsqueda, razones de exclusión de artículos, tablas de evidencia y evaluación de la calidad metodológica se presentan en el **Anexo 10. Apéndice 3**.

En general, la calidad metodológica de los estudios puede calificarse como buena. La poca información suministrada por la mayoría de los estudios no permite evaluar con certeza el ítem referido a la inclusión, medición y valoración de costos relevantes. La gran fortaleza de los trabajos radica en que la inclusión, medición y valoración de los resultados finales para responder a la pregunta del estudio es adecuada (años de vida ajustados por calidad). La mayoría de los estudios realizan análisis de corto y largo plazo mediante procesos de Markov. Solo dos trabajos no reportan ningún tipo de análisis de sensibilidad y ninguno fue realizado en Colombia.

En cuanto a los principales hallazgos, la mayoría evalúa el uso de clopidogrel con ASA vs. el uso de ASA sola. Todos los trabajos que realizan dicha comparación encuentran que la terapia dual con clopidogrel es una estrategia costo efectiva, lo cual respalda la selección de la alternativa clopidogrel + ASA como estrategia de comparación en el presente estudio económico.

La evaluación de prasugrel solo se aborda en dos de los trabajos identificados. En el más reciente, realizado para Estados Unidos, se encuentra que en pacientes con SCA que se someten a ICP, prasugrel es una estrategia altamente costo efectiva y en muchos escenarios es menos costosa que el clopidogrel. En el otro trabajo, correspondiente al año 2009 para el Reino Unido, se encontró que prasugrel genera un costo adicional de £3.220 por AVAC ganado, en comparación con clopidogrel. Este estudio reporta que el prasugrel tiene una probabilidad de ser costo-efectivo entre el 75% y el 80%, mientras para el subgrupo de pacientes con diabetes dicha probabilidad llega a ser de casi el 100% para una disposición a pagar superior a las £20.000 por AVAC ganado.

Finalmente, solo un trabajo realizado en 2011 para el Reino Unido compara ticagrelor y clopidogrel. Este trabajo encuentra que ticagrelor resulta ser costo-efectivo, tanto para el grupo base como para los subgrupos estudiados. Adicional a lo anterior, los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico arrojan que a partir de disposiciones a pagar de £5.000, la probabilidad de que ticagrelor sea costo efectivo es de más del 76,6%.

En conclusión, los resultados de los estudios identificados en esta revisión indican que la terapia de antiagregación dual con clopidogrel ha demostrado ser altamente costo efectiva en diferentes países. La evidencia con respecto a prasugrel y ticagrelor es más limitada, pero en ambos casos los estudios identificados sugieren que estos medicamentos serían alternativas costo-efectivos para el tratamiento de pacientes con SCA. Ninguno de los estudios identificados en la revisión de la literatura son directamente aplicables al caso colombiano y por lo tanto se justifica realizar una evaluación económica de novo.

5. Metodología del estudio económico

Tipo de evaluación económica

Análisis de costo-utilidad basado en un árbol de decisiones y en un modelo de Markov que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud, usando las tarifas de prestación de servicios del Manual Tarifario del ISS 2001. Se selecciona un análisis de costo utilidad pues el desenlace empleado en este tipo de estudios (años de vida ajustados por calidad) permite comparar intervenciones que tienen múltiples desenlaces y para las cuales no es posible definir una medida única para adelantar un estudio de costo efectividad.

Población objeto de estudio

Pacientes mayores de 18 años con SCA, con y sin elevación del segmento ST. El análisis para prasugrel solo contempla los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP), pues esta es la población en la cual se realizó el único estudio que aporta evidencia sobre la efectividad del medicamento (5).

Comparadores

Se asume que todos los pacientes reciben aspirina según las recomendaciones del médico tratante. Las opciones consideradas son:

- Clopidogrel: esta es la estrategia que corresponde a la práctica actual en el SGSSS. Carga inicial de 300 mg; 75 mg diarios durante 1 año.
- Prasugrel: carga inicial de 60 mg; 10 mg diarios durante 1 año.
- Ticagrelor: carga inicial de 180 mg; 90 mg dos veces al día durante 1 año.

Perspectiva

Se adoptó la perspectiva del SGSSS (pagador), en la cual se tuvieron en cuenta los costos médicos directos asociados a las intervenciones y desenlaces.

Horizonte de tiempo

Se evaluaron los desenlaces a un año empleando la información reportada en los estudios PLATO y TRITON TIMI 38. Para evaluar el impacto de las estrategias en el largo plazo se calcularon los resultados con un horizonte de 5, 10 y 20 años. El caso base corresponde a un horizonte de 10 años.

Modelos de decisiones

Para responder la pregunta económica, se planteó un modelo de decisiones para cada uno de los medicamentos a comparar (prasugrel y ticagrelor), que incluye un árbol de decisiones para simular los desenlaces a un año y un modelo de Markov para simular el impacto en el largo plazo. Esta estructura es la más frecuente en los estudios económicos identificados en la revisión de la literatura y por lo tanto se considera adecuada para responder el problema de decisión que enfrenta el gobierno colombiano.

El GDG, teniendo en cuenta las características de la población incluida en los ensayos clínicos que sirven de base para la estimación de las probabilidades de transición (5,6), así como las diferencias en las dosis previas de clopidogrel, en los tiempos de administración de los medicamentos, y en la definición de los desenlaces (en particular en la definición de IM), considera que no es adecuado realizar una comparación indirecta entre prasugrel y ticagrelor. Por lo tanto se presentan los resultados para cada medicamento con respecto al clopidogrel.

En el árbol de decisiones (**ver Figuras 3 y 5**), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos de manera probabilística. Por último, los triángulos indican el final de los eventos y que tienen asociados unos costos y desenlaces respectivos. Este modelo permite combinar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones y los costos de cada una de las alternativas que se evalúan. Este modelo contempla cuatro desenlaces independientes: re-infarto no fatal, ACV no fatal, no evento y muerte. Para el modelo de prasugrel se incluye la probabilidad de experimentar un sangrado mayor, lo cual no se contempla en el modelo de ticagrelor debido a que no se encontraron diferencias significativas en este desenlace en el estudio PLATO (6). En el caso base del modelo de prasugrel,

la probabilidad de experimentar nuevos eventos durante el primer año es independiente de la probabilidad de sangrado mayor, pero en un análisis de sensibilidad, las probabilidades de muerte, re infarto y ACV se ajustaron teniendo en cuenta los riesgos relativos reportados en el estudio de Eikelboom y colaboradores (7), el cual evalúa el impacto del sangrado sobre el pronóstico de pacientes con SCA. Debido a que este último estudio solo reporta resultados a 30 días y 6 meses, se realizó el análisis para cada uno de estos valores.

De acuerdo con los resultados del primer año, los pacientes ingresan a uno de los estadios que conforman el modelo de Markov (**ver Figuras 4 y 6**), el cual permite estimar el impacto de las intervenciones en el largo plazo. Los pacientes que experimentan algún evento no fatal (re-infarto o ACV) progresan a los estadios Post IM o Post ACV. Estos dos estadios permiten capturar los costos y desenlaces de los pacientes que experimentaron algún evento no fatal durante el primer año de seguimiento o en alguno de los años posteriores.

El modelo de Markov también incluye dos estadios “túnel”, IM y ACV. Estos estadios se diferencian de los estadios Post IM y Post ACV en la medida en que los pacientes solo permanecen un ciclo en dicho estadio (solo cuando experimentan alguno de los eventos), de manera que al año siguiente los pacientes progresan a Post IM o Post ACV o mueren. Sin embargo, es probable que un paciente que sufrió un re-infarto durante el primer año pueda experimentar un ACV o volver a padecer un nuevo IM en los años posteriores. Por lo tanto, para tener en cuenta esta posibilidad, en un análisis de sensibilidad se modificó la estructura del modelo para incluir la probabilidad de experimentar nuevos eventos coronarios en el largo plazo.

Finalmente, el estadio “No evento” captura los pacientes que no experimentan un nuevo evento. A medida que transcurre la simulación, los pacientes que permanecen en este estadio están en riesgo de experimentar un nuevo evento. Se asume, teniendo en cuenta los modelos publicados y el hecho que los ensayos clínicos solo tuvieron un seguimiento inferior a un año, que no existen diferencias en el riesgo de estos eventos después del primer año. Esto significa que el efecto de las estrategias en el largo plazo está determinado, fundamentalmente, por el efecto que tengan en los desenlaces evaluados al primer año.

Figura 3. Árbol de decisiones para la comparación entre ticagrelor y clopidogrel

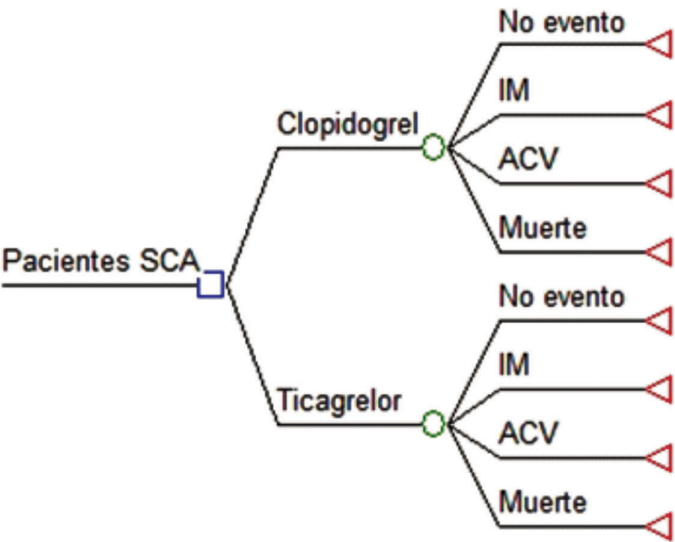


Figura 4. Modelo de Markov para la comparación entre ticagrelor y clopidogrel

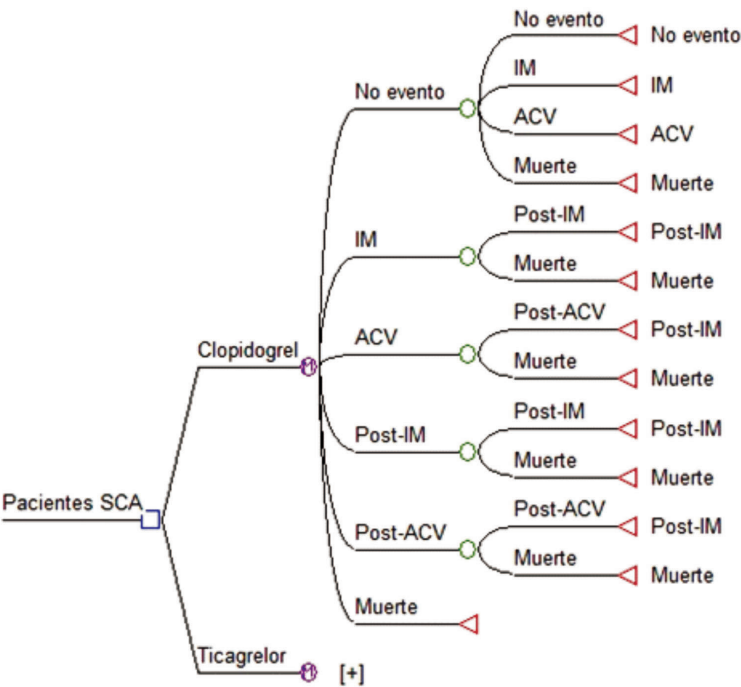


Figura 5. Árbol de decisiones para la comparación entre clopidogrel y prasugrel

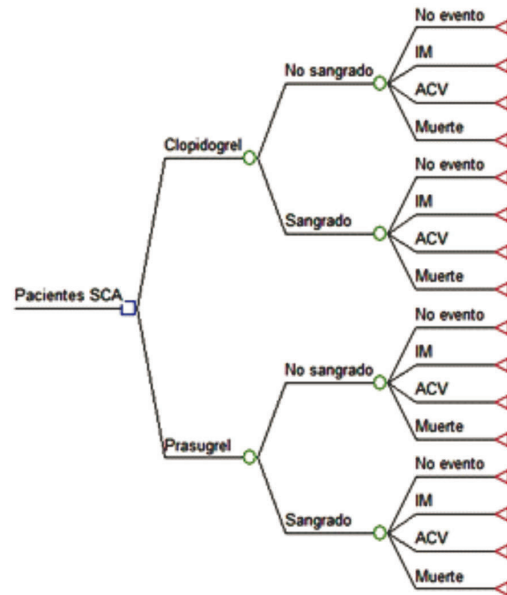
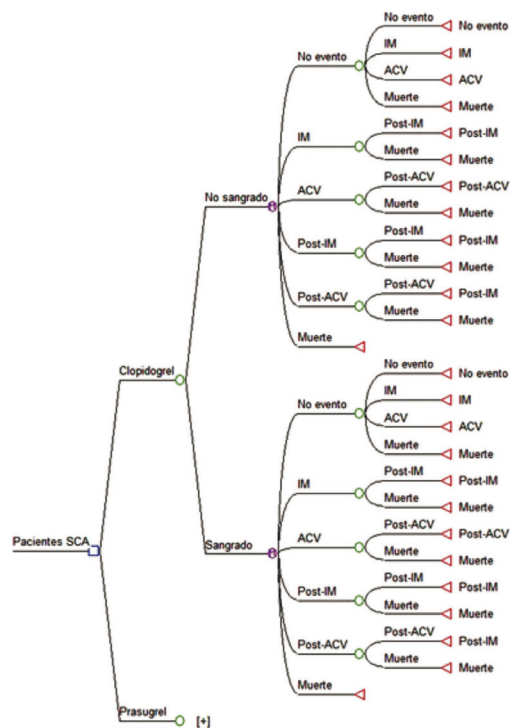


Figura 6. Modelo de Markov para la comparación entre clopidogrel y prasugrel



Información sobre efectividad

La información sobre efectividad se extrajo de ensayos clínicos identificados en el proceso de elaboración de recomendaciones clínicas (8,9). Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección y la evaluación de la calidad se presentan en el análisis de la evidencia que apoya la recomendación clínica. Las características generales de estos estudios se presentan en el **Anexo 10. Apéndice 4**. Para el modelo de ticagrelor, el riesgo de cada uno de los desenlaces se tomó de los datos del estudio PLATO (9), mientras para el modelo de prasugrel se empleó la información del estudio TRITON-TIMI 38 (8).

Las ponderaciones de utilidad para cada uno de los desenlaces se tomaron del estudio PLATO HECON, información incluida en la evaluación de tecnología del ticagrelor que AstraZeneca presentó al Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (10). En dicho estudio se incluyeron pacientes colombianos, pero las ponderaciones de utilidad reportadas corresponden al promedio general y no se desagregan por países. Dado que en el país no se cuenta con ponderaciones de utilidad para estados de salud, el GDG considera que los datos reportados en el estudio PLATO HECON son los valores más aproximados a la población colombiana.

En la **Tabla 11** se presentan las probabilidades de los distintos eventos al primer año (debido a que no se cuenta con la información original de los estudios para estimar las probabilidades de transición mediante un análisis de supervivencia, se emplean los valores sin ajustar reportados en ambos ensayos clínicos), las ponderaciones de utilidad, el riesgo relativo para ajustar la probabilidad de muerte después de algún evento coronario, y el riesgo relativo para ajustar las probabilidades de muerte, IM y ACV en los pacientes con sangrado mayor en el modelo de prasugrel. La probabilidad de experimentar un IM o un ACV en el largo plazo se obtuvo a partir de los datos de pacientes colombianos incluidos en el registro ACCESS (información suministrada por Sanofi de Colombia), estudio prospectivo y observacional de pacientes con SCA en Latinoamérica, Oriente Medio y Sur África realizado entre enero de 2007 y enero de 2008.

Tabla 11. Información de efectividad utilizada en los modelos

Modelo	Variable	Valor	Fuente
Eventos a un año			
Ticagrelor	Probabilidad de IM	0,0540	Wallentin, et al (2009)
	Probabilidad de ACV	0,0134	
	Probabilidad de muerte	0,0378	
Prasugrel	Probabilidad de IM	0,0697	Wiviott, et al (2007)
	Probabilidad de ACV	0,0090	
	Probabilidad de muerte	0,0195	
	Probabilidad de sangrado mayor	0,0217	

Eventos a largo plazo			
Modelos de Markov	Probabilidad de IM	0,031	Datos colombianos del registro ACCESS facilitados por Sanofi Colombia
	Probabilidad de ACV	0,015	
Ponderaciones de utilidad			
Modelos de Markov	No evento	0,842	AstraZeneca, 2010
	IM	0,779	
	ACV	0,703	
	Post IM	0,821	
	Post ACV	0,703	
Arboles de decisiones	No evento (ticagrelor y prasugrel)	0,840	AstraZeneca, 2010
	IM (ticagrelor y prasugrel)	0,786	
	ACV (ticagrelor y prasugrel)	0,709	
	No evento (clopidogrel)	0,844	
	IM (clopidogrel)	0,774	
	ACV (clopidogrel)	0,695	
Riesgos relativos y hazard ratio para ajuste de probabilidades			
Modelos de Markov	RR mortalidad después de IM año 1	5,84	AstraZeneca, 2010
	RR mortalidad después de IM largo plazo	2,21	
	RR mortalidad después de ACV año 1	7,43	
	RR mortalidad después de ACV largo plazo	2,07	
	HR mortalidad pacientes con sangrado mayor (a 30 días)	5,37	Eikelboom et al. (2006)
	HR mortalidad pacientes con sangrado mayor (a 6 meses)	1,54	
	HR IM pacientes con sangrado mayor (a 30 días)	4,44	
	HR IM pacientes con sangrado mayor (a 6 meses)	1,14	
	HR ACV pacientes con sangrado mayor (a 30 días)	6,46	
	HR ACV pacientes con sangrado mayor (a 6 meses)	1,30	

Identificación, medición y valoración de costos

La identificación de los eventos generadores de costos partió de la especificación de las alternativas a comparar y de los modelos de decisiones. En este paso se incluyeron los recursos con mayor impacto en los costos y por ende con mayor probabilidad de influir en la decisión, tales como la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, la elección del tipo de stent (medicado o convencional) para la ICP, los programas de rehabilitación cardíaca, medicamentos, insumos, entre otros. Es importante señalar que la tarifa correspondiente a estancia hospitalaria incluye los siguientes servicios básicos (Artículo 42 Manual Tarifario ISS): médico hospitalario de piso, enfermera, auxiliar de enfermería, uso de la infraestructura física y de la dotación propia del servicio (bomba de infusión, lámpara de fototerapia, vacío, menaje, mobiliario, etc.), dotación básica de elementos de enfermería necesarios para la realización de las actividades relacionadas con la higiene del paciente, control de signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial), valoración de talla y peso, administración de medicamentos por vía tópica y oral, elementos de protección personal necesarios para el manejo del paciente aislado o de cuidado especial, material de curación y soluciones desinfectantes, registro de oximetría cutánea (cualquier número de mediciones), determinación de régimen nutricional oral, alimentación adecuada al estado del paciente (excepto las sustancias de nutrición enteral y parenteral), suministro de ropa de cama, aseo, servicios públicos, servicios y recursos de la entidad hospitalaria para comodidad del paciente (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, aire acondicionado, etc.). Por lo tanto, no es necesario costear estos insumos de manera independiente.

La medición de los recursos consumidos en cada uno de los desenlaces se realizó mediante la definición de un caso típico, cuyos pasos se detallan a continuación:

- Se construyó un caso típico preliminar a partir de la revisión de las guías de práctica clínica evaluadas por el GDG y protocolos de atención de un hospital universitario de la ciudad de Medellín.
- Los resultados anteriores fueron discutidos con los expertos temáticos de la guía y presentados en diversas reuniones del GDG.
- Se aplicó la herramienta 26 propuesta por la Guía Metodológica para definir la frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico, en aquellos servicios o insumos en los que era necesario (**Ver Anexo 10. Apéndice 5**).

Una vez identificados los recursos, para su valoración se usaron las tarifas del Instituto de Seguros Sociales (ISS), y del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). Para la estimación de los costos de los medicamentos involucrados en el análisis, se siguió la metodología de costeo descrita en el Artículo 1 del Decreto 4474 de 2010, tomando las bases de datos de SISPRO, específicamente del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de Salud y Protección Social. Los reportes del SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y seguimiento del comportamiento de los precios en Colombia, a través de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, EPS, e IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

El costo unitario (**Tabla 12**) corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento en el canal institucional-laboratorio, el cual comprende tanto los medicamentos genéricos como las moléculas originales. Con este procedimiento se determina el precio ponderado del principio

activo, y no de una molécula en particular, lo cual es consistente con la perspectiva del estudio. El costo unitario y costo anual del tratamiento con cada uno de los antiagregantes se presenta en la Tabla 13. Respecto al precio de clopidogrel es importante señalar que en el caso base se trabajó con el precio ponderado que incluye todas las presentaciones, pero también se realizó un análisis de sensibilidad en el cual se empleó el precio de recobro máximo estipulado por la Resolución 4316 de 2011.

Tabla 12. Precio unitario ponderado de los medicamentos

Medicamentos	Unidad	Precio unitario
Enoxaparina	Mg	254,74
Metropolol	Mg	0,29
Atorvastatina	Mg	56,27
Aspirina	Mg	1,38
Dinitrato	Mg	1,21
Omeprazol	Mg	2,37
Nitroglicerina IV	Ampolla	4.704
Espironolactona	Mg	0,42
Morfina	Ampolla	22,79
Enalapril	Mg	0,73
Alprazolam	Mg	652
Oxígeno	Litro	1.802
Nimodipino	Mg	32,33
Fenitoina	Mg	46,78

Fuente: SISMED. Precio ponderado Canal Institucional-Laboratorio

Tabla 13. Precio unitario y anual de los medicamentos antiagregantes

Antiagregantes	Unidad	Precio unitario	Costo total anual
Clopidogrel	Mg	34,38	948.796
Prasugrel	Mg	720,65	2.666.388
Ticagrelor	Mg	37,86	2.487.475
Clopidogrel (precio máximo según Resolución 4316 de 2011)	Mg	71,83	1.982.508

Fuente: SISMED. Precio ponderado Canal Institucional-Laboratorio e información de AstraZeneca (para ticagrelor)

Con el fin de identificar cuál tarifa o manual tarifario representa mejor la realidad de pagos y contrataciones del país, se realizó un proceso de consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en 2010 por varias entidades representativas del país. Las entidades consultadas fueron seleccionadas por su participación en el mercado (según número de afiliados distribuidos en el país). Para el régimen contributivo se consultó una muestra de entidades prestadoras de servicios de salud (EPS) a las cuales se les pidió informar la tarifa de contratación usada para una lista de recursos (técnica de consulta a grupos

nominales). Para el subsidiado se contó con una base de datos suministrada por Gestarsalud de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010.

Las instituciones que participaron en la consulta cuentan con una importante participación en el mercado según número de afiliados (**Tabla 14**). En general, las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT, el Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el que se fijan y establecen tarifas en SMLDV; y el Manual Tarifario del ISS -Acuerdo 256 de 2001-, más usado en el sector privado (régimen contributivo). Se pudo concluir a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (% que se adiciona a las tarifas definidas en los manuales tarifarios) es determinado por factores como prestigio institucional, poder de negociación (direccionamiento de población), niveles de complejidad en la atención, tipos de contratación (capitación, evento, caso, conjunto integral de atenciones, paquete o grupo relacionado de diagnóstico), ubicación geográfica y estructura de mercado.

Tabla 14. Instituciones participantes en el análisis de tarifas y número de afiliados, 2011

Instituciones consultadas	Afiliados	
Régimen contributivo	Afiliados total	Participación mercado (aproximada)
SURA EPS	1.613.692	6,8%
SALUD TOTAL EPS	2.200.234	9,2%
COMPENSAR EPS	849.029	3,6%
COOMEVA EPS	3.531.308	14,8%
Régimen subsidiado	Afiliados total	Participación mercado (aproximada)
ECOOPOSOS	635.454	2,6%
ASMET SALUD	1.429.181	5,8%
MUTUAL SER	1.022.190	4,1%
AMBUQ	735.613	3,0%
OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS	5.550.223	22,5%

Fuente: Datos a Junio de 2011 según Supersalud

Una vez conocida la distribución de este porcentaje de contratación, se seleccionaron 30 procedimientos o recursos afines a todas las guías del consorcio de las tres universidades que hacen parte de la Alianza CINETS (Universidad Nacional sede Bogotá, Pontificia Universidad Javeriana sede Bogotá y Universidad de Antioquia) y que desarrollaron GAI para distintas enfermedades, con el propósito de equiparar los valores del manual SOAT 2010 (pleno, -5%, -10%, -15% y -30%) en valores del manual ISS 2001, y poder conocer el porcentaje adicional que se usaría como insumo en los análisis económicos de las GAI a cargo del consorcio de universidades. La conversión de los valores de SOAT en ISS 2001 +/- un porcentaje definido, permitió establecer un porcentaje de negociación para el año 2010 equivalente al ISS 2001+30%, donde su porcentaje mínimo fue 25% y el máximo 48% (este rango fue empleado en un análisis de sensibilidad).

Los costos de consultas y procedimientos se presentan en la **Tabla 15**. Todos los valores están expresados en pesos colombianos de 2010.

Tabla 15. Costo unitario de los procedimientos incluidos en los modelos

CUPS	Procedimiento	Tarifa caso base
890702	Consulta de urgencias, Medicina Especializada	\$ 23.647
890302	Consulta de control o seguimiento por Medicina Especializada	\$ 16.263
40567	Programa de rehabilitación cardíaca con monitoria electrocardiográfica (24 sesiones)	\$ 799.754
S12103	Unidad de cuidados intensivos adulto	\$ 705.848
S11302	Internación general en servicio de complejidad alta, habitación bipersonal	\$ 114.088
902210	Hemograma IV	\$ 14.320
903841	Glucosa en suero, LCR u otro fluido diferente a orina	\$ 4.024
903856	Nitrógeno ureico [BUN]	\$ 4.765
903822	Creatinina	\$ 6.721
903820	Creatin Quinasa (Fracción MB) por método inmunológico	\$ 39.676
903439	Troponina T, cuantitativa	\$ 51.012
902045	Tiempo de protrombina - TP	\$ 9.770
902049	Tiempo parcial de tromboplastina – TPT	\$ 12.201
903818	Colesterol total	\$ 5.740
903815	Colesterol de alta densidad (HDL)	\$ 7.170
903868	Triglicéridos	\$ 6.721
903864	Sodio	\$ 7.748
903859	Potasio	\$ 10.881

903854	Magnesio	\$ 9.698
902042	Tiempo activado de coagulación	\$ 15.802
871121	Radiografía de Tórax	\$ 26.858
876122	Arteriografía coronaria con cateterismo izquierdo	\$ 425.503
881233	Ecocardiograma Modo M y Bidimensional con doppler	\$ 168.116
895101	Electrocardiograma de ritmo o de superficie sod	\$ 17.726
360600	Inserción o implante de prótesis coronaria (stent) SOD	\$ 142.142
360101	Angioplastia coronaria transluminal percutánea, uno o dos vasos	\$ 568.575
879111	Tomografía axial computada del cráneo simple	\$ 126.159
882110	Doppler de vasos del cuello (Carótidas, Vertebrales, Yugular)	\$ 90.747
883101	Resonancia Nuclear Magnética de Cerebro	\$ 475.846
970100	Sustitución de tubo (sonda) nasogástrico o de esofagectomía SOD	\$ 11.297
37901	Terapia física integral SOD	\$ 10.121
911107	Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos deleucocitados	\$ 166.114
911108	Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos irradiados	\$ 275.217
912002	Aplicación de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos	\$ 24.440
911022	Prueba de compatibilidad, cruzada mayor en tubo	\$ 17.167
911004	Anticuerpos irregulares, detección en tubo	\$ 43.069

Los costos para cada uno de los desenlaces se representaron mediante distribuciones triangulares, la cual es una función de distribución continua que se emplea en situaciones en las cuales no se dispone de mucha información respecto a la distribución de las variables. Para especificarla es necesario definir tres valores: el mínimo esperado, la moda y el valor máximo esperado. Para estimar cada uno de estos valores, se consideraron los diferentes porcentajes de contratación mencionados anteriormente y el tipo de stent empleado (**Tabla 16**).

Tabla 16. Costos de los desenlaces considerados en los modelos

Desenlace	Mínimo (Tarifas ISS+25%, stent convencional)	Moda (Tarifas ISS+30%, stent convencional)	Máximo (Tarifas ISS+48%, stent medicado)
IM	8431277	8579284	12878934
Costo programa rehabilitación cardiaca	815906	848543	966033
ACV	2143076	2219670	2495412
Post-ACV	335076	346221	386343
Sangrado Mayor	615475	640094	728722

Tasa de descuento

Se emplea una tasa del 3%, tanto para costos como para la efectividad, según las recomendaciones de la Guía Metodológica. Se realizó un análisis de sensibilidad con 0 y 5%.

Medición de la relación entre costos y efectos de salud

La medición de la relación entre costos y efectos de salud se realiza siguiendo las recomendaciones del paso 24 de la guía metodológica. Cuando se comparan los costos y resultados de dos tecnologías pueden surgir cuatro escenarios (11):

- La nueva alternativa es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que es una estrategia “dominada” y la decisión es no aceptar la nueva tecnología;
- La nueva alternativa es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”, lo que implica que la decisión óptima es aceptar esta nueva tecnología;
- La nueva alternativa es menos costosa y menos efectiva o
- Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos es posible calcular la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación de costo efectividad incremental} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

Asumiendo que el Ministerio de Salud y Protección Social (decisor) enfrenta un presupuesto establecido de manera exógena y persigue unos objetivos específicos, la relación incremental de costo efectividad (RICE) de una tecnología se puede comparar con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (12).

En Colombia no se ha definido un umbral de manera explícita y no es objeto de esta evaluación realizar una estimación de la disposición a pagar por resultados en salud. Sin embargo, para interpretar los resultados en el caso que sea necesario calcular la relación incremental, seguiremos las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, las cuales establecen que una intervención puede denominarse como costo-efectiva si la relación incremental de costo efectividad es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita, que para 2010 corresponde a \$36.143.349 pesos.

Incertidumbre y análisis de sensibilidad

Los parámetros incluidos en el modelo, como los costos en los distintos desenlaces y el efecto de los tratamientos, están sujetos a incertidumbre, la cual debe tenerse en cuenta para determinar qué tanta confianza puede tener el decisor en las conclusiones del estudio.

Además de los análisis de sensibilidad determinísticos mencionados en las secciones anteriores, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permite evaluar toda la incertidumbre de manera simultánea. Para las probabilidades de transición y ponderaciones de utilidad se empleó la distribución Beta, cuyo rango es $[0, 1]$ y por lo tanto es adecuada para representar estas variables. Para las probabilidades de transición se empleó la fórmula de números enteros disponible en TreeAge Pro 2009, la cual requiere el número de eventos y la población (los cuales se obtuvieron de los estudios clínicos), mientras para las utilidades se empleó la fórmula general de la distribución, la cual requiere los parámetros α y β , los cuales se aproximaron mediante las siguientes fórmulas (los datos de la media y error estándar se tomaron del estudio PLATO HECON):

$$\alpha = \text{media}^2 * (1 - \text{media}) / (\text{error estándar}^2)$$

$$\beta = \text{media} * (1 - \text{media}) / (\text{error estándar}^2) - \alpha$$

Los costos para cada uno de los desenlaces se representaron mediante distribuciones triangulares, la cual es una función de distribución continua que se emplea en situaciones en las cuales no se dispone de mucha información respecto a la distribución de las variables. Para especificarla es necesario definir tres valores: el mínimo esperado, la moda y el valor máximo esperado. Para aproximar cada uno de estos valores, se consideraron los diferentes porcentajes de contratación mencionados anteriormente y el tipo de stent empleado (**Tabla 17**).

Tabla 17. Costos de los desenlaces

Desenlace	Mínimo (Tarifas ISS+25%, stent convencional)	Moda (Tarifas ISS+30%, stent convencional)	Máximo (Tarifas ISS+48%, stent medicado)
IM	\$ 8.431.277	\$ 8.579.284	\$ 12.878.934
Post-IM	\$ 815.906	\$ 848.543	\$ 966.033
ACV	\$ 2.143.076	\$ 2.219.670	\$ 2.495.412
Post-ACV	\$ 335.076	\$ 346.221	\$ 386.343
Sangrado Mayor	\$ 615.475	\$ 640.094	\$ 728.722

En el análisis probabilístico se realizaron 10.000 simulaciones y los resultados se presentaron mediante curvas de aceptabilidad, las cuales representan la probabilidad de que una intervención sea costo efectiva para distintos valores del umbral. Todos los cálculos se realizaron en el software TreeAge Pro 2009.

6. Resultados

En el caso base y con un horizonte temporal de 10 años, ticagrelor genera un costo adicional de \$2.033.825 y un incremento de 0,072 años de vida ajustados por calidad, lo cual implica un costo por AVAC ganado de \$28.411.503, en cuyo caso el tratamiento con ticagrelor sería una estrategia costo-efectiva en el SGSSS. El resultado es sensible a cambios en el horizonte temporal (**Tabla 18**) y al costo unitario del clopidogrel (**Tabla 19**).

Con respecto al horizonte temporal, el costo por AVAC ganado es de \$244.567.477 si solo se tiene en cuenta el costo y la efectividad durante el primer año, mientras a un horizonte de 20 años este valor desciende a \$20.756.184 por AVAC ganado (**Ver Anexo 10. Apéndice 6**). Por otro lado, con respecto al precio del clopidogrel, se observa que el costo por AVAC ganado desciende a \$11.321.457 si para el cálculo del costo anual de tratamiento con clopidogrel se tiene en cuenta el costo máximo regulado, asumiendo un horizonte temporal de 10 años.

Tabla 18. Ticagrelor vs. Clopidogrel: 1 año y 10 años

Horizonte Temporal	Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental
1 año	Clopidogrel	\$ 1.670.802		0,798 QALY		\$ 2.094.575	
	Ticagrelor	\$ 3.108.240	\$ 1.437.438	0,804 QALY	0,006 QALY	\$ 3.868.095	\$ 244.567.477
10 años	Clopidogrel	\$ 4.068.434		7,162 QALY		\$ 568.083	
	Ticagrelor	\$ 6.102.258	\$ 2.033.825	7,233 QALY	0,072 QALY	\$ 843.638	\$ 28.411.503

Tabla 19. Ticagrelor vs. Clopidogrel: análisis de sensibilidad precio del clopidogrel
(horizonte temporal de 10 años)

Precio del Clopidogrel	Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental
\$ 948.796	Clopidogrel	\$ 4.068.434		7,162 QALY		\$ 568.083	
	Ticagrelor	\$ 6.102.258	\$ 2.033.825	7,233 QALY	0,072 QALY	\$ 843.638	\$ 28.411.503
\$ 1.982.508	Clopidogrel	\$ 5.291.817		7,162 QALY		\$ 738.907	
	Ticagrelor	\$ 6.102.258	\$ 810.441	7,233 QALY	0,072 QALY	\$ 843.638	\$ 11.321.457

Los resultados de las simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan en la **Figura 9**. Se observa que el ticagrelor por lo general implica mayores costos comparado con el clopidogrel, mientras la diferencia en efectividad es menos clara. Sin embargo, esta gráfica aporta muy poca información al decisor, pues a partir de ella no es posible establecer cuándo una estrategia es costo efectiva. La curva de aceptabilidad de la **Figura 10** indica el porcentaje de simulaciones del modelo en las cuales la RICE se encuentra por debajo de distintos valores del umbral. Por ejemplo, para un umbral de disposición a pagar equivalente a 3 veces el PIB per cápita en Colombia, la probabilidad de que el ticagrelor sea una estrategia costo efectiva (es decir, el porcentaje de simulaciones en las cuales la RICE es inferior a \$36.143.349 pesos) es cercana al 75%. Este porcentaje tiende a 100% a medida que se incrementa la disposición a pagar.

Figura 9. Resultados de las simulaciones del modelo de ticagrelor

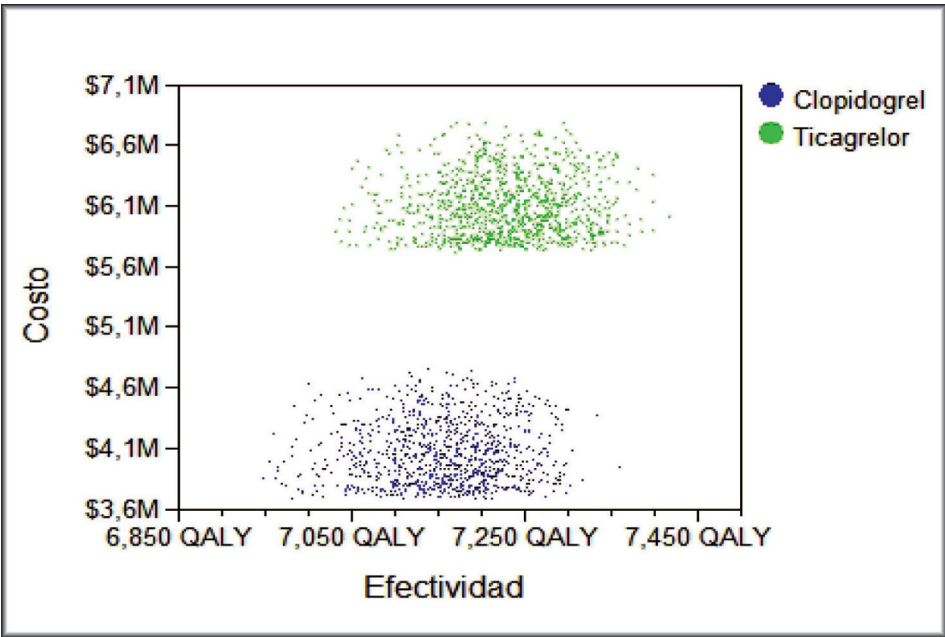
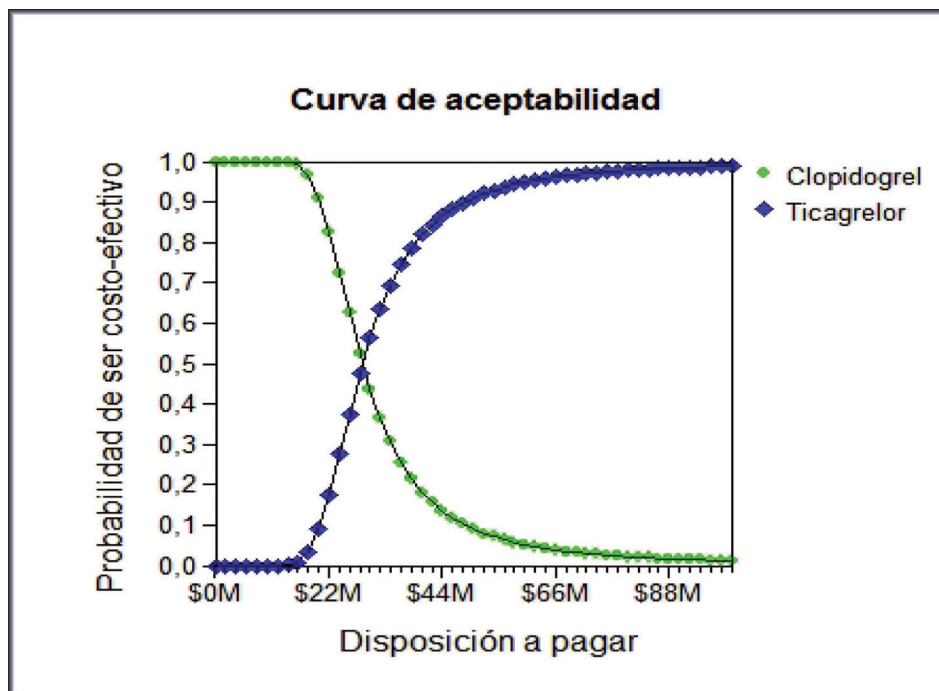


Figura 10. Curva de aceptabilidad para la comparación entre ticagrelor y clopidogrel



Con respecto a la comparación entre prasugrel y clopidogrel (**Tabla 20**), el costo por AVAC ganado es de \$79.987.695 en el caso base, de manera que no sería una estrategia costo efectiva si se asume el umbral de disposición a pagar sugerido por la OMS. Si bien el resultado es sensible al horizonte temporal que el decisor considere relevante, el costo por AVAC ganado con un horizonte de 20 años (**Ver Anexo 10. Apéndice 6**) todavía superaría dicho umbral (\$59.241.344), de manera que la conclusión no se modificaría.

Tabla 20. Prasugrel vs. Clopidogrel: resultados caso base (horizonte temporal de 10 años)

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental
Clopidogrel	\$ 3.408.401		7,336 AVAC		\$ 464.617	
Prasugrel	\$ 5.346.350	\$ 1.937.949	7,360 AVAC	0,024 AVAC	\$ 726.389	\$ 79.987.695

Sin embargo, el costo anual del clopidogrel sí modifica sustancialmente la conclusión (**Tabla 21**), pues empleando el costo máximo regulado del clopidogrel, el costo por AVAC ganado con prasugrel es de \$29.487.404, con lo cual el prasugrel podría ser una estrategia costo efectiva.

Tabla 21. Prasugrel vs. Clopidogrel: Análisis de sensibilidad precio del clopidogrel
(horizonte temporal de 10 años)

Precio del Clopidogrel	Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental
\$ 948.796	Clopidogrel	\$ 3.408.401		7,336 AVAC		\$ 464.617	
	Prasugrel	\$ 5.346.350	\$ 1.937.949	7,360 AVAC	0,024 AVAC	\$ 726.389	\$ 79.987.695
\$ 1.982.508	Clopidogrel	\$ 4.631.927		7,336 AVAC		\$ 631.402	
	Prasugrel	\$ 5.346.350	\$ 714.423	7,360 AVAC	0,024 AVAC	\$ 726.389	\$ 29.487.404

En el análisis de sensibilidad en el cual se modifica el riesgo relativo para ajustar las probabilidades de muerte, IM y ACV en los pacientes con sangrado mayor, los resultados son consistentes con los encontrados en el caso base (**Ver Anexo 10. Apéndice 6**). Por su parte, en el análisis de sensibilidad probabilístico (**Figura 11**), se observa que prasugrel por lo general implica mayores costos comparado con el clopidogrel con una efectividad similar. En la curva de aceptabilidad (**Figura 12**), para un umbral de disposición a pagar equivalente a 3 veces el PIB per cápita en Colombia, la probabilidad de que prasugrel sea una estrategia costo efectiva es cercana al 7%, y a diferencia del modelo de ticagrelor esta probabilidad no tiende al 100%: para una disposición a pagar de 100 millones de pesos, esta probabilidad sólo se acerca a un 60%. Esto significa que incluso cuando la disposición a pagar es muy elevada, existe una alta probabilidad de tomar una decisión equivocada: por ejemplo, asumiendo el umbral de 100 millones, si se adopta la estrategia de prasugrel la probabilidad de que esta sea una decisión equivocada es cercana al 40% (que equivale al porcentaje de simulaciones en las cuales el clopidogrel sería la estrategia costo efectiva).

Figura 11. Resultados de las simulaciones del modelo de prasugrel

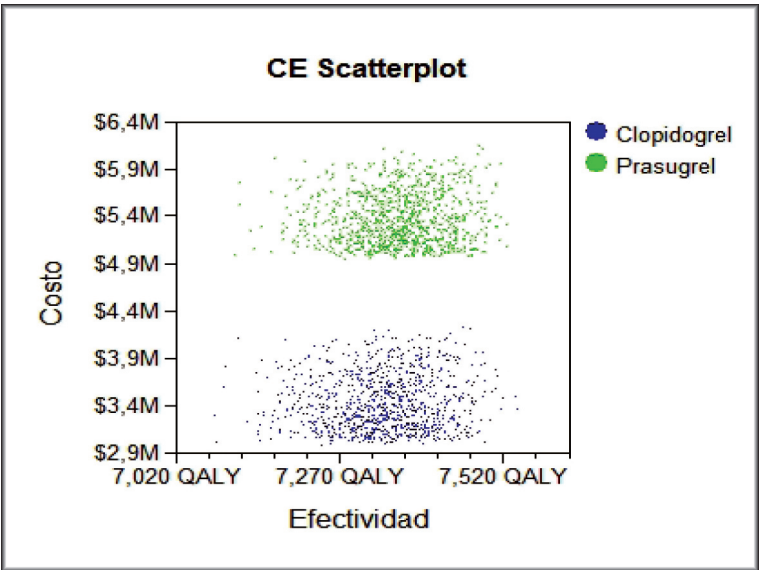
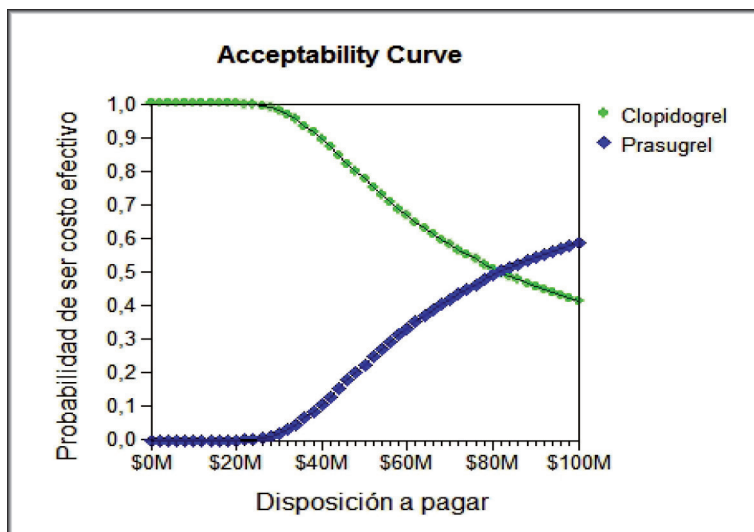


Figura 12. Curva de aceptabilidad para la comparación entre prasugrel y clopidogrel



Los resultados de los análisis de sensibilidad en los cuales se modifica la estructura de ambos modelos (en los cuales se contempla la posibilidad de experimentar nuevos eventos en el largo plazo después de sufrir el primer re-infarto), son similares a los que se obtienen en el caso base (**Anexo 10. Apéndice 6**): para el caso de ticagrelor, la RICE es de \$ 24.551.985, mientras para prasugrel es de \$ 79.753.744, en ambos casos con un horizonte de 10 años. De la misma manera que en el caso base, los resultados son sensibles a cambios en el horizonte temporal. Por último, la modificación de la tasa de descuento no afecta las conclusiones de los modelos (**Anexo 10. Apéndice 6**).

7. Discusión

Los resultados de este análisis económico sugieren que el ticagrelor es una estrategia costo-efectiva en el sistema de salud colombiano y por lo tanto es una tecnología que podría incluirse en el plan de beneficios del SGSSS. La conclusión se mantiene en los distintos escenarios y análisis de sensibilidad, aunque existen dos variables que pueden modificar considerablemente los resultados: el horizonte temporal y el costo del tratamiento anual con clopidogrel que el decisor considere apropiado.

Con respecto al horizonte temporal, limitar la evaluación a los resultados a corto plazo puede subestimar los costos y beneficios de las alternativas que se comparan y por lo tanto conducir a conclusiones erróneas sobre qué tan costo efectiva es una nueva tecnología. Por tal motivo en este estudio se adoptó un horizonte temporal lo suficientemente amplio para capturar el efecto de las tecnologías sobre los costos y el estado de salud en el largo plazo, el cual puede ser más relevante para el decisor. Con respecto al precio del clopidogrel, es fundamental determinar el costo real asumido por el sistema con el fin de establecer el valor más adecuado para tomar una decisión, pues la diferencia entre el precio estimado a partir de la base de datos del SISMED y el precio regulado es superior al 50%.

Las conclusiones del modelo de ticagrelor son similares a los resultados del estudio realizado en Reino Unido (13), el cual es la única referencia identificada que compara ticagrelor y clopidogrel para el tratamiento de pacientes con SCA. En dicho estudio se sugiere que la probabilidad de que ticagrelor sea una alternativa costo efectiva es de más del 76,6% a partir de una disposición a pagar superior a £5.000 por AVAC.

Con respecto a los resultados de prasugrel, la conclusión depende significativamente del precio del clopidogrel que el decisor considere adecuado para realizar la comparación. Si éste se ubica en el precio estimado a partir de la base de datos del SISMED, en ninguno de los escenarios considerados el prasugrel se consideraría una estrategia costo efectiva. Sin embargo, si el precio del clopidogrel se ubica en el máximo permitido por la regulación del país, el prasugrel sería una estrategia costo efectiva. Como se mencionó anteriormente, es fundamental determinar el costo real del clopidogrel asumido por el sistema.

En el modelo de prasugrel, y de manera similar a los resultados de ticagrelor, los resultados son sensibles a cambios en el horizonte temporal. Sin embargo, incluso en un horizonte temporal de 20 años, la RICE sigue estando por encima del umbral (si se emplea el precio del clopidogrel estimado a partir del SISMED).

Las conclusiones encontradas para prasugrel difieren de los resultados de las evaluaciones económicas realizadas en Estados Unidos y el Reino Unido. Por una parte, NICE (14) encuentra que para pacientes con SCA sometidos a una ICP en el Reino Unido, prasugrel genera un costo adicional de £3.220 por AVAC ganado en comparación con clopidogrel. Además, considerando un umbral de £20.000 por AVAC ganado, encuentran que la probabilidad de que prasugrel sea costo efectivo para toda la población está entre el 75% y 80%. Por otro lado, Mahoney y colaboradores (15) concluyen que en Estados Unidos prasugrel es una estrategia altamente costo efectiva, y en muchos escenarios menos costosa que el clopidogrel, para pacientes con SCA que se someten a ICP. Las diferencias en los resultados pueden atribuirse a diferencias en el costo de adquisición del medicamento y en los precios relativos; además en Colombia se tiene una disposición a pagar mucho menor que estos países, los cuales pueden disponer de mayores recursos para financiar nuevas tecnologías.

El presente análisis buscó incorporar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones con el fin de apoyar las recomendaciones clínicas. Se consideraron los resultados de los dos ensayos clínicos más importantes que han evaluado los dos medicamentos objeto de evaluación así como resultados de estudios realizados en Colombia. Mediante el modelo de Markov se estimó el impacto esperado de las intervenciones en el largo plazo con el fin de abarcar todos los costos y consecuencias que implican las intervenciones y que pueden ser relevantes para tomar una decisión.

A pesar de estos esfuerzos, se pueden identificar varias limitaciones: en primer lugar, los datos de efectividad, en particular las probabilidades de transición, se tomaron de la información disponible en los artículos publicados, lo cual impide el uso de análisis de supervivencia para realizar estimaciones más precisas. En segundo lugar, las ponderaciones de utilidad para los distintos desenlaces se calcularon a partir de la valoración del EQ-5D realizada en Reino Unido. Es importante avanzar en la estimación de ponderaciones de utilidad para desenlaces en salud en Colombia si existe la voluntad política de informar las decisiones en salud por análisis económicos.

8. Conclusiones

El uso de ticagrelor para el tratamiento de pacientes con SCA es una estrategia costo-efectiva para el SGSSS. Las conclusiones sobre prasugrel para el tratamiento de pacientes con SCA sometidos a ICP dependen fundamentalmente del costo del clopidogrel que el decisor considere relevante para realizar la comparación.

El objetivo de esta revisión de literatura es conocer el estado del arte de la evaluación económica sobre stent medicados, anticoagulantes y medicamentos fibrínoespecíficos para el tratamiento de pacientes con SCA. Sin embargo, es importante señalar que no se deben tomar decisiones para Colombia empleando como única evidencia los resultados de esta revisión, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios relativos y tecnologías implican que decisiones basadas en resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos pueden no ser adecuadas (16).

Revisión de literatura de estudios económicos para stent medicados, anticoagulantes y medicamentos fibrínoespecíficos para el tratamiento de pacientes con SCA

1. Metodología

La búsqueda y selección de estudios se realizó siguiendo el mismo protocolo descrito para la revisión de estudios económicos de antiagregantes. Detalles particulares del protocolo de búsqueda se presenta en el **Anexo 10, Apéndice 7**. La búsqueda se realizó para las siguientes comparaciones:

- Stent medicados vs. stent convencionales
- Estreptoquinasa vs. medicamentos no fibrínoespecíficos
- Anticoagulantes

Los resultados se sintetizaron de forma narrativa para cada una de las comparaciones anteriores.

2. Resultados: stent medicado

De 219 referencias identificadas, se excluyeron 161 que no eran relevantes a partir del título y el resumen. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los artículos en texto completo, se incluyeron 19 estudios en la síntesis (solo se tuvieron en cuenta estudios que emplearon datos de efectividad obtenidos a partir de ensayos clínicos controlados). Se identificó una revisión sistemática de evaluaciones económicas de stent medicados para pacientes sometidos a ICP (17) que incluía 7 de los 19 estudios identificados en la revisión sistemática, y por lo tanto solo se analizan de manera independiente las 12 evaluaciones económicas restantes (18-29).

En general, la calidad metodológica de estos estudios puede clasificarse como moderada. La principal debilidad es el uso de un horizonte de tiempo muy corto, lo cual impide capturar los beneficios y costos a largo plazo de las intervenciones. Adicionalmente, siete estudios presentan los resultados como costo por revascularización evitada, el cual no es un desenlace final y puede ser de poca utilidad para los tomadores de decisiones.

Con respecto a los resultados, en la revisión de Kuukasjärvi (28) se concluye que no existe un consenso sobre si el stent medicado es costo efectivo o no. La evaluación económica de novo realizada por los autores de dicha revisión sugiere que las diferencias en costos son demasiado grandes para considerar los stent medicados como costo efectivos.

Los estudios de Brunner-La Rocca (20), Polanczyk (23), Ekman (26) y Hill (27) concluyen que los stent medicados sólo son costo efectivos para pacientes con alto riesgo, pero no como estrategia para toda la población. Aunque existen diferencias en la definición de pacientes de alto riesgo, por lo general se asocia con la presencia de diabetes mellitus, diámetro del vaso $\leq 2,5$ mm y/o longitud de la lesión >20 mm. Los

estudios de Brunner-La Rocca (20) y Ekman (26) encuentran que los stent medicados son dominantes para este grupo de pacientes. Por otra parte, los estudios de Bakhai (21), Remak (24) y Eisenstein (29) afirman que los stent medicados son costo efectivos para todos los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Argumentan que la diferencia en sus conclusiones respecto a los demás estudios es el uso de un horizonte temporal más amplio y la disminución del precio de los stent medicados en los últimos años.

Tres estudios no ofrecen una conclusión sólida sobre la costo-efectividad de los stent medicados (18, 22, 25), ya sea por la gran sensibilidad de los resultados a ciertos parámetros o por la cercanía de la relación incremental al umbral de disposición a pagar. Por último, Filion (19), cuya investigación tiene un horizonte temporal de 18 meses y no realiza un análisis por subgrupos, concluye que los stent medicados no son costo-efectivos si se tienen en cuenta los costos de la trombosis tardía del stent.

En conclusión, los estudios identificados no permiten determinar si los stent medicados serían costo-efectivos como estrategia universal para todos los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Sin embargo, la evidencia sugiere que los stent medicados serían altamente costo-efectivos para los pacientes con alto riesgo (la relación de costo-efectividad en este grupo de pacientes se encuentra muy por debajo de los umbrales de disposición a pagar), e incluso podrían ser una estrategia dominante para este sub-grupo (es decir, más efectivos y menos costosos que los stent convencionales).

3. Resultados: anticoagulantes

El GDG identificó una revisión sistemática de evaluaciones económicas de anticoagulantes para pacientes con SCA (30), la cual incluyó artículos publicados hasta el 20 de mayo de 2010. El equipo económico consideró que esta revisión era de alta calidad y por lo tanto se decidió actualizar los resultados con una nueva búsqueda en las bases de datos seleccionadas por los autores, empleando las mismas palabras clave y criterios de inclusión del estudio original, que solo analizó estudios basados en resultados de ensayos clínicos controlados aleatorios.

En la actualización se incluyeron artículos publicados entre mayo 21 de 2010 y febrero 29 de 2012. Se identificaron 12 referencias no duplicadas, de las cuales se excluyeron 5 que no eran relevantes. De los 7 estudios que se revisaron en detalle, uno no era evaluación económica (31), dos no comparaban las intervenciones de interés (32-33), uno era basado en un estudio observacional (34), en otro no estaba clara la indicación para intervención coronaria percutánea y no incluyó suficientes pacientes con SCA (35) y el restante (36) era una revisión de estudios económicos para bivalirudina de muy baja calidad que no aportó artículos adicionales (se revisaron todas las referencias de este estudio y ninguna cumplía criterios de inclusión: un artículo ya estaba incluido en la revisión de Latour y de Miguel (30) y otros estudios eran poster de congresos). Por lo tanto, solo se analizan los resultados de un estudio adicional (37), además de la revisión original.

La revisión sistemática de Latour y de Miguel (30) presenta los resultados para tres comparaciones: 1) Enoxaparina vs. heparina no fraccionada, 2) Bivalirudina vs. heparina no fraccionada más inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa y 3) Fondaparinux vs. Enoxaparina. El artículo identificado en la actualización corresponde a la segunda comparación.

En el primer grupo, la evidencia de los estudios de costo efectividad es consistente: los mayores costos de la Enoxaparina son compensados por la reducción en cateterismos y re-intervenciones, de manera que la Enoxaparina es una estrategia dominante (es decir, menos costosa y más efectiva que la heparina no fraccionada) o con un costo adicional por año de vida ganado (o por AVAC) inferior a los umbrales usuales de disposición a pagar. La conclusión es la misma para pacientes con SCA con ST y SCA sin ST, aunque los resultados son sensibles a cambios en las tasas de revascularización y en los costos de los procedimientos. En estos estudios, el horizonte temporal varía entre 7 días, 30 días, 1 año y toda la vida. La perspectiva usual es la del sistema de salud y en algunos casos la social. Los análisis económicos para esta comparación presentan dificultades en la medición de los desenlaces, no se discuten apropiadamente las cuestiones de equidad y existen riesgos de conflictos de intereses con la industria. Los autores enfatizan que los resultados en pacientes con SCA sin ST serían probables si se realiza manejo médico, pero que no podrían esperarse en el contexto de una estrategia invasiva temprana.

En la comparación de bivalirudina y heparina no fraccionada más inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa la revisión encontró dos estudios desde la perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos y Reino Unido para pacientes con SCA sin ST con manejo invasivo temprano. En ambos estudios no se discuten cuestiones de equidad y el estudio realizado para Estados Unidos no realiza un adecuado análisis de sensibilidad, tiene riesgo de conflicto de intereses y no considera un horizonte de tiempo adecuado (30 días). El estudio realizado para el Reino Unido reporta un costo por AVAC ganado que se ubica entre £9.906 y £12.276, inferior al umbral usual de disposición a pagar del Reino Unido de £20.000 - £30.000 por AVAC ganado; en este estudio, la probabilidad de que el costo por AVAC ganado con Bivalirudina sea inferior a £20.000 es del 72%.

En el artículo de Schwenkglenks (37), estudio de buena calidad realizado desde la perspectiva del sistema de salud de Reino Unido para pacientes con SCAST sometidos a ICP primaria, se encuentra que la bivalirudina es una estrategia dominante: cuesta £12.843 y genera 6,26 AVAC, mientras la estrategia de comparación (heparina no fraccionada más inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa) cuesta £13.110 y genera 6,17 AVAC. Estos resultados se mantienen en la mayoría de análisis de sensibilidad determinísticos y en los análisis de escenarios, y reportan que la bivalirudina es dominante en el 95% de las simulaciones en el análisis probabilístico. El estudio concluye que en pacientes con SCA sin ST sometidos a ICP primaria, el uso de bivalirudina es costo efectivo, con una alta probabilidad de ser una estrategia dominante desde la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido.

Finalmente, en la comparación de Fondaparinux y Enoxaparina, se analizaron tres estudios para pacientes con SCA sin ST realizados desde la perspectiva del sistema de salud de Francia, España y Estados Unidos. En dos de ellos (estudios de España y Estados Unidos) concluyen que Fondaparinux es una estrategia dominante cuando se compara con la Enoxaparina, resultados que se mantienen en los análisis de sensibilidad. El tercero reporta que Fondaparinux es más costoso y más efectivo que Enoxaparina, aunque el costo por AVAC ganado se ubica en valores aceptables (€2.758 por AVAC ganado en Francia). Los estudios incluidos en esta comparación al parecer tienen mejor calidad, si bien persisten dificultades en la discusión de aspectos distributivos.

En general, la calidad metodológica de los estudios económicos sobre anticoagulantes para el tratamiento de pacientes con SCA puede calificarse como moderada. Los costos de sangrado no se incorporan adecuadamente en algunos estudios, los análisis de sensibilidad son bastante deficientes, la medida de efectividad no es adecuada en varios de ellos y existe un riesgo importante de conflictos de intereses, lo que limita la utilidad de estas evaluaciones económicas para informar la toma de decisiones.

4. Resultados: medicamentos fibrínoespecíficos

Se identificaron 55 referencias en las bases de datos consultadas. A partir del título y el resumen se excluyeron 46 que no eran relevantes. Se examinaron con detalle 9 referencias, de las cuales 4 (38-41) ya se encontraban incluidas en otro estudio (42), una comparaba trombolisis vs no trombolisis (43) y otra estaba en italiano (44). En total se analizaron los resultados de tres estudios (42, 45, 46).

Boland (42) realizan un reporte de evaluación de tecnologías sobre la trombolisis en infarto agudo de miocardio. Según los autores, los estudios económicos identificados en su revisión de la literatura son de buena calidad, aunque presentan algunas deficiencias: 1) el cálculo de costos no se hizo en la misma población en la cual se estimó la efectividad; 2) la descripción de las alternativas no fue lo suficientemente detallada; 3) no se realizó una descripción adecuada del cálculo de las ponderaciones de utilidad para el cálculo de años de vida ajustados por calidad. La única comparación en todos los estudios identificados fue estreptoquinasa vs. alteplase, y la conclusión principal de los autores es que en los estudios publicados antes del ensayo clínico GUSTO I la estreptoquinasa era la alternativa más costo efectiva, mientras en los estudios posteriores a dicho ensayo se sugiere que la alteplase puede ser más costo efectiva.

Además de artículos publicados, Boland (42) también evalúa los estudios presentados por Roche y Boehringer Ingelheim a NICE, los cuales comparan estreptoquinasa, alteplase, reteplase y tenecteplase. Concluyen que las diferencias en años de vida ajustados por calidad entre estreptoquinasa y los demás medicamentos es muy pequeña (0,1 AVAC en un horizonte de 10 años) pero con diferencias sustanciales en los costos, de manera que el valor de la relación incremental de costo efectividad está determinado fundamentalmente por la diferencia en costos. Teniendo en cuenta que el principal componente de los costos de administración corresponde al costo del medicamento, la decisión final dependerá del precio de adquisición de cada medicamento.

Los dos estudios restantes sólo realizan la comparación entre estreptoquinasa y t-PA (tissue plasminogen activator). Kent (45) realiza un estudio para Estados Unidos en el que encuentran que el costo adicional de un año de vida ganado con t-PA en comparación con estreptoquinasa es de \$40.140 dólares (valores de 1999), por lo que su uso para todos los pacientes probablemente no sea costo efectivo y se debería restringir a subgrupos específicos en quienes el uso de la t-PA esté plenamente justificado. Por su parte, Rabus (46) en un estudio para Turquía, encuentra que el costo por vida salvada es de 47.289 euros (cifras de 1999). Los autores no sugieren si la tecnología sería costo efectiva para Turquía, sólo indican que los resultados de dicho estudio puede ayudar al gobierno en la negociación del precio de venta de la t-PA.

En definitiva, los estudios identificados sugieren que la conclusión sobre si alteplase es costo efectiva comparada con estreptoquinasa depende primordialmente del costo de adquisición de alteplase. Teniendo

en cuenta que la diferencia esperada en la efectividad entre los medicamentos es pequeña, es necesario que la diferencia en costos entre alteplase y estreptoquinasa no sea muy elevada.

Bibliografía

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. Epub 2009 Aug 30.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, TRITON-TIMI 38, Investigators, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. Epub 2007 Nov 4.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, TRITON-TIMI 38, Investigators, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. Epub 2007 Nov 4.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. Epub 2009 Aug 30.
- 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 Aug 22;114(8):774-82. Epub 2006 Aug 14.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, TRITON-TIMI 38, Investigators, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. Epub 2007 Nov 4.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. Epub 2009 Aug 30.
- Astra Zeneca. Ticagrelor for the treatment of Acute Coronary Syndromes. 2010.
- Johannesson M, Weinstein M. On the Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ*. 1993;12(4):459-67.
- Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. *CHE Research paper* 2010;(54).
- Astra Zeneca. Ticagrelor for the treatment of Acute Coronary Syndromes. 2010.
- National Institute of Clinical Excellence-NICE-(2010). Prasugrel for the treatment of acute coronary artery syndromes with percutaneous coronary intervention, NICE technology Appraisal guidance 182, disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf> (10 de octubre de 2012).
- Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation*. 2010;5;121(1):71-9.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
- Kuukasjärvi P, Räsänen P, Malmivaara A, Aronen P, Sintonen H. Economic evaluation of drug-eluting stents: a systematic literature review and model-based cost-utility analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Fall;23(4):473-9.
- Lord SJ, Howard K, Allen F, Marinovich L, Burgess DC, King R, et al. A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia. *Med J Aust*. 2005 Nov 7;183(9):464-71.
- Filion KB, Roy AM, Baboushkin T, Rinfret S, Eisenberg MJ. Cost-effectiveness of drug-eluting stents including the economic impact of late stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 1;103(3):338-44. Epub 2008 Nov 17.
- Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet*. 2007 Nov 3;370(9598):1552-9.
- Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, et al. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 18;48(2):253-61. Epub 2006 Jun 22.
- Canoui-Poitaine F, Jeanblanc G, Alberti C, Armoogum P, Cebrían A, Carrié D, et al. Cost effectiveness of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: insights from the TYPHOON trial. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(1):19-29.
- Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88(4):464-74.
- Remak E, Manson S, Hutton J, Brasseur P, Olivier E, Gershlick A. Cost-effectiveness of the Endeavor stent in de novo native coronary artery lesions updated with contemporary data. *EuroIntervention*. 2010 Feb;5(7):826-32.
- Rinfret S, Cohen DJ, Tahami Monfared AA, Leloir J, Mireault J, Schampaert E. Cost effectiveness of the sirolimus-eluting

- stent in high-risk patients in Canada: an analysis from the C-SIRIUS trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(3):159-68.
26. Ekman M, Sjögren I, James S. Cost-effectiveness of the Taxus paclitaxel-eluting stent in the Swedish healthcare system. *Scand Cardiovasc J*. 2006 Feb;40(1):17-24.
27. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, McLeod C, Mujica Mota R, Walley T, Bagust A. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Nov;11(46).
28. Kuukasjärvi P, Räsänen P, Malmivaara A, Aronen P, Sintonen H. Economic evaluation of drug-eluting stents: a systematic literature review and model-based cost-utility analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Fall;23(4):473-9.
29. Eisenstein EL, Wijns W, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, et al. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Dec;2(12):1178-87.
30. Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of anticoagulation in acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics*. 30. New Zealand 2012. p. 303-21.
31. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):1968-76.
32. Aasa M, Henriksson M, Dellborg M, Grip L, Herlitz J, Levin LA, et al. Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction-Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial. *Am Heart J*. 2010 Aug;160(2):322-8.
33. Kessler DP, Kroch E, Hlatky MA. The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *American Heart Journal* 2011; 162(3):494-500.
34. Lindsey JB, Cohen DJ, Stolker JM, Meht SK, Mahoney E, Robertus K, et al. The impact of bivalirudin on percutaneous coronary intervention-related bleeding. *EuroIntervention*. 2010 Jun;6(2):206-13.
35. Amin AP, Marso SP, Rao SV, Messenger J, Chan PS, House J, et al. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing percutaneous coronary intervention for therapy with bivalirudin versus heparin monotherapy according to predicted risk of bleeding. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jul;3(4):358-65.
36. Lyseng-Williamson KA. Bivalirudin: a pharmacoeconomic profile of its use in patients with acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics*. 2011 Apr 1;29(4):343-59.
37. Schwenkglenks M, Toward TJ, Plent S, Szucs TD, Blackman DJ, Baumbach A. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012 Apr;98(7):544-51.
38. Kalish SC, Gurwitz JH, Krumholz HM, Avorn J. A cost-effectiveness model of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Journal of General Internal Medicine* 1995;10:321-30.
39. Kellett J. Cost-effectiveness of accelerated tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *British Journal of Medical Economics* 1996;10:341-59.
40. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1418-24.
41. Pelc A, Dardenne J, Frelon JH, Hanania G. Incremental cost-effectiveness ratio of alteplase in patients with acute myocardial infarction in the French setting. *Pharmacoeconomics* 1997;11:595-605.
42. Boland A, Dundar Y, Bagust A, Haycox A, Hill R, Mujica Mota R, et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2003;7(15).
43. Castillo PA, Palmer CS, Halpern MT, Hatziandreu EJ, Gersh BJ. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Annals of Pharmacotherapy* 1997; 31(5): 596-603.
44. Lorenzoni R, Fattore G, Gensini G. Valutazione costi-efficacia della terapia trombolitica nell'infarto miocardico acuto con attivatore tissutale del plasminogeno o con streptochinasi: la realtà italiana. *Giornale Italiano di Cardiologia* 1997; 27(7): 721-726.
45. Kent DM, Vijan S, Hayward RA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. Tissue plasminogen activator was cost-effective compared to streptokinase in only selected patients with acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004; 57(8): 843-852.
46. Rabus SA, Izzettin FV, Sancar M, Rabus MB, Kirma C, Yakut C. Cost-effectiveness of thrombolytics: a simplified model. *Pharmacy World and Science* 2005; 27(3): 243-248.



Implementación

- Introducción
- Definición de términos
 - Objetivos
 - Alcance
- Líneas de actuación
- Identificación de barreras y facilitadores
 - Barreras
- Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI-SCA
 - Fases de implementación recomendadas
- Incentivos para la implementación de las GAI basadas en la evidencia
 - Protección de la propiedad intelectual de la GAI-SCA
- Bibliografía

1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones específicas para la implementación de la Guía de Atención Integral basada en la evidencia para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de un evento coronario agudo, y complementa el documento Guía Marco de Implementación de las GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia del que hace parte integral, con énfasis en las recomendaciones de implementación que aplican específicamente esta Guía.

Tal como lo describe Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, los componentes de una GAI son: guías de práctica clínica y, evaluaciones económicas y del impacto de la aplicación de estas GPC en la Unidad de Pago por Capitación, UPC colombiana, definidas para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica sobre eficacia, efectividad, seguridad y factibilidad técnica de las intervenciones para resolver problemas de salud específicos; también tienen el objetivo de lograr que estas intervenciones financiadas con recursos públicos produzcan la mayor ganancia en salud para la población en su conjunto, en condiciones de equidad, con un presupuesto limitado; y procurar que el diseño y contenido del plan de beneficios tenga en cuenta adecuadamente las consideraciones clínicas y socioeconómicas, para que se logre un equilibrio financiero entre el monto de la unidad de pago por capitación y el costo esperado de las intervenciones incluidas en las guías y en el plan de beneficios.

Si una Tecnología en Salud es un conjunto de conocimientos empíricos o científicos necesarios y suficientes para la solución de un problema práctico, la GAI-SCA es una Tecnología en Salud y su implementación implica además de la existencia del documento que la contiene, el desarrollo de metodologías, técnicas y capacidades entre las personas y organizaciones, de tal manera que pueda ser incorporada con éxito en la gestión empresarial o social, bien sea un servicio de salud, una comunidad, o una organización específica.

Este documento resalta la necesidad de desarrollar capacidades para la incorporación de tecnologías en la gestión organizacional, indispensables para que una tecnología como las GAI contribuya efectivamente a la solución de los problemas que le brindan sentido.

2. Definición de términos

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes que pretenden transmitir. Por tanto, es necesario comenzar por describir la terminología utilizada en este documento. Se han elegido como base las definiciones presentadas por Davis y Taylor-Vaisey.

- **Difusión:** Se utiliza para referirse a los procesos de distribución de información. La distribución de GPC generalmente se realiza por medios tradicionales como la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web o envío de copias impresas. Este proceso busca que diferentes audiencias se

enteren de la existencia de la GPC y de esta forma, los procesos de planificación y el planteamiento de objetivos globales.

- **Diseminación:** Es un proceso más activo que el de difusión. Incluye la comunicación y el desarrollo de actividades tendientes a mejorar el conocimiento y las habilidades de los usuarios finales (prestadores de servicio y pacientes) de las GPC. En este proceso se seleccionan los grupos blanco, al igual que las actividades planeadas para lograrlo. Incluye, la realización de talleres, la discusión de casos clínicos, los ejercicios de simulación de escenarios.
- **Implementación:** Es a la vez un proceso activo cuya finalidad es trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica la combinación de estrategias de comunicación efectiva y de actividades tendientes a identificar y superar las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas. Involucra además, técnicas administrativas y educativas efectivas en la práctica.
- **Adopción:** Para los prestadores de servicios de salud, la adopción debe entenderse como el proceso que involucra su compromiso y decisión de modificar la práctica. Implica la decisión de atender la necesidad u obligación de cambiar la práctica clínica, ajustándola a las recomendaciones contenidas en las GPC. Por lo general, en nuestro medio, esta decisión atañe al nivel directivo de las instituciones. Sin embargo, son realmente los usuarios finales de las GPC quienes deben utilizar dichas recomendaciones en el proceso de toma de decisiones y en la determinación de las actividades a seguir frente a las situaciones clínicas específicas.

3. Objetivos

Los objetivos de esta guía de implementación, están planteados a tres años, teniendo en cuenta que los contenidos de la GAI-SCA deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica de ese objeto de conocimiento.

- Recomendar estrategias para la diseminación, difusión y adopción de la GAI-SCA diseñadas a partir de la evidencia existente sobre su efectividad en diferentes ámbitos de aplicación y uso.
- Propiciar escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica, que aseguren la adecuada utilización e implementación de la GAI-SCA.
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación (clínico y de gestión) y control de la implementación de la GAI-SCA, cuya operación garantice identificar sus tendencias, efectos, nivel de eficiencia, y congruencia con las políticas institucionales y con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud (SOGC).
- Recomendar a la Comisión de Regulación en Salud (CRES), de acuerdo con las recomendaciones disponibles en la GAI-SCA actual y las modificaciones de las que sea objeto en el futuro, la incorporación de nuevos procesos y procedimientos asistenciales, nuevos medicamentos, nuevos dispositivos, y nuevos equipos, en los Planes de Beneficios.

4. Alcance

La GAI-SCA está construida de tal manera que puede ser utilizada por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud y del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud.

- En primer lugar, están dirigidas a todos aquellos actores que reconocen las guías como el soporte técnico que orienta las acciones y la atención específica del Síndrome Coronario Agudo (SCA): autoridades sanitarias del orden nacional y territorial (secretarías o direcciones territoriales de salud en municipios, departamentos y distritos); la Comisión de Regulación en Salud CRES; las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) públicas y privadas; Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB); profesionales; asociaciones científicas; entidades de vigilancia y control; entidades encargadas de la acreditación; Instituto de Evaluación de Tecnologías; pacientes y cuidadores.
- En el segundo, están dirigidas a quienes las reconocen como fuente para generación de conocimiento e innovación y estén relacionados con el SCA: Colciencias; instituciones de educación superior; centros de desarrollo tecnológico; grupos de investigación.

5. Líneas de actuación

El Grupo Coordinador Nacional y los Grupos Regionales (en secretarías o direcciones departamentales y distritales de salud) y Locales (en secretarías o direcciones municipales de salud) encargados de promover y evaluar la aplicación de la GAI-SCA, deben tomar en cuenta que ésta podrá implementarse más adecuadamente, aplicando las siguientes líneas de actuación:

- Acceso fácil y permanente a la información y documentos relacionados con la GAI-SCA.
- Educación centrada en multiplicadores, con el fin de favorecer la diseminación entre los integrantes de los grupos de interés que puedan compartir esta información a toda la población objetivo de la GAI-SCA.
- Coordinación intersectorial e interinstitucional para uso aplicación y divulgación de las GAI, con participación de instituciones de educación superior, formuladores de políticas en salud y actores del sistema de salud.
- Seguimiento, monitorización y evaluación integral de los efectos esperados con la implementación, medidos en forma clara y precisa.
- Informes claros, simples, sencillos y oportunos, en lenguaje técnicamente adecuado y comprensible por los diferentes actores del sistema.

6. Identificación de barreras y facilitadores

En el contexto de implementación de una GAI, las barreras incluyen aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar el que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes las adhieran. Mientras que los facilitadores son aquellos factores que propician o favorecen los cambios en la atención y la adopción de las GAI.

Existen diferentes propuestas de clasificación y marcos teóricos para la identificación y análisis de barreras y facilitadores durante la implementación de las GPC; En consecuencia, se proponen diversas estrategias y actividades para su análisis (1-2). En general podemos asumir que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con características propias de las Guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, y con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

Las estrategias más efectivas en la implementación de GPC, son aquellas dirigidas a la identificación e intervención de barreras, las cuales deben aplicarse a todos los grupos de personas que participan en su implementación: los representantes del ente rector del Sistema de Salud en los diferentes niveles territoriales, los directivos de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud y de Empresas Administradoras de Planes de Beneficios, los profesionales de la salud, los responsables directos de la atención, los pacientes y sus familias. La recolección de la información puede hacerse mediante técnicas como, tormenta de ideas, consenso de expertos, encuestas, entrevistas individuales y grupales a informantes claves, grupos focales, observaciones directas, estudios de casos. Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas mencionadas para favorecer la fiabilidad y validez de la información obtenida.

En el caso de la GAI-SCA, las barreras y facilitadores en cada uno de los momentos de difusión, disseminación, implementación y adopción, se relacionan con las características de la GAI-SCA; la estructura y organización del Sistema de Seguridad Social en Salud, de acuerdo con sus competencias y recursos; el proceso de implementación de la Guía; y las características de los profesionales responsables de adoptarla.

7. Barreras

A continuación se presentan diferentes grupos de posibles barreras para la implementación de la GAI-SCA, cuya eliminación o control se convierte en un facilitador:

Características de la GAI-SCA

- Evidencia insuficiente para soportar todas las recomendaciones.
- Guía completa demasiado larga, lo que podría incentivar la revisión sólo de la guía resumen.
- Los formatos de publicación limitan su consulta frecuente.
- Las recomendaciones finales pueden presentar ambigüedad en su interpretación por parte de los médicos generales. Las referencias bibliográficas no son fácilmente accesibles para el público usuario de la GAI

Estas barreras pueden superarse por las características de la GAI-SCA, ya que fue diseñada y redactada por un equipo interdisciplinar y validada por expertos reconocidos en el ámbito nacional e internacional; utilizó el método científico para evaluar las evidencias e hizo una búsqueda exhaustiva de las mismas. Se publicará en diferentes formatos físicos y electrónicos que faciliten la consulta por los profesionales de la salud responsables de su adopción.

Estructura y organización del sistema de seguridad social en salud, de acuerdo con sus competencias y recursos

- La organización, financiamiento, rectoría y control del Sistema de Salud colombiano y las competencias en los distintos entes territoriales (departamentos, distritos y municipios).
- Las políticas públicas relacionadas con el modelo de atención en salud, centrado en la salud como un servicio rentable para el asegurador y no como un derecho ciudadano.
- La falta de una organización de redes de prestadores de servicios de salud, limitan el sistema de referencia y contra-referencia y la accesibilidad a los servicios.
- Las carencias del sistema de habilitación y control a instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS).

- El limitado liderazgo de los responsables de las IPS.
- IPS con escasos recursos humanos, físicos y financieros para aplicar la GAI-SCA.
- Pocas IPS acreditadas o en proceso de acreditación.
- Insuficiente gestión y escasas políticas hospitalarias orientadas al SOGC y al desarrollo e implementación de la guía.
- Ausencia de sistema de incentivos a las IPS y a los profesionales de la salud que participen en implementación de GAI.

Proceso de implementación de la GAI

- Ausencia de plan nacional de implementación de las GAI, estructurado según el grado de desarrollo de las IPS y teniendo en cuenta los criterios de priorización de las GAI, y el plazo establecido para ello.
- Ausencia de reglamentación para que entre en operación el centro de evaluación de tecnologías en salud, responsable del diseño, actualización, implementación y evaluación de las GAI.
- Desconocimiento de los costos y las fuentes de financiación para la implementación de las GAI.
- Facilitadores en la difusión de información y disseminación formal realizada por profesionales poco conocidos o por directivos.
- Inadecuado funcionamiento del sistema de información.

Profesionales de la salud

- Demanda asistencial excesiva, que dificulta el destinar tiempo a la lectura de las guías.
- Formación continuada y actualización en manos de la industria farmacéutica.
- Desconocimiento de la existencia de la guía y de la medicina basada en la evidencia.
- Resistencia al cambio y temor a enfrentar problemas médico-legales.
- Conocimientos limitados para interpretar la literatura científica, poca conciencia de resultados negativos en la práctica, no todos disponen de acceso a Internet en el sitio de trabajo.
- Consideración de la información científica como no válida o irrelevante, congresos científicos de pobre calidad.
- Falta de apoyo entre pares y pobre trabajo en equipo.
- Percepción de que la GPC no es aplicable a la mayoría de pacientes ni en todas las IPS.

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en los factores con mayor probabilidad de éxito, pertinentes al contexto, sin que se requiera intervenir todos los factores potenciales o todos aquellos encontrados.

8. Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI-SCA

- La estructura y operación de los procesos de capacitación, asesoría y asistencia técnica requeridos por las IPS y las EAPB, son indispensables para el desarrollo de capacidades institucionales necesarias para el uso inteligente de la GAI-SCA.
- Capacidades institucionales en formación o consolidadas, para hacer uso, tanto de la tecnología GAI-SCA en sí misma, como de las nuevas tecnologías que se dispongan para el abordaje integral del SCA.
- Un sistema de información en desarrollo o consolidado, sobre el cual las IPS y las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios hagan uso inteligente de los indicadores de seguimiento y

evaluación de la implementación de la GAI-SCA.

- El estado de desarrollo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en las instituciones prestadoras y aseguradoras de salud que harán uso de la GAI-SCA.
- La incorporación de la GAI-SCA en los procesos de formación de los profesionales de la salud involucrados con el abordaje integral del SCA.
- El desarrollo del sistema de incentivos para la implementación de la GAI-SCA, previstos en el documento Guía Marco de Implementación de las GAI en el SGSSS.

9. Fases de implementación recomendadas

A continuación se describen las fases que conviene llevar a cabo para la Implementación de la GAI-SCA. Es necesario tener en cuenta que el orden de los momentos, tal como se describen a continuación, no implica necesariamente la secuencia obligatoria de aplicación, porque varios podrán ser simultáneos, de acuerdo con contextos técnicos, económicos y sociales específicos. Un resumen de este ítem, está disponible en la **Tabla 22**.

Tabla 22. Resumen Fases y Estrategias de Implementación de la GAI-SCA

Líneas de Actuación	1. Acceso fácil y permanente a la información.	2. Educación permanente de multiplicadores con el fin de favorecer la diseminación entre los miembros del grupo objetivo, para que puedan transmitir esta información a toda la población objetivo del plan de implementación.	3. Difusión y diseminación permanentes, proporcionando a los grupos multiplicadores herramientas para adopción de las GAI en la enseñanza y formación de profesionales generales y especialistas.	4. Rectoría del Sistema a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), promoviendo e impulsando la adopción de la GAI-SCA en los entes territoriales (departamentos, distritos y municipios).	5. Coordinación intersectorial para diseminación y adopción de la GAI-SCA en los entes territoriales (departamentos, distritos y municipios), con participación de las Instituciones de Educación Superior.
Grupos de interés	1. Usuarios directos de la GAI-SCA: profesionales de las áreas asistenciales para quienes la guía de implementación debe garantizar actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación.		2. Usuarios indirectos de la GAI-SCA: profesionales de áreas no asistenciales, relacionados con salud, que trabajan en diferentes instituciones del sistema de seguridad social en salud. La guía de implementación debe brindarles información para usar adecuada mente la información contenida en las GAI, en el contexto de la salud, la economía, la política, y la administración.		
Fases	1. Alistamiento	Definición de un equipo rector o coordinador nacional, conformado por profesionales expertos en el trabajo de GAI-SCA y con la especificidad necesaria en el tema de cada guía y en los distintos entes territoriales (municipios, departamentos y distritos) que facilite el proceso de capacitación y formación a los profesionales para su adopción. Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación con el fin de enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.			
	2. Difusión y diseminación	Localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo de la GAI-SCA, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo.	Identificación de las agremiaciones más destacadas en el ámbito nacional relacionadas con el SCA Envío de la GAI-SCA a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones. Invitación directa y especial al lanzamiento de la GAI-SCA, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones. Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación. Identificación de las instituciones públicas y privadas prestadoras de servicios de salud, potenciales usuarias de la GAI-SCA en los municipios, departamentos y distritos. Utilización de los medios de comunicación, físicos y virtuales, existentes en las instituciones educativas y de salud, sociedades científicas o agremiaciones, para difundir la información de la GAI-SCA y la importancia de su adopción. Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo. Énfasis en comunicación interactiva como medios <i>off line</i> y <i>on line</i> .		
	3. Formación y Capacitación	Dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de la GAI-SCA en municipios, departamentos y distritos.	El MSPS será el encargado de la estrategia de educación centrada en multiplicadores. Instituciones educativas como multiplicadoras; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y exalumnos. Cursos de formación de multiplicadores de la GAI-SCA. Los multiplicadores se ubicaran en los municipios, departamentos y distritos que se requieran, de acuerdo con el objeto de la GAI. Cursos virtuales sobre GAI-SCA. Uso de medios de comunicación interactiva como página web, biblioteca virtual, boletines virtuales, revistas electrónicas, interface de actualización interna, presencia en eventos académicos.		
	4. Monito- rización, seguimiento y evaluación	A través de los Tableros de Indicadores de Gestión y Resultados.			
	5. Socialización de los resultados	Rendición de cuentas del proceso de implementación de las GAI.			

Las estrategias generales que orientan la implementación son:

- Módulos de planificación: permiten proyectar un determinado número de actividades en los medios seleccionados, que se irán desarrollando en la medida en que se van alcanzando objetivos parciales de cobertura y frecuencia (determinados por los indicadores y alcances según el cronograma). Este método asegura una presencia constante mediante campañas difundidas en medios durante el período de implementación de las guías.
- Lanzamiento: permite que la divulgación tenga un buen impacto inicial, aprovechando un acontecimiento relevante relacionado directa o indirectamente con la GAI-SCA.
- Alianzas estratégicas: es imperativa la coordinación entre involucrados; deben incluirse todos los actores relacionados con el uso de la GAI-SCA, la formación de profesionales y especialistas encargados de aplicar la guía y la generación de políticas a su alrededor.
- Medios especializados e información focalizada: concentrar la participación en medios de comunicación especializados en temas de salud, y políticas públicas relacionadas con la calidad en salud. Conviene aprovechar publicaciones monográficas y secciones especiales.
- Presencia en eventos: determinar presencia en eventos dirigidos al grupo objetivo planteado (conferencias, congresos, seminarios, ferias) en un plazo de tres años a partir del lanzamiento de la GAI-SCA.
- Actividades de educación continua: programación de actividades de capacitación y actualización permanente sobre GAI basadas en evidencia, dirigidas a todas las personas potenciales usuarias de la GAI-SCA, tanto del sector educativo como de la salud.

9.1. Fase 1: alistamiento

Para la implementación de la GAI-SCA debe conformarse un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en SCA, que hará parte, como Grupo Especializado o Grupo Temático Especializado, del Grupo Coordinador General de las GAI. Se recomienda que tenga asiento en el Instituto de Evaluación de Tecnologías.

Este grupo especializado será quien lidere el tema de GAI-SCA incluyendo asistencia técnica en el territorio nacional para el proceso de adopción.

Algunas funciones recomendadas para el Grupo Especializado en GAI-SCA:

- Coordinar el desarrollo de esta Guía de Implementación, lo que implica la gestión necesaria para el proceso de ajustes institucionales dirigidos hacia la adopción efectiva de la GAI-SCA, coordinando su incorporación como parte de las responsabilidades contenidas en el Manual de Acreditación en Salud, Ambulatorio y Hospitalario Versión 03 – 2011.
- Elaborar una Resolución oficial de adopción de las GAI, en la que esté explícita la adopción de la GAI-SCA, promulgada por el Ministerio de Salud y Protección Social, como parte del proceso de legitimación de las mismas en el contexto nacional.

- Apoyar a la CRES, cuando sea pertinente, en el proceso de incorporación de los procedimientos y medicamentos incluidos en la GAI-SCA en los planes de beneficios de todos los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- Brindar asistencia técnica a los entes territoriales departamentales, distritales y municipales para el proceso de adopción de la GAI-SCA.
- Recomendar el desarrollo de planes de incentivos para instituciones y profesionales, que contribuyan con la adopción efectiva de la GAI-SCA; estos planes deben ajustarse al marco del Sistema Obligatorio de Garantía de la Calidad y de los Sistemas de Incentivos y Estímulos institucionales disponibles.
- Conformar nodos territoriales (en municipios, departamentos y distritos) que faciliten el proceso de capacitación y formación en los diferentes niveles de atención para la adopción de la GAI-SCA.
- Garantizar la actualización de la GAI-SCA, de acuerdo con el estado de la mejor evidencia científica disponible.
- En asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social y COLCIENCIAS, hacer rendición pública del estado de implementación de la GAI-SCA.

La **Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación de la GAI-SCA**, cuyo resultado concreto son las áreas clave de intervención en la organización para que la Implementación sea exitosa, es parte de la Fase de alistamiento y se considera esencial para continuar con las Fases siguientes.

Objetivos de la **Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación de la GAI-SCA**:

- Desarrollar una propuesta metodológica para definir las capacidades de innovación tecnológica de IPS involucradas en la Implementación de la GAI-SCA.
- Caracterizar grupos de instituciones y capacidades para enfocar los esfuerzos de implementación y de asistencia técnica y estimar los tiempos de implementación en cada grupo.
- Estructurar soluciones integrales que articulen los diferentes niveles de actuación de las instituciones participantes e involucradas en la implementación de la GAI-SCA.

Esta propuesta reconoce que la implementación de la GAI-SCA será exitosa si se conocen las capacidades tecnológicas de innovación de los involucrados en su aplicación y se determinan los esfuerzos institucionales clave para garantizar su desarrollo. Es probable que aunque la GAI-SCA esté disponible para IPS y Empresas Administradoras de Planes de Beneficios, el documento se preserve sin aplicación porque no se encuentran disponibles las capacidades para incorporarla como una innovación tecnológica.

Este documento propone los siguientes momentos para desarrollar la medición de capacidades tecnológicas:

Momento 1: disponibilidad de los datos e información provenientes de la Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica en el Sector Servicios (EDIT-S III) 2012, elaborada por el DANE. El Ministerio de Salud y Protección Social y COLCIENCIAS deberán solicitar al DANE el acceso a las bases de datos de la EDITS III para ser utilizados en la Medición de Capacidades de Innovación de los Involucrados en la Implementación de las GAI en general y de la GAI-SCA en particular.

Horizonte temporal previsto deseable: 12 semanas a partir de la fecha de adopción oficial de las GAI.

Momento 2: el Grupo Coordinador General de las GAI, agrupará a los involucrados a ser tomados en cuenta en esta medición de la siguiente forma:

Grupo 1: todas las IPS Acreditadas en Colombia por el ICONTEC.

Grupo 2: una muestra de IPS habilitadas, con intención de Acreditación.

Grupo 3: una muestra de IPS habilitadas, sin intención de Acreditación.

Horizonte temporal previsto deseable: 8 semanas a partir de la culminación del Momento

Momento 3: el Grupo Coordinador General de las GAI, desagregará los datos y la información de EDITS-III, para cada uno de los Grupos identificados en el Momento 2, utilizando una Matriz de Evaluación de Capacidades. Este Momento debe permitir identificar a los involucrados de acuerdo con sus capacidades de innovación y por lo tanto, el Grupo Coordinador General de las GAI, el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto de Evaluación de Tecnologías y COLCIENCIAS podrán disponer de un panorama general de capacidades, con el cual se podrán racionalizar los recursos de implementación, puesto que se recomienda que la GAI-SCA sea desarrollada en principio, en aquellas instituciones cuyas capacidades de innovación se encuentren en mayor nivel de madurez.

Horizonte temporal previsto deseable: 8 semanas a partir de la culminación del Momento 2.

Momento 4: el Grupo Coordinador General de las GAI, con los resultados de la Evaluación de Capacidades y en asocio con el Grupo Temático Especializado GAI-SCA, propondrá al MSPS y a las direcciones departamentales y distritales de salud, medidas de intervención de corto, mediano y largo plazo en cada Grupo, para garantizar en un período no menor de 1 y no mayor de 3 años, la implementación de la GAI-SCA. El Momento 4 debe desarrollarse en principio, en aquellas instituciones con capacidades de innovación probadamente más consolidadas.

Horizonte temporal previsto deseable: 29 semanas a partir de la culminación del Momento 3.

La implementación de las GAI y el Observatorio de Calidad de la Atención en Salud

Como parte de la Fase de Alistamiento, se recomienda al Ministerio incluir en el actual Observatorio de Calidad de la Atención en Salud, y como parte de la Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, en el Dominio Calidad Técnica, el subtema denominado Atención Efectiva con GAI, en el que se incorporen y midan todos los indicadores provenientes de las GAI en general, y de la GAI-SCA en particular.

9.2. Fase 2: difusión y diseminación

La planeación y desarrollo de esta fase es responsabilidad del equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en SCA mencionado en la fase anterior, quienes contarán con apoyo de profesionales expertos en SCA ubicados en los municipios, departamentos o distritos donde se llevarán a cabo las actividades correspondientes a esta fase.

Para realizar los procesos de difusión y disseminación, es necesario que el equipo de expertos conozca la localización de las instituciones públicas y privadas, así como la de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, para lo cual se proponen las siguientes alternativas:

- Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional que reúnan con mayor eficacia a los profesionales involucrados en la implementación de la GAI-SCA.
- Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones, la GAI-SCA en medio físico y electrónico, teniendo en cuenta todas las sedes principales de estas instituciones y centrándose en el personal que trabaja directamente con ellas.
- Invitación directa y especial al lanzamiento de la GAI-SCA, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones, a través de correo físico, electrónico y boletines virtuales elaborados por la oficina de comunicaciones del Ministerio o la instancia encargada.
- Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en esta guía de implementación.
- Identificación de las instituciones públicas y privadas de salud, potenciales usuarias de la GAI-SCA.
- Utilización de los medios de comunicación existentes en las instituciones educativas, de salud, sociedades científicas o agremiaciones, como boletines institucionales o revistas, para difundir la información de la GAI-SCA y la importancia de su adopción.
- Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo, especialmente en aquellos que tengan alcance nacional y estén reconocidos por los profesionales planteados dentro del grupo objetivo. La participación en estos eventos con actividades de las estrategias de información, se hace con el fin de dar a conocer la existencia de la GAI-SCA, su importancia y dónde conseguir mayor información sobre ella.
- Énfasis en comunicación interactiva: dadas las características del grupo objetivo, que tiene acceso a estas tecnologías en la mayoría de los casos, se planteará una estrategia de comunicación centrada en medios interactivos. La gran diversificación y la penetración de Internet lo ha convertido en un medio con el más alto crecimiento en la historia. Pueden utilizarse dos tipos de medios para esta estrategia de comunicación:
 - o Medios off line: los que no requieren de conexión a Internet como CD's y DVD's, que deben contener todo el material desarrollado para las estrategias de difusión y disseminación, como conferencias, talleres, cursos virtuales, documentos de las guías y cualquier otro documento de interés.
 - o Medios on line: los que requieren de conexión a Internet, estos pueden ser un link en el Ministerio o en el Instituto de Evaluación de Tecnología, con información de la GAI-SCA, los Newsletter, todos los tipos de promoción en Internet, la biblioteca virtual, revistas electrónicas sobre guías, WAP (formato para dispositivos móviles), entre otros.

Efectos esperados de adecuadas estrategias de difusión, disseminación y adopción de la GAI-SCA

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales para uso de la evidencia científica en la comprensión e intervención de problemas para la prestación de servicios de salud relacionados SCA.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología y el conocimiento, para que las IPS y demás instituciones usuarias de las GAI-SCA puedan hacer uso inteligente de ese tipo de tecnología, de tal manera que su uso se convierta en una rutina institucional que les permita, no sólo mejorar su capacidad de respuesta a las demandas específicas de los usuarios de los servicios de salud, sino generar innovaciones de producto o servicio.

- Incremento razonable del uso de los datos y la información para generación de conocimiento entre los médicos y los usuarios.
- Fortalecimiento de la capacidad de los médicos generales y especialistas para adoptar las recomendaciones contenidas en la GAI-SCA basadas en la evidencia, tomando en cuenta las preferencias de los pacientes y los límites establecidos en los contenidos de los Planes de beneficios del Sistema de Seguridad Social en Salud.

Evaluación del desempeño en las Instituciones Públicas

En el marco de IPS y Empresas Administradoras de Planes de Beneficios públicas, se recomienda que los Profesionales que se encuentren en Carrera Administrativa y que por lo tanto son objeto de Evaluación y Calificación de Servicios, incluyan, en concertación con sus jefes inmediatos, Objetivos de Desempeño relacionados con la adherencia a la GAI-SCA adoptadas por las instituciones donde laboran.

Incentivos para la implementación de las GAI

Siempre que se obtenga un cumplimiento igual o superior al 80% de los Indicadores contenidos en la Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, Dominio Calidad Técnica, subtema Atención Efectiva con GAI, las Instituciones dispondrán del siguiente conjunto de Incentivos:

- Participación sin costo en cursos que ofrecen Instituciones y Agencias con las que el Ministerio de Salud y Protección Social tenga convenios de cooperación técnica.
- Acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI-SCA bajo la modalidad Convocatoria Institucional:
 - o Convocatoria institucional COLCIENCIAS-MSPS-Instituto de Evaluación de Tecnologías-ICONTEC, por un monto hasta por 20 SMMLV por proyecto. Esta convocatoria se desarrollaría dos veces al año, con recursos del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.
- Evaluación sin costo de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
- Apoyo económico para elaboración de posters, traducción y publicación de artículos.
- Apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS.
- Asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos, apoyo para digitación de datos y uso de Teleform, y preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas.

Estrategias generales con efecto sobre las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud -IPS y Empresas Administradoras de Planes de Beneficios -EAPB

- Ajuste a la programación de los planes de Acreditación Institucional.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología, el conocimiento y la innovación, en el marco de los cuales el uso de este tipo de tecnologías basadas en la evidencia tenga efecto no sólo sobre el acto médico o asistencial, sino sobre la generación de conocimiento general en las organizaciones.

- Ajuste de los procesos de habilitación en todos los estándares, de acuerdo con las modificaciones de estructura o de proceso que sean indispensables para que la GAI-SCA basada en la evidencia se desarrolle adecuadamente.
- Revisión y ajuste de los Sistemas de Información de los que dispongan las IPS y las EAPB, de tal manera que el Módulo de Historia Clínica Electrónica los Profesionales dispongan del inventario de las GAI elaboradas a partir de la evidencia.
- Ajuste y revisión de las estrategias de Telesalud y Telemedicina de los que dispongan las IPS y las EAPB, de tal manera que incorporen y hagan exigibles la consulta, el uso y la evaluación de la GAI-SCA.
- Desarrollo de jornadas semestrales de intercambio de experiencias innovadoras sobre GAI-SCA. Se trata de jornadas de no menos de 4 y no más de 8 horas, en las cuales los profesionales de las instituciones y en general los usuarios de la GAI-SCA en las IPS y EAPB, responden guías orientadoras elaboradas y probadas por la Dirección o Jefatura de Red de Servicios (o la dependencia que haga sus veces), y proponen ajustes o mejoramiento sobre la prestación de servicios de salud relacionadas con SCA. Los resultados deben ser usados por la organización para la generación de innovaciones. La participación de los involucrados, probada por la frecuencia en el uso de correos electrónicos y la consulta del enlace para la jornada dispuesto en la página web de la organización, deben generar puntaje para participación en cursos o congresos, y para la selección de profesionales a los que se brindará atención personalizada para el desarrollo de la GAI-SCA y otros procesos de mejoramiento.

Estrategias generales con efecto sobre las Instituciones de Educación Superior con programas de formación en salud con las que las IPS han suscrito Convenios Docente Asistenciales (CDA)

- Revisión y ajuste de los Convenios Docente Asistenciales, de tal manera que sea exigible entre los involucrados en el Convenio la consulta y uso de la GAI-SCA.
- Inclusión de indicadores sobre formación y uso de la GAI-SCA en los criterios para acreditación de programas.

Estrategias generales con efecto sobre los formuladores de Políticas Públicas

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con SCA.
- Identificación y caracterización de las capacidades institucionales de asistencia técnica y asesoría a las IPS y EPS que implementarán la GAI-SCA.
- Revisión y ajuste de los procesos que las Autoridades Sanitarias han desarrollado para organizar la red de servicios de salud en sus jurisdicciones, de acuerdo con la competencias establecidas en la normatividad vigente, de tal manera que se desarrollen mecanismos efectivos de asesoría y asistencia técnica a las IPS de su jurisdicción en el desarrollo de capacidades para la implementación y el seguimiento de la GAI-SCA.

Estrategias generales con efecto sobre los usuarios directos de los servicios de salud

- Información disponible para las Veedurías Ciudadanas en Salud, de tal manera que retroalimenten a sus representados y a las IPS y EPS en la necesidad del uso y adherencia a la GAI-SCA.

9.3. Fase 3: formación y capacitación

Esta estrategia estará dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de la GAI-SCA. Consiste en la formación académica sobre la GAI-SCA centrada en un grupo de multiplicadores ubicados en el nivel nacional y en los entes territoriales departamentales, distritales y municipales. Para su desempeño, es clave contar con la participación del Ministerio de Salud y Protección Social, del Instituto de Evaluación de Tecnologías y de las Direcciones Territoriales de Salud (departamentales, distritales y municipales), responsables de la planeación y dirección de los eventos de educación permanente sobre GAI basadas en la evidencia (equipo de expertos y nodos regionales).

A continuación se presentan los medios y las actividades recomendadas para desarrollar esta estrategia:

Instituciones de Educación Superior como multiplicadoras

Las instituciones formadoras de talento humano en salud (medicina, enfermería, especialidades, auditoría en salud, entre otras) se consideran el “medio” más adecuado para que el Ministerio, el Instituto de Evaluación de Tecnologías y las Direcciones Territoriales de Salud desarrollen un componente importante de la estrategia de educación; en este proceso, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y exalumnos.

Las actividades que se enumeran a continuación estarán dirigidas a las instituciones educativas, las asociaciones de profesionales y las sociedades científicas que actuarán como agentes multiplicadores de la GAI-SCA:

- Entrega de documento de la GAI-SCA a las diferentes facultades, departamentos o programas de formación profesional. Estos documentos deben reemplazar el material empleado hasta la fecha o incorporarlo, es decir, siempre que sea necesario, se debe actualizar el micro-currículo de medicina, enfermería, nutrición y otros que sean pertinentes, para asegurar que todos los estudiantes en formación logren el conocimiento y la adecuada utilización de la GAI-SCA basada en la evidencia.
- Página Web interactiva en donde toda la población objetivo pueda encontrar fácil y de manera permanente todo el material producido de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia.
- Cursos de formación de multiplicadores de la GAI-SCA, dirigidos al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de la GAI. Este curso tendrá carácter teórico-práctico, será desarrollado con la participación de miembros de los equipos que participaron activamente en el proceso de definición de la GAI-SCA. Se sugiere explorar en los grupos de participantes las estrategias metodológicas para realizar esta actividad, con el fin de maximizar el aprendizaje significativo. Con esto se busca generar nodos territoriales (departamentales, distritales y municipales) que puedan encargarse del proceso educativo en todo el país y de esta forma descentralizar el proceso para facilitar y agilizar la implementación y adopción de la GAI-SCA.

- La selección de los integrantes del grupo de multiplicadores tendrá como criterios: experiencia docente, reconocimiento por sus pares, ubicación geográfica que garantice el cubrimiento de todos los posibles usuarios desde su rol como multiplicador, buen manejo de las tecnologías de información y comunicación. Se sugiere organizar dos grupos para realizar estos cursos, así:
 - o Profesionales del Ministerio de Salud y Protección Social y de las instituciones involucradas directamente en la adopción de la GAI-SCA, docentes de las universidades formadoras de profesionales en salud y miembros de las juntas directivas de las asociaciones de profesionales y sociedades científicas.
 - o Profesionales en salud representantes de las diferentes direcciones territoriales o secretarías departamentales y municipales de salud, representantes de instituciones en las cuales se deban adoptar las guías basadas en la evidencia. En este grupo se sugiere involucrar a los posibles tutores de las actividades virtuales.
- Curso Virtual sobre la GAI-SCA y su aplicación en plataformas de educación virtual (por ejemplo Blackboard) ya establecidas: las plataformas de educación virtual (e-Learning) se consideran una herramienta avanzada de tele-enseñanza que permite la transmisión de audio y video de calidad, y material didáctico de apoyo.
 - o Los alumnos, además de recibir la información preestablecida dentro del curso, pueden interactuar en tiempo real con el profesor mediante audio, video o chat. Consta de un sistema de gestión e información de cursos, alumnos, material y contenido desarrollado en un entorno Web (sistema asíncrono) y un sistema multimedia en tiempo real (sistema síncrono); este sistema permite llegar simultáneamente a un número ilimitado de alumnos conectados a la red.
 - o El cubrimiento amplio y la flexibilidad convierte a este tipo de cursos en una herramienta indispensable para la educación sobre las guías, pues permitirá que todos los profesionales interesados en el tema puedan acceder a educación especializada sobre el mismo, obviando limitaciones inherentes al desplazamiento y disponibilidad de tiempo.
 - o Las universidades también disponen de las plataformas (Blackboard y otras) que se pueden explorar para el desarrollo del curso y la formación de tutores desde los contenidos, así como del manejo de las tecnologías de información y comunicación.
- Temas sugeridos para cursos de formación en las guías de práctica clínica basadas en la evidencia, tanto virtuales como presenciales:
 - o Proceso de construcción de las guías de práctica clínica.
 - o Importancia de la adopción de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia.
 - o Proceso para la incorporación de las guías en las dinámicas institucionales.
 - o Recomendaciones de cada guía de práctica clínica basadas en la evidencia.
 - o Flujogramas para la orientación de la práctica clínica.
 - o Monitoreo o seguimiento y evaluación de guías basadas en la evidencia.
- Se recomienda que con estos talleres se llegue a toda la población objetivo de las guías de práctica clínica y que sean desarrollados en alianza con universidades formadoras de profesionales en salud. Es importante que dentro del proceso de desarrollo de estos talleres, se prevea una alternativa resumida

del mismo (ponencia/conferencia), con el fin de participar en eventos académicos, foros y encuentros de relevancia para el grupo poblacional objetivo.

Medios de Comunicación Interactiva como canales para la educación

En la estrategia de educación, los medios interactivos proporcionan información académica sobre las guías de práctica clínica por demanda al público objetivo, e incluyen: el Internet y los programas informáticos presentados en el sitio Web, o como CD interactivo para su uso sin conexión a Internet.

Actividades propuestas para este medio:

- Disponibilidad de documentos de la GAI-SCA en página Web para su estudio como parte de la aplicación d e la propuesta de favorecer la libertad de uso, distribución y reproducción de este documento.
- Disponibilidad de la documentación relacionada y de soporte (biblioteca virtual) para la GAI-SCA en la página Web.
- Revista electrónica trimestral sobre las guías de práctica clínica basadas en la evidencia con contenido especializado, con recomendaciones para su aplicación, divulgación y enseñanza.
- CD's o DVD's con todos los documentos mencionados en los anteriores numerales, para su uso sin conexión a Internet.
- Se propone realizar una biblioteca virtual dentro de la página Web de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia para descarga de documentos destinados al equipo de trabajo y al público en general. Se debe contar con disponibilidad documentación relacionada y de soporte sobre las guías de práctica clínica. Para garantizar la dinámica de este medio, se requiere la asignación permanente de un grupo de expertos en el tema, que coordine la actividad de actualización y contacto con usuarios para recoger propuestas, estudiarlas y decidir publicación del material; se propone rotar esta responsabilidad entre grupos de profesionales de instituciones, durante un periodo de dos años.
- Se propone realizar una interface de actualización interna, clasificada por temas y fechas de publicación, que permita que el equipo de trabajo suba documentos de interés para la comunidad de usuarios, a la biblioteca.

Presencia académica en eventos

Participación en eventos que estén dirigidos a profesionales pertenecientes al grupo objetivo, por medio de conferencias y talleres. Estos eventos pueden ser encuentros gremiales, coloquios, simposios y congresos, entre otros, a desarrollarse en todo el territorio nacional.

Conferencias en versiones resumidas para su inclusión en eventos seleccionados dentro de este plan

Talleres sobre aspectos específicos de las guías de práctica clínica para desarrollar en eventos seleccionados.

9.4. Fase 4: Monitorización, seguimiento y evaluación (indicadores clínicos y de gestión) de la implementación de la GAI-SCA

En este documento se estima que la implementación de la GAI-SCA supone, que los Profesionales Médicos dispongan de la adherencia suficiente para que la GAI-SCA sea aplicada para lo cual debe disponerse de

indicadores que la identifiquen y la midan, y que se cuente con un entorno institucional favorable para que la GAI-SCA sea implementada. Para estimar estos aspectos se propone un Tablero General de Indicadores que busca identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI-SCA.

El Tablero de Indicadores está fundamentado en la metodología contenida en el **Balanced Score Card**, y propone que la implementación sea seguida en las siguientes perspectivas:

Perspectivas que aplican para la GAI-SCA

- **Perspectiva Financiera:** la implementación de la GAI-SCA exige esfuerzos financieros institucionales que pueden redimirse en un período determinado. La redención de los costos atribuibles a la implementación de la GAI-SCA puede realizarse con recursos financieros frescos obtenidos por la venta de servicios, y especialmente por el ahorro o la contención de costos que sin la GAI-SCA podría ser poco probable lograr.
- **Perspectiva del Cliente:** la implementación de la GAI-SCA debe permitir que los usuarios directos e indirectos de los servicios de salud experimenten un cambio traducido en un logro cuando demandan atenciones atribuibles al SCA. Pacientes, familiares, y las EPS de las que provienen, (o de la Autoridad Sanitaria si se trata de no asegurados sin capacidad de pago), deben identificar en la implementación de la GAI-SCA una trayectoria de decisión de la institución y de sus profesionales que es favorablemente diferente comparada con situaciones en las que no se dispone de GAI-SCA.
- **Perspectiva de Crecimiento y Aprendizaje:** la implementación de la GAI-SCA debe permitir que los profesionales que las usen, desarrollen capacidades para resolver efectivamente los problemas relacionados con la práctica clínica requerida en casos de SCA, todo lo cual debe también traducirse en procesos asistenciales mejorados y efectivos.
- **Perspectiva Clínica:** corresponde a aspectos específicos clínicos y asistenciales que los expertos han determinado como adecuados para la GAI-SCA basada en la evidencia:
 - o **Producción:** identifica el número de eventos o fenómenos que han sido intervenidos con ocasión de la implementación de la GAI-SCA.
 - o **Productividad:** identifica la participación de cada Profesional en el logro alcanzado con el uso de la GAI-SCA.
 - o **Calidad:** identifica la forma en que la GAI-SCA logra intervenir eventos adversos atribuibles a la prestación de servicios de salud.

El **Anexo 11**. Tablero Indicadores GAI-SCA, es una matriz general que se recomienda para el seguimiento a la implementación de la GAI-SCA.

10. Incentivos para la implementación de las GAI basadas en la evidencia

El sistema de incentivos para la garantía de la calidad se define como “el Sistema que permita, estimule y retribuya una buena atención a la salud y que desaliente al mismo tiempo comportamientos inadecuados de cualquier índole, ya sea por parte de los médicos, de los usuarios o de los administradores”(3). Esta definición se encuentra incluida en el manual del sistema obligatorio de la garantía de la calidad, y es precisamente la que se aplica en el proceso de seleccionar los incentivos, durante la implementación de la GAI-SCA.

Los incentivos para el mejoramiento de la calidad disponibles como instrumentos de política pública se clasifican según el manual anteriormente mencionado en las siguientes categorías: Incentivos económicos “puros”: el mejoramiento de la calidad es motivado por la posibilidad de obtener ganancias económicas, ya sea porque la calidad genera mayores ventas y/o aumenta los márgenes de rentabilidad. Como ejemplo, en nuestro medio pueden considerarse la participación sin costo en cursos que ofrecen instituciones y agencias con las que el Ministerio de Salud y Protección Social tenga convenios de cooperación técnica; acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI-SCA bajo la modalidad Convocatoria Institucional; apoyo económico para elaboración de posters, traducción y publicación de artículos, etc.

Incentivos de prestigio: la calidad busca mantener o mejorar la imagen o reputación. Por ejemplo, la evaluación de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS se propone como un incentivo para acceder a recursos financieros, para mejorar la calificación de los grupos o para la inclusión de investigadores en bases de datos de pares evaluadores, entre otras.

Incentivos legales: se desmotiva la disminución de la calidad por medio de sanciones.

Incentivos de carácter ético y profesional: En el caso particular de la prestación de servicios de salud existen incentivos para el mejoramiento de la calidad propios del sector; la calidad se mantiene o se mejora para cumplir con la responsabilidad de representar los intereses del paciente. Por ejemplo, puede brindarse apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS, asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos; apoyo para digitación de datos y uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC's), preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas, y otros similares.

El SGSSS podrá definir el nivel de cumplimiento de indicadores con el cual las instituciones o los profesionales tengan la posibilidad de acceder a los incentivos propuestos.

11. Protección de la propiedad intelectual de la GAI-SCA

Sin detrimento de las leyes nacionales e internacionales de Protección de la Propiedad Intelectual, se entiende que la GAI-SCA basada en la evidencia es propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y por lo tanto, los usuarios de sus contenidos no podrán hacer uso indiscriminado de este material, sin la correspondiente autorización del Ministerio o de quien éste delegue.

En todos los casos en los que esta GAI-SCA sea utilizada para la gestión de las organizaciones del sector salud en Colombia, deberá hacerse mención tanto de la propiedad sobre los derechos de autor de la que dispone el Ministerio, como de la coautoría de la Universidad de Antioquia representada por el Grupo Desarrollador de la GAI-SCA.

La GAI-SCA basada en la evidencia es una tecnología al servicio de la sociedad colombiana, y no constituye un documento sujeto de transacciones, por lo tanto, y bajo la gravedad del incumplimiento de leyes nacionales sobre la materia, en ningún caso se autoriza su comercialización.

No está autorizada la reproducción parcial o total de la GAI-SCA, sin la correspondiente autorización del Ministerio de Salud y Protección Social.

Todas las adopciones o adaptaciones que los usuarios se encuentren en capacidad de producir en relación con la GAI-SCA, deberán otorgar los créditos de autoría y coautoría tanto al Ministerio de Salud y Protección Social, como al Grupo Desarrollador de la Universidad de Antioquia.

Bibliografía

1. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 5. England2005. p. 23.
2. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet. 362. England2003. p. 1225-30.
3. Colombia. Ministerio de la Protección Social Programa de Apoyo a la Reforma de Salud y Centro de Gestión Hospitalaria. Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad. Pautas de Auditoría para el mejoramiento de la Calidad de la Atención en Salud Imprenta Nacional de Colombia. Bogotá, 2007.

Anexos

- Anexo 1. Encuesta de puntos de vista y preferencias de los pacientes
- Anexo 2. Talleres de Formación
- Anexo 3. Conflicto de intereses
- Anexo 4. Preguntas genéricas y estructuradas
- Anexo 5. Calificación de los desenlaces
- Anexo 6. Búsqueda Sistemática de GPC
- Anexo 7. Guías que pasan la calificación AGREE II.
- Anexo 8. Búsqueda de la Evidencia
- Anexo 9. Calidad de la evidencia. (Tablas GRADE)
- Anexo 10. Evaluaciones económicas
- Anexo 11. Indicadores de implementación de la GAI
- Anexo 12. Estrategias de comunicación y socialización desarrolladas

Tablas, figuras y gráficas

Tabla 1.	Sistema de calificación GRADE
Tabla 2.	Niveles de Calidad de la Evidencia
Tabla 3.	Fuerza de las Recomendaciones
Tabla 4.	Cantidad de pacientes según la probabilidad pre-prueba de SCA
Tabla 5.	Cantidad de pacientes según la probabilidad pre-prueba de SCA
Tabla 6.	Tratamiento farmacológico SCA con y sin elevación del ST
Tabla 7.	Clasificación AHCPR
Tabla 8.	Contraindicaciones para terapia fibrinolítica
Tabla 9.	Recomendaciones alimentarias y nutricionales para la prevención de enfermedades cardiovasculares
Tabla 10.	Pregunta económica en formato PECOT-R
Tabla 11.	Información de efectividad utilizada en los modelos
Tabla 12.	Precio unitario ponderado de los medicamentos
Tabla 13.	Precio unitario y anual de los medicamentos antiagregantes
Tabla 14.	Instituciones participantes en el análisis de tarifas y número de afiliados, 2011
Tabla 15.	Costo unitario de los procedimientos incluidos en los modelos
Tabla 16.	Costos de los desenlaces considerados en los modelos
Tabla 17.	Costos de los desenlaces
Tabla 18.	Ticagrelor vs. Clopidogrel: 1 año y 10 años
Tabla 19.	Ticagrelor vs. Clopidogrel: análisis de sensibilidad precio del clopidogrel
Tabla 20.	Prasugrel vs. Clopidogrel: resultados caso base (1 año y 10 años)
Tabla 21.	Prasugrel vs. Clopidogrel: Análisis de sensibilidad precio del clopidogrel
Tabla 22.	Resumen Fases y Estrategias de Implementación de la GAI-SCA

- Figura 1. Sensibilidad
- Figura 2. Especificidad
- Figura 3. Árbol de decisiones para la comparación entre ticagrelor y clopidogrel
- Figura 4. Modelo de Markov para la comparación entre ticagrelor y clopidogrel
- Figura 5. Árbol de decisiones para la comparación entre prasugrel y clopidogrel
- Figura 6. Modelo de Markov para la comparación entre prasugrel y clopidogrel
- Figura 7. Resultados de las simulaciones del modelo de ticagrelor
- Figura 8. Curva de aceptabilidad para la comparación entre ticagrelor y clopidogrel
- Figura 9. Resultados de las simulaciones del modelo de prasugrel
- Figura 10. Curva de aceptabilidad para la comparación entre prasugrel y clopidogrel
- Figura 11. Resultados de las simulaciones del modelo de prasugrel
- Figura 12. Curva de aceptabilidad para la comparación entre prasugrel y clopidogrel

- Gráfica 1. Diagnóstico inicial en SCA probable
- Gráfica 2. Tipos de terapia revascularización en SCA sin ST
- Gráfica 3. Elección de la terapia de revascularización en SCA sin ST
- Gráfica 4. Estrategias de reperfusión en SCA con ST

Artículo especial

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

Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Marco Roffi* (coordinador) (Suiza), Carlo Patrono* (coordinador) (Italia), Jean-Philippe Collet** (Francia), Christian Mueller** (Suiza), Marco Valgimigli** (Países Bajos), Felicita Andreotti (Italia), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Michael A. Borger (Alemania), Carlos Brotons (España), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Suiza), Gerd Hasenfuss (Alemania), Keld Kjeldsen (Dinamarca), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ulf Landmesser (Alemania), Julinda Mehilli (Alemania), Debabrata Mukherjee (Estados Unidos), Robert F. Storey (Reino Unido) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Helmut Baumgartner (coordinador de revisión de GPC) (Alemania), Oliver Gaemperli (coordinador de revisión de GPC) (Suiza), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Colin Baigent (Reino Unido), Héctor Bueno (España), Raffaele Bugiardini (Italia), Scipione Carerj (Italia), Filip Casselman (Bélgica), Thomas Cuisset (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Martin Halle (Alemania), Christian Hamm (Alemania), David Hildick-Smith (Reino Unido), Kurt Huber (Austria), Efsthios Iliodromitis (Grecia), Stefan James (Suecia), Basil S. Lewis (Israel), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Dimitrios Richter (Grecia), Thomas Rosemann (Suiza), Udo Sechtem (Alemania), Ph. Gabriel Steg (Francia), Christian Vrints (Bélgica) y José Luis Zamorano (España)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.001>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:1061-7.

*Autores para correspondencia: Division of Cardiology, University Hospital, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Ginebra 14, Suiza.

Correo electrónico: Marco.Roffi@hcuge.ch (M. Roffi).

Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, IT-00168 Roma, Italia.

Correo electrónico: carlo.patrono@rm.unicatt.it (C. Patrono).

**Se puede consultar las filiaciones de los coordinadores de sección en el apéndice.

Los miembros del Comité de la ESC para la Elaboración de GPC y los revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología aparecen listados en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Asociación de Cuidados Cardiovasculares Agudos (ACCA), Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR), Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), Asociación Europea de Intervencionismo Coronario Percutáneo (EAPCI), Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA).

Consejos: Consejo de Enfermería Cardiovascular y Profesiones Afines (CCNAP), Consejo de Práctica Cardiológica (CCP), Consejo de Cuidados Cardiovasculares Primarios (CCPC).

Grupos de Trabajo: Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Fisiopatología y Microcirculación Coronaria, Trombosis.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para gestionar tales permisos.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que haya alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la guía de práctica clínica (GPC) de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y las GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Se puede consultar las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

© The European Society of Cardiology 2015. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Cuidados coronarios agudos • Síndromes coronarios agudos • Angioplastia • Anticoagulación • Apixabán • Ácido acetilsalicílico • Aterotrombosis • Bloqueadores beta • Bivalirudina • Cirugía de revascularización coronaria • Cangrelor • Unidad de dolor torácico • Clopidogrel • Dabigatran • Diabetes • Estrategia invasiva precoz • Enoxaparina • Sociedad Europea de Cardiología • Fondaparinux • Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa • Guía de práctica clínica • Heparina • Troponina de alta sensibilidad • Isquemia miocárdica • Nitratos • Infarto de miocardio sin elevación del ST • Inhibición plaquetaria • Prasugrel • Recomendaciones • Revascularización • Monitorización del ritmo cardíaco • Rivaroxabán • Estatina • Stent • Ticagrelor • Angina inestable • Vorapaxar

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....	3	5.2.7.2.Tratamiento combinado con inhibidores de P2Y ₁₂ (véase el anexo web)	18
1. Preámbulo.....	4	5.2.7.3.Tratamiento anticoagulante adyuvante (véase el anexo web).....	18
2. Introducción.....	5	5.2.8.Vorapaxar (véase el anexo web)	18
2.1. Definiciones, fisiopatología y epidemiología.....	5	5.2.9.Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	18
2.1.1. Definición universal de infarto de miocardio.....	5	5.3. Anticoagulación	19
2.1.1.1. Infarto de miocardio de tipo 1.....	5	5.3.1. Anticoagulación durante la fase aguda	19
2.1.1.2. Infarto de miocardio de tipo 2.....	5	5.3.1.1. Heparina no fraccionada	19
2.1.2. Angina inestable en la era de las troponinas cardíacas de alta sensibilidad	5	5.3.1.2. Heparina de bajo peso molecular	20
2.1.3. Fisiopatología y epidemiología (véase el anexo web).....	5	5.3.1.3. Fondaparinux	20
3. Diagnóstico	6	5.3.1.4. Bivalirudina	20
3.1. Presentación clínica	6	5.3.2.Anticoagulación tras la fase aguda	20
3.2. Exploración física	6	5.3.3.Recomendaciones sobre anticoagulación en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	21
3.3. Herramientas diagnósticas	6	5.4. Manejo del tratamiento antiagregante oral en pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo	21
3.3.1. Electrocardiograma	6	5.4.1. Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea	21
3.3.2. Biomarcadores	6	5.4.2.Pacientes en tratamiento médico o que requieren cirugía de revascularización coronaria	23
3.3.3.Algoritmos para confirmar o descartar el diagnóstico	8	5.4.3.Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica	23
3.3.4.Técnicas de imagen no invasivas	9	5.5. Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas (véase el anexo web)	24
3.3.4.1. Evaluación funcional	9	5.5.1. Medidas generales de apoyo (véase el anexo web)	24
3.3.4.2.Evaluación anatómica	10	5.5.2.Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento antiagregante (véase el anexo web)	24
3.4. Diagnóstico diferencial	10	5.5.3.Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web)	24
4. Evaluación del riesgo y resultados	10	5.5.4.Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web).....	24
4.1. Presentación clínica, electrocardiograma y biomarcadores.....	10	5.5.5.Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular (véase el anexo web)	24
4.1.1. Presentación clínica	10	5.5.6.Complicaciones hemorrágicas relacionadas con las intervenciones coronarias percutáneas (véase el anexo web)	24
4.1.2. Electrocardiograma	10	5.5.7.Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria (véase el anexo web)	24
4.1.3. Biomarcadores	11	5.5.8.Transfusión (véase el anexo web)	24
4.2. Evaluación del riesgo isquémico	11	5.5.9.Recomendaciones sobre el manejo de hemorragias y transfusiones sanguíneas en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	24
4.2.1. Evaluación del riesgo agudo	11	5.6. Coronariografía invasiva y revascularización.....	24
4.2.2.Monitorización del ritmo cardíaco	11	5.6.1. Coronariografía invasiva	25
4.2.3.Riesgo a largo plazo	12	5.6.1.1. Patrones de enfermedad arterial coronaria.....	25
4.3. Evaluación del riesgo de hemorragia.....	12	5.6.1.2. Identificación de la lesión culpable	25
4.4. Recomendaciones para diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardíaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST	12	5.6.1.3. Reserva fraccional de flujo	25
5. Tratamiento	13	5.6.2.Estrategia invasiva sistemática frente a estrategia invasiva selectiva.....	26
5.1. Tratamiento farmacológico de la isquemia	13	5.6.3. Planificación de la estrategia invasiva	26
5.1.1. Medidas generales de apoyo	13	5.6.3.1. Estrategia invasiva inmediata (< 2 h)	26
5.1.2. Nitratos	13	5.6.3.2.Estrategia invasiva temprana (< 24 h)	26
5.1.3. Bloqueadores beta	13	5.6.3.3.Estrategia invasiva (< 72 h)	27
5.1.4. Otras clases de fármacos (véase el anexo web)	14	5.6.3.4.Estrategia invasiva selectiva	27
5.1.5. Recomendaciones para el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST	14	5.6.4. Tratamiento conservador	28
5.2. Inhibición plaquetaria	14	5.6.4.1. Pacientes con enfermedad arterial coronaria ...	28
5.2.1. Ácido acetilsalicílico	14		
5.2.2. Inhibidores de P2Y ₁₂	14		
5.2.2.1. Clopidogrel	14		
5.2.2.2.Prasugrel	14		
5.2.2.3.Ticagrelor	14		
5.2.2.4.Cangrelor	16		
5.2.3. Planificación de la administración de inhibidores de P2Y ₁₂	16		
5.2.4. Monitorización del tratamiento con inhibidores de P2Y ₁₂ (véase el anexo web)	17		
5.2.5. Interrupción prematura del tratamiento antiagregante oral	17		
5.2.6. Duración del tratamiento antiagregante doble	17		
5.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	18		
5.2.7.1. Instauración del tratamiento antes o durante el procedimiento (véase el anexo web).....	18		

5.6.4.1.1. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva	28	5.8.7.3. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	33
5.6.4.1.2. Enfermedad arterial coronaria no apta para revascularización	28	5.8.8. Pacientes que requieren tratamiento analgésico o antiinflamatorio crónico (véase el anexo web)	33
5.6.4.2. Pacientes con coronariografía normal (véase el anexo web)	28	5.8.9. Cirugía no cardíaca (véase el anexo web)	33
5.6.5. Intervención coronaria percutánea	28	5.9. Manejo a largo plazo	33
5.6.5.1. Retos y aspectos técnicos	28	5.9.1. Tratamiento médico para la prevención secundaria	33
5.6.5.2. Acceso vascular	29	5.9.1.1. Tratamiento hipolipemiente	34
5.6.5.3. Estrategias de revascularización y resultados	29	5.9.1.2. Tratamiento antitrombótico	34
5.6.6. Cirugía de revascularización coronaria	29	5.9.1.3. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	34
5.6.6.1. Planificación de la cirugía y de la interrupción del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)	30	5.9.1.4. Bloqueadores beta	34
5.6.6.2. Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía de revascularización coronaria	30	5.9.1.5. Antagonistas de los receptores de mineralcorticoides	34
5.6.6.3. Aspectos técnicos y resultados (véase el anexo web)	30	5.9.1.6. Tratamiento antihipertensivo	34
5.6.7. Intervencionismo coronario percutáneo frente a cirugía de revascularización	30	5.9.1.7. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes diabéticos	34
5.6.8. Manejo de los pacientes en shock cardiogénico	30	5.9.2. Modificaciones del estilo de vida y rehabilitación cardíaca	34
5.6.9. Recomendaciones sobre la coronariografía y la revascularización de la estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	31	5.9.3. Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST	34
5.7. Particularidades de sexo (véase el anexo web)	31	6. Indicadores de actuación	35
5.8. Poblaciones y condiciones especiales (véase el anexo web)	31	7. Resumen de la estrategia de manejo	35
5.8.1. Pacientes ancianos y frágiles (véase el anexo web)	31	8. Lagunas en la evidencia	37
5.8.1.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST	31	9. Mensajes sobre qué se debe hacer y qué no se debe hacer	37
5.8.2. Diabetes mellitus (véase el anexo web)	31	10. Anexo web	38
5.8.2.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST	31	11. Agradecimientos	49
5.8.3. Enfermedad renal crónica (véase el anexo web)	32	12. Apéndice	49
5.8.3.1. Ajuste de la dosis del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)	32	13. Bibliografía	50
5.8.3.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del ST	32		
5.8.4. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (véase el anexo web)	32		
5.8.4.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST	32		
5.8.4.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST	32		
5.8.5. Fibrilación auricular (véase el anexo web)	33		
5.8.5.1. Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST	33		
5.8.6. Anemia (véase el anexo web)	33		
5.8.7. Trombocitopenia (véase el anexo web)	33		
5.8.7.1. Trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (véase el anexo web)	33		
5.8.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina (véase el anexo web)	33		

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
 AHA: American Heart Association
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos
 AIT: accidente isquémico transitorio
 ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 AVK: antagonista de la vitamina K
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CK: creatinina
 CK-MB: isoenzima MB de la creatinina
 COX: ciclooxigenasa
 CV: cardiovascular
 DM: diabetes mellitus
 EAC: enfermedad arterial coronaria
 ECDA: ensayo clínico con distribución aleatoria
 ECG: electrocardiograma
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 HNF: heparina no fraccionada
 HR: hazard ratio
 i.v.: intravenoso
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 IM: infarto de miocardio
 IMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST
 IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST
 INR: razón internacional normalizada

MACE: eventos cardiacos adversos mayores
 NACO: nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K)
 OR: *odds ratio*
 RR: riesgo relativo
 RRR: reducción del riesgo relativo
 RVD: revascularización del vaso diana
 s.c.: subcutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST
 SLF: *stent* liberador de fármaco
 SM: *stent* metálico sin recubrimiento
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TC: tomografía computarizada
 TCa: tiempo de coagulación activado
 TCMD: tomografía computarizada multidetector
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, teniendo en cuenta no solo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su cuidado, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona responsable de sus cuidados.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, ha publicado gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Se puede encontrar las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC en la sección de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

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

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

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité de la ESC y expertos externos revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual es aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por el Comité de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La elaboración de la presente GPC se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúme-

Tabla 2
Niveles de evidencia

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

Tabla 1
Clases de recomendación

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

nes en diapositivas y tarjetas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las páginas *web* de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que la aplicación de las recomendaciones clínicas influye favorablemente en los resultados clínicos.

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

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definiciones, fisiopatología y epidemiología

El síntoma principal que pone en marcha el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) es el dolor torácico. Basándose en el electrocardiograma (ECG), se puede diferenciar dos grupos de pacientes:

1. Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirá, en último término, un infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (IMCEST). En estos casos, el objetivo del tratamiento es la reperusión inmediata mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico¹.
2. Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. En estos pacientes, los cambios electrocardiográficos pueden incluir una elevación transitoria del segmento ST, una depresión persistente o transitoria del segmento ST, una inversión de las ondas T, ondas T planas o una seudonormalización de las ondas T o el ECG puede ser normal.

El espectro clínico de los SCA sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) incluye tanto a pacientes asintomáticos en el momento de la presentación como a pacientes con isquemia activa, inestabilidad eléctrica o hemodinámica, o en parada cardíaca. La correlación patológica a nivel del miocardio es la necrosis de cardiomiocitos (IM sin elevación del ST [IMSEST]) o, menos frecuentemente, la isquemia miocárdica sin pérdida celular (angina inestable). Un pequeño porcentaje de pacientes puede sufrir isquemia miocárdica caracterizada por uno o más de los siguientes síntomas: dolor torácico prolongado o recurrente, depresión significativa del segmento ST en ECG de 12 derivaciones, insuficiencia cardíaca e inestabilidad hemodinámica o eléctrica. Debido a la cantidad de miocardio en riesgo y el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales, está indicada la realización inmediata de coronariografía y, si procede, revascularización.

2.1.1. Definición universal de infarto de miocardio

El IM agudo se define como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda². El diagnóstico de IM agudo requiere que se cumpla una combinación de criterios, entre ellos, la detección de un aumento o una disminución de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponina cardíaca de alta sensibilidad), con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes parámetros:

1. Síntomas de isquemia.
2. Cambios significativos en el ST-onda T o bloqueo de rama izquierda nuevos o presumiblemente nuevos en ECG de 12 derivaciones.
3. Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
4. Evidencia detectada por imagen de nueva o presumiblemente nueva pérdida de miocardio viable o anomalía regional en la motilidad de la pared.
5. Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia.

2.1.1.1. Infarto de miocardio de tipo 1

El IM de tipo 1 se caracteriza por la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa aterosclerótica que produce la formación de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias, con la consiguiente reducción del flujo miocárdico o embolización distal y la ulterior necrosis miocárdica. El paciente puede presentar enfermedad arterial coronaria (EAC) subyacente grave, pero en algunas ocasiones (un 5-20% de los casos) puede tratarse de aterosclerosis coronaria no obstructiva o que no haya evidencia angiográfica de EAC, particularmente en las mujeres²⁻⁵.

2.1.1.2. Infarto de miocardio de tipo 2

El IM de tipo 2 es la necrosis miocárdica producida por una entidad distinta de la inestabilidad de la placa coronaria que contribuye al desajuste entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno². Entre sus mecanismos se incluyen el espasmo arterial coronario, la disfunción endotelial coronaria, las taquiarritmias, las bradiarritmias, la anemia, la insuficiencia respiratoria, la hipotensión y la hipertensión grave. Además, en pacientes críticos y en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca mayor, la necrosis miocárdica puede estar relacionada con los efectos perjudiciales de algunos fármacos y toxinas⁶.

La definición universal de IM incluye, además, el IM de tipo 3 (IM con desenlace mortal cuando no se dispone de biomarcadores) e IM de tipos 4 y 5 (relacionados con intervención coronaria percutánea [ICP] y cirugía de revascularización coronaria [CABG] respectivamente).

2.1.2. Angina inestable en la era de las troponinas cardíacas de alta sensibilidad

La angina inestable se define como la isquemia miocárdica en reposo o con mínimo esfuerzo en ausencia de necrosis de cardiomiocitos. Entre pacientes no seleccionados con sospecha de SCA-SEST ingresados en el servicio de urgencias, la introducción de las determinaciones de troponinas de alta sensibilidad, en lugar de las determinaciones estándar, resultó en un aumento de la detección de IM (aumento absoluto de un ~4%, aumento relativo del 20%) y en una disminución recíproca del diagnóstico de angina inestable⁷⁻¹⁰. Comparados con los pacientes con IMSEST, los pacientes con angina inestable no padecen necrosis miocárdica, tienen un riesgo de muerte sustancialmente menor y obtienen menos beneficios del tratamiento antiagregante intensivo y el tratamiento invasivo precoz^{2-4,6-13}.

2.1.3. Fisiopatología y epidemiología (véase el anexo web)

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Presentación clínica

El dolor anginoso en pacientes con SCASEST puede tener las siguientes presentaciones:

- Dolor anginoso prolongado (> 20 min) en reposo
- Angina de nueva aparición (*de novo*) (clase II o III de la clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society*)²¹
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (angina *in crescendo*) de la *Canadian Cardiovascular Society* o
- Angina post-IM agudo

La angina prolongada y la angina *de novo/in crescendo* se observan, respectivamente, en un 80 y un 20% de los pacientes. El dolor torácico típico se caracteriza por una sensación retroesternal de presión o pesadez («angina») que irradia hacia el brazo izquierdo (menos frecuentemente hacia ambos brazos o a brazo derecho), el cuello o la mandíbula, y que puede ser intermitente (normalmente dura varios minutos) o persistente. También pueden aparecer síntomas adicionales como sudoración, náusea, dolor abdominal, disnea y síncope. Las presentaciones atípicas incluyen el dolor epigástrico, los síntomas similares a la indigestión y la disnea aislada. Estos síntomas atípicos se observan más frecuentemente en pacientes de más edad, en mujeres y en pacientes con diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) o demencia²²⁻²⁴. La exacerbación de los síntomas por el esfuerzo físico y su alivio en reposo aumentan la probabilidad de isquemia miocárdica. El alivio de los síntomas tras la administración de nitratos no es específico del dolor anginoso, ya que se ha observado en otras causas de dolor torácico agudo²⁴. En los pacientes que acuden a urgencias, las características del dolor torácico tienen un valor limitado para el diagnóstico de IM agudo²⁴. La edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de EAC, la DM, la hiperlipemia, la hipertensión, la insuficiencia renal, la manifestación previa de EAC y enfermedad arterial periférica o carotídea aumentan la probabilidad de SCASEST. Las entidades que pueden exacerbar o precipitar el SCASEST son, entre otras: la anemia, la infección, la inflamación, la fiebre y los trastornos metabólicos o endocrinos (particularmente, los trastornos tiroideos).

3.2. Exploración física

La exploración física suele ser normal en los pacientes con sospecha de SCASEST. En caso de que haya signos de insuficiencia cardíaca o inestabilidad eléctrica, se debe acelerar el diagnóstico y el tratamiento. La auscultación cardíaca puede revelar un soplo sistólico producido por regurgitación mitral isquémica, que se asocia a mal pronóstico, o por estenosis aórtica (que semeja el SCA)²⁵. Rara vez un soplo sistólico indica la presencia de una complicación mecánica (como la rotura de músculo papilar o una comunicación interventricular) de un IM subagudo y probablemente no detectado. La exploración física permite identificar signos de dolor torácico producido por causas no coronarias (como embolia pulmonar, síndromes aórticos agudos, miopericarditis o estenosis aórtica) o enfermedades extracardíacas (como neumotórax, neumonía o enfermedades reumáticas). En este contexto, el dolor torácico que se reproduce cuando se ejerce presión contra el tórax tiene un valor predictivo negativo relativamente alto para el SCASEST^{24,26}. Según la presentación, se puede tener en cuenta los trastornos abdominales (p. ej., espasmo esofágico, esofagitis, úlcera gástrica, colecistitis, pancreatitis) para el diagnóstico diferencial. Las diferencias en la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores o entre los brazos, el pulso irregular, la distensión yugular venosa, los ruidos cardíacos, el roce pericárdico o el dolor por palpación torácica o abdominal son hallazgos físicos que

apuntan a un diagnóstico alternativo. Otros hallazgos, como la palidez, la sudoración o el temblor, deben orientar hacia condiciones precipitantes, como la anemia y la tirotoxicosis²⁷.

3.3. Herramientas diagnósticas

3.3.1. Electrocardiograma

El ECG de 12 derivaciones en reposo es la principal herramienta diagnóstica para la evaluación de los pacientes con sospecha de SCA (figura 1). Se debe realizar en los primeros 10 min de la llegada del paciente a urgencias o, preferiblemente, durante el primer contacto prehospitalario con los servicios médicos de urgencias y debe interpretarlo inmediatamente un médico cualificado²⁸. Si bien, en el contexto del SCASEST, el ECG puede ser normal en más de un tercio de los pacientes, las alteraciones electrocardiográficas características incluyen la depresión del ST, la elevación transitoria del ST y cambios en la onda T^{1,18}. Si las derivaciones estándar no son concluyentes y el paciente tiene signos o síntomas que indican isquemia miocárdica activa, deben registrarse derivaciones adicionales; la oclusión de la arteria circunfleja izquierda o el IM ventricular derecho solo son detectables en las derivaciones V₇-V₉ y V_{3R} y V_{4R} respectivamente². En pacientes con signos y síntomas sugestivos, la presencia de una elevación persistente del segmento ST indica un diagnóstico de IMCEST que requiere reperusión inmediata¹. La comparación con registros de ECG previos puede tener valor, particularmente en pacientes con alteraciones electrocardiográficas previas. En caso de síntomas persistentes o recurrentes o de diagnóstico incierto, se recomienda obtener registros adicionales de ECG de 12 derivaciones. En los pacientes con bloqueo de rama izquierda o marcapasos, el ECG no sirve de ayuda para el diagnóstico de SCASEST.

3.3.2. Biomarcadores

Los biomarcadores son un complemento a la valoración inicial y el ECG para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes con sospecha de SCASEST. La determinación de un biomarcador de daño miocárdico, preferiblemente troponinas cardíacas de alta sensibilidad, es obligatoria en todos los pacientes con sospecha de SCASEST^{2,6,8}. Las troponinas cardíacas son biomarcadores más sensibles y específicos de daño miocárdico que la creatinina (CK), su isoenzima MB (CK-MB) y la mioglobina⁶. Si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica, la elevación dinámica de troponinas cardíacas por encima del percentil 99 de individuos sanos indica infarto de miocardio². En pacientes con IM, los títulos de troponinas cardíacas aumentan rápidamente tras la aparición de los síntomas (normalmente durante la primera hora si se emplean determinaciones de alta sensibilidad) y permanecen elevados durante un tiempo variable (normalmente varios días)^{2,6}. Los avances tecnológicos en el campo de la determinación de troponinas cardíacas han mejorado la capacidad de detección y cuantificación del daño celular miocárdico^{2,6,8,10,29-37}. En Europa, se emplean mayoritariamente plataformas automatizadas para la determinación de troponinas cardíacas, que pueden ser sensibles (permiten la detección de troponinas cardíacas en un ~20-50% de individuos sanos) o ultrasensibles (detección en un ~50-90% de individuos sanos). Las determinaciones ultrasensibles son más recomendables que las de menor sensibilidad^{2,6,8}. La mayoría de los análisis que se emplean en los puntos de atención de pacientes no pueden considerarse sensibles ni ultrasensibles^{8,35}. Por ello, la ventaja que ofrecen los análisis a pie de cama (*point-of-care*), como la rapidez en la obtención de los resultados, se ve contrarrestada por sus menores sensibilidad, precisión diagnóstica y valor predictivo negativo. En términos generales, los análisis automatizados se han estudiado en más profundidad que los análisis en el punto de atención de pacientes^{2,6,8}. Dado que estas técnicas continúan mejorando y los parámetros de rendimiento dependen tanto del propio

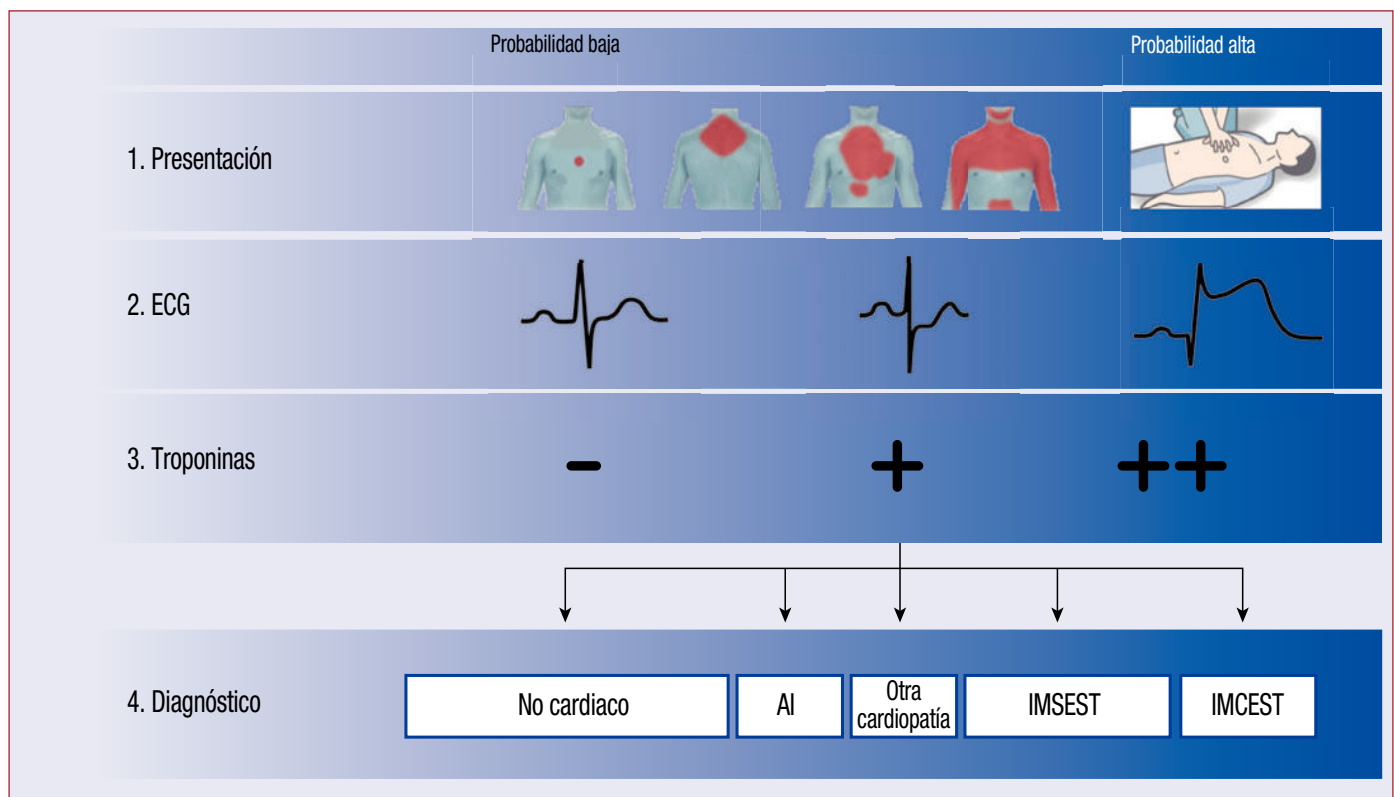


Figura 1. Valoración inicial de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Esta valoración se basa en la integración de características de baja o alta probabilidad derivadas de la presentación clínica (como síntomas, signos vitales, etc.), el ECG de 12 derivaciones y las troponinas cardíacas. El porcentaje del diagnóstico final que se deriva de estos parámetros aparece representado por el tamaño de sus respectivas cajas. El campo «Otra cardiopatía» incluye la miocarditis, el síndrome de *tako-tsubo* o las taquiarritmias, entre otros. El campo de diagnóstico «No cardiaco» se refiere a enfermedades torácicas, como la neumonía o el neumotórax. Las troponinas cardíacas deben interpretarse como un marcador cuantitativo: cuanto más alto el valor, mayor probabilidad de infarto de miocardio. En pacientes con parada cardíaca o inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardiovascular, un médico cualificado deberá realizar e interpretar inmediatamente una ecocardiografía tras el ECG. Si en la valoración inicial hay sospecha de disección aórtica o embolia pulmonar, se recomienda realizar un estudio de dímero D y TCMD de acuerdo con algoritmos diagnósticos específicos^{42,43}. AI: angina inestable; IMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; TCMD: tomografía computarizada multidetector.

análisis como del hospital, no se puede establecer recomendaciones respecto al lugar en que se realiza la determinación (laboratorio central o a la cabecera del paciente)^{2,6,8,38}. Los datos de grandes estudios multicéntricos coinciden en mostrar que la determinación de troponinas sensibles o ultrasensibles aumenta la precisión diagnóstica de IM en el momento de presentación de los síntomas, comparada con las determinaciones convencionales, especialmente en pacientes atendidos poco después de la aparición de dolor torácico, y permite confirmar o descartar más rápidamente el diagnóstico de IM (véase la sección 3.3.3 y la tabla 3)^{2,6,8,29-34}.

En la mayoría de los pacientes con disfunción renal, no se debe atribuir las elevaciones de troponinas cardíacas primero a un aclaramiento disminuido y considerarlas inofensivas, dado que, en este contexto, algunas cardiopatías, como la EAC crónica y la cardiopatía hipertensiva, suelen ser las causa de la elevación de troponinas⁴¹. Otras entidades potencialmente mortales, como la disección aórtica y la embolia pulmonar, pueden producir aumento de la concentración de troponina y se deben considerar en el diagnóstico diferencial (tabla 4).

Entre los múltiples biomarcadores evaluados para el diagnóstico de los SCASEST, solo la CK-MB y la copeptina parecen tener importancia clínica^{2,6,8,10,44-50}. Comparada con la troponina cardíaca, la CK-MB muestra una disminución más rápida tras el IM y puede ser más útil para determinar el momento en que se produjo daño miocárdico y detectar el reinarto precoz^{2,6,8,10}. La determinación de la copeptina (extremo terminal carboxílico de la prohormona vasopresina) per-

Tabla 3

Implicaciones clínicas de las troponinas de alta sensibilidad

Comparadas con las determinaciones convencionales de troponina, las pruebas de alta sensibilidad:

- Tienen mayor valor predictivo negativo de IM agudo
- Reducen el intervalo «ciego a la troponina» y permiten detectar más rápidamente el IM agudo
- Resultan en un aumento absoluto de ~4% y un aumento relativo de ~20% en la detección del IM de tipo 1 y una reducción correspondiente del diagnóstico de angina inestable
- Se asocian a una detección 2 veces superior del infarto de miocardio de tipo 2

Los valores de troponina cardíaca de alta sensibilidad deben interpretarse como marcadores cuantitativos de daño de cardiomiocitos (a mayor valor, mayor posibilidad de IM):

- Las elevaciones 5 veces superiores al LSN tienen un alto valor predictivo positivo de IM agudo de tipo 1
- Las elevaciones 3 veces superiores al LSN tienen un pequeño valor predictivo positivo (50-60%) para el IM agudo y pueden estar asociadas a un amplio espectro de enfermedades
- Es frecuente detectar cierta concentración de troponina cardíaca circulante en individuos sanos

La caída o la subida de la troponina cardíaca diferencian el daño cardiomiocitario agudo del crónico (cuanto más pronunciado es el cambio, mayor es la probabilidad de IM agudo)

IM: infarto de miocardio; LSN: límite superior de la normalidad.

Tabla 4

Entidades distintas del infarto agudo de miocardio de tipo 1 asociadas con la elevación de troponinas cardíacas

Taquiarritmias
Insuficiencia cardíaca
Urgencias hipertensivas
Enfermedades críticas (p. ej., shock/sepsis/quemaduras)
Miocarditis*
Miocardopatía de tako-tsubo
Cardiopatía estructural (p. ej., estenosis aórtica)
Disección aórtica
Embolia o hipertensión pulmonar
Disfunción renal y cardiopatías asociadas
Espasmo coronario
Evento neurológico agudo (p. ej., ictus o hemorragia subaracnoidea)
Contusión cardíaca o procedimientos cardíacos (CABG, ICP, ablación, marcapasos, cardioversión o biopsia endomiocárdica)
Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Enfermedades infiltrativas (p. ej., amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, escleroderma)
Toxicidad farmacológica (doxorubicina, 5-fluorouracilo, herceptina) o por veneno de serpiente
Esfuerzo físico extremo
Rabdomiolisis

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea. En negrita las entidades más frecuentes.

*Incluye la extensión miocárdica de la endocarditis o la pericarditis.

mite cuantificar el nivel de estrés endógeno en distintas afecciones, incluido el IM. Dado que el nivel de estrés endógeno suele ser invariablemente elevado al inicio del IM, el valor añadido de la coceptina,

comparada con la determinación convencional de troponinas cardíacas (menos sensibles), es considerable⁴⁴⁻⁵⁰. Por lo tanto, se recomienda el uso sistemático de la determinación de coceptina como biomarcador adicional para descartar precozmente el diagnóstico de IM siempre que no sea posible la determinación de troponinas cardíacas sensibles o ultrasensibles. La coceptina puede tener incluso un valor adicional a las troponinas cardíacas de alta sensibilidad para descartar precozmente el infarto de miocardio⁴⁴⁻⁴⁸.

3.3.3. Algoritmos para confirmar o descartar el diagnóstico

Debido a sus altas sensibilidad y precisión diagnóstica para la detección de IM durante su presentación, las determinaciones de alta sensibilidad permiten acortar el tiempo hasta la realización de la segunda determinación de troponinas cardíacas. Esto reduce sustancialmente el retraso en el diagnóstico, acorta la estancia en urgencias y reduce costes^{2,6,8,10,29-36}. Se recomienda seguir el algoritmo de 0 h/3 h (figura 2). Opcionalmente se puede recomendar el algoritmo de 0 h/1 h, siempre que se disponga de troponinas cardíacas de alta sensibilidad con un algoritmo validado (figura 3). Los algoritmos de 0 h/1 h se basan en dos conceptos: en primer lugar, la troponina cardíaca de alta sensibilidad es una variable continua y la probabilidad de IM aumenta cuanto mayores sean los títulos de troponinas³⁹; en segundo lugar, los cambios absolutos de los títulos durante la primera hora pueden emplearse como sustitutos de los cambios absolutos durante 3 o 6 h y proporcionan un valor diagnóstico añadido a la determinación inicial de troponinas³⁹. Los valores de corte para el algoritmo de 0 h/1 h son específicos para cada prueba^{36,39,51-55}. Estos algoritmos deben integrarse siempre con una valoración clínica detallada y el ECG de 12 derivaciones, y en caso de dolor torácico prolongado o recurrente, es imprescindible tomar nuevas muestras de sangre (tabla 5, en el anexo web).

El valor predictivo negativo de IM en pacientes en los que este se descartó (asignados al grupo «descartar») superó el 98% en varias cohortes de validación^{30-34,36,39,51-55}. Combinado con los hallazgos clínicos y electrocardiográficos, el algoritmo 0 h/1 h puede identificar a

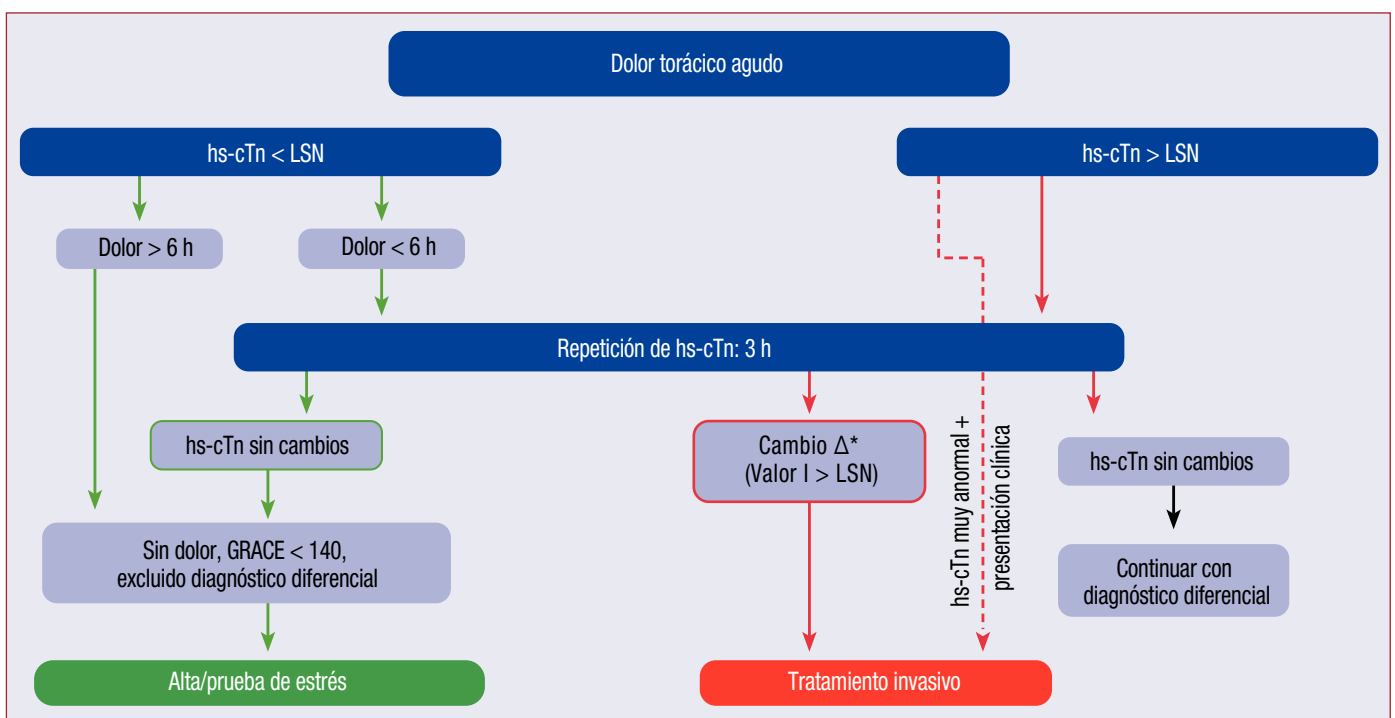


Figura 2. Algoritmo de 0 h/3 h para descartar el SCAEST empleando pruebas de troponinas cardíacas de alta sensibilidad. GRACE: escala del *Global Registry of Acute Coronary Events*; hs-cTn: troponina cardíaca de alta sensibilidad; LSN: límite superior de la normalidad, percentil 99 de la población normal de referencia. *Cambio Δ, dependiente de la prueba. La hs-cTn muy anormal se refiere a valores 5 veces superiores al LSN.

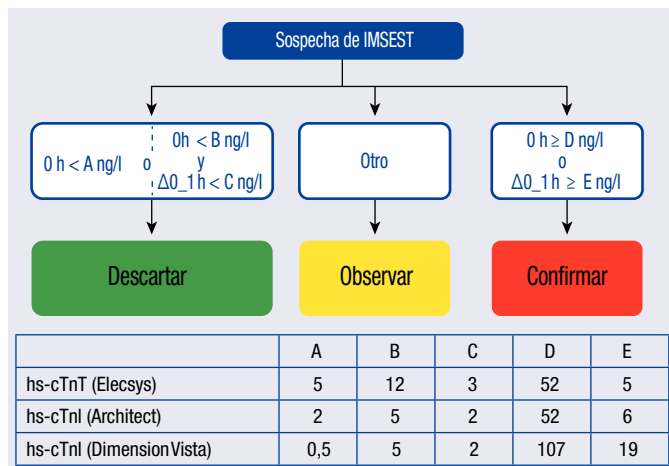


Figura 3. Algoritmos de 0 h/1 h de confirmación o descarte mediante pruebas de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (hs-cTn) en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) atendidos en el servicio de urgencias. Las 0 h y 1 h se refieren al tiempo transcurrido desde el primer análisis de sangre. Se puede descartar inmediatamente un IMSEST si la concentración de hs-cTn es muy baja. El IMSEST también puede descartarse si los títulos basales son bajos y no aumentan significativamente durante la primera hora. La probabilidad de IMSEST es alta si la concentración inicial de hs-cTn es moderadamente alta o si aumenta claramente durante la primera hora. Los puntos de corte son específicos de las pruebas. Se están desarrollando puntos de corte para nuevas determinaciones de hs-cTn.

pacientes candidatos a alta precoz y tratamiento ambulatorio. El valor predictivo positivo para el IM en los pacientes que cumplieron los criterios de confirmación fue de un 75-80%^{30-34,39,53-55}. La mayoría de los pacientes que cumplían estos criterios, pero sus diagnósticos fueron diferentes de IM, sufrían enfermedades que normalmente requieren una coronariografía para un diagnóstico más preciso, como el síndrome de *tako-tsubo* y la miocarditis^{39,53-55}. Los pacientes que no cumplen los criterios de confirmación ni de exclusión representan un grupo heterogéneo que requiere pruebas adicionales si no se encuentran otras razones para la elevación de troponinas cardíacas. Muchos de estos pacientes requieren una nueva determinación de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (p. ej., a las 3 h). Debe considerarse la coronariografía en los pacientes con alto grado de sospecha de SCA-SEST, mientras que en los pacientes con una probabilidad baja o media debe considerarse la coronariografía por tomografía computarizada (TC). No están indicadas otras pruebas diagnósticas adicionales en el servicio de urgencias si se han identificado otras entidades alternativas, como la respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular o una emergencia hipertensiva.

Para descartar rápidamente el IM, se puede considerar dos estrategias alternativas a los algoritmos de 0 h/1 h o 0 h/3 h que han sido adecuadamente validadas. La primera es un protocolo de exclusión de 2 h que combina la escala de riesgo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) con el ECG y troponinas cardíacas de alta sensibilidad durante la presentación que permitió descartar el IM de manera segura en el 40% de los pacientes⁵⁶⁻⁵⁸. La segunda, una estrategia basada en dos biomarcadores que combina cifras normales de troponina cardíaca y valores bajos de copeptina (< 10 pmol/l) durante la presentación, mostró un valor predictivo negativo muy alto para el IM, lo que hace innecesarias las pruebas seriadas para algunos pacientes seleccionados⁴⁴⁻⁵⁰. Cuando se emplea cualquier algoritmo, hay que tener presentes tres aspectos fundamentales: a) se debe emplear los algoritmos solo en combinación con toda la información clínica disponible, incluida una valoración detallada de las características del dolor torácico y el ECG; b) en pacientes que llegan rápidamente al hospital (p. ej., durante la primera hora tras la aparición del dolor), la segunda determinación de troponina cardíaca debe realizarse a las 3 h, debido a la dependencia temporal de la liberación de troponinas, y

c) dado que la elevación tardía de troponina cardíaca se ha descrito en un ~1% de los pacientes, se debe realizar pruebas seriadas de troponina cardíaca si la sospecha clínica sigue siendo alta o cuando el paciente sufra dolor torácico recurrente^{52,54}. La troponina cardíaca de alta sensibilidad ofrece también una precisión diagnóstica muy alta en pacientes con disfunción renal. Para obtener la mejor aplicación clínica de estas pruebas, es preciso emplear los puntos de corte específicos de la prueba, que son más altos en pacientes con disfunción renal⁵⁹.

3.3.4. Técnicas de imagen no invasivas

3.3.4.1. Evaluación funcional

Los servicios de urgencias y unidades de dolor torácico deben disponer siempre de ecocardiografía transtorácica, que médicos cualificados deben realizar/interpretar en todos los pacientes hospitalizados por SCA-SEST. Esta modalidad de imagen permite identificar alteraciones que indican isquemia miocárdica o necrosis (p. ej., hipocinesia segmentaria o acinesia). En caso de que no haya alteraciones significativas de la movilidad de la pared, la detección de una disminución de la perfusión miocárdica por ecocardiografía de contraste o una reducción de la función regional mediante imágenes de *strain* y *strain rate* puede mejorar el valor diagnóstico y pronóstico de la ecocardiografía convencional^{60,61}. Además, la ecocardiografía permite detectar otras afecciones relacionadas con el dolor torácico, como la disección aórtica aguda, el derrame pericárdico, la estenosis valvular aórtica, la miocardiopatía hipertrófica o la dilatación ventricular derecha compatible con embolia pulmonar aguda. Asimismo, la ecocardiografía es la herramienta diagnóstica de elección para los pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardíaco⁶². La evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), que se realizará como muy tarde antes del alta hospitalaria, es importante para estimar el pronóstico; la ecocardiografía y también otras modalidades de imagen pueden proporcionar esta información.

A los pacientes sin cambios isquémicos en el ECG de 12 derivaciones y troponinas cardíacas negativas (preferiblemente de alta sensibilidad) que no tienen dolor torácico durante varias horas, se les puede realizar una prueba de imagen con estrés durante el ingreso o poco después del alta. La prueba de imagen con estrés es preferible al ECG de esfuerzo por su mayor precisión diagnóstica⁶³. Varios estudios han mostrado que la ecocardiografía de estrés (con dobutamina o dipiridamol) con resultado normal tiene alto valor predictivo negativo de isquemia y se asocia con una excelente evolución de los pacientes^{64,65}. Asimismo, se ha demostrado que la ecocardiografía de estrés tiene mayor valor pronóstico que el ECG de esfuerzo^{64,66}. El empleo adicional de contraste puede mejorar la detección de bordes endocárdicos y facilitar la detección de isquemia⁶⁷.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) permite evaluar al mismo tiempo la perfusión y las alteraciones de la movilidad de la pared, y los pacientes con dolor torácico agudo y una RMC de estrés normal tienen un excelente pronóstico a corto y medio plazo⁶⁸. La RMC también permite identificar tejido cicatricial (mediante realce tardío de gadolinio) y diferenciarlo de un infarto reciente (mediante imágenes potenciadas en T2 para delinear el edema miocárdico)^{69,70}. Además, la RMC facilita el diagnóstico diferencial entre el infarto y la miocarditis o el síndrome de *tako-tsubo*⁷¹. De forma similar, se ha demostrado la utilidad de la técnica de imagen de perfusión miocárdica nuclear para la estratificación de pacientes con dolor torácico agudo que indica SCA. La gammagrafía miocárdica en reposo, mediante la detección de defectos fijos de perfusión que indican necrosis miocárdica, puede ayudar en la clasificación inicial de pacientes con dolor torácico sin cambios electrocardiográficos ni troponinas cardíacas elevadas⁷². La combinación de imagen en estrés-reposo aumenta la capacidad de evaluación de la isquemia; el resultado normal de esta prueba se asocia con una excelente evolución del paciente^{73,74}. Las modalidades de

imagen en estrés-reposo no suelen estar disponibles en servicios de atención las 24 h.

3.3.4.2. Evaluación anatómica

La TC multidetectores (TCMD) permite la visualización de las arterias coronarias, y un resultado normal excluye la presencia de EAC. Un metanálisis de nueve estudios ($n = 1.349$ pacientes) ha demostrado valores predictivos negativos altos para la exclusión del SCA (por la exclusión de la EAC) y excelentes resultados en pacientes de urgencias que presentaban una probabilidad pretest de SCA baja o intermedia y una angio-TC normal⁷⁵. Cuatro estudios con distribución aleatoria (ECDA) estudiaron el papel de la TCMD ($n = 1.869$ pacientes) comparado con la atención convencional ($n = 1.397$ pacientes) en la clasificación de pacientes con riesgo bajo-intermedio que se presentaron en el servicio de urgencias sin signos electrocardiográficos de isquemia o con concentraciones de troponinas cardíacas no concluyentes⁷⁶⁻⁷⁹. En el seguimiento a 1-6 meses, no se contabilizó ninguna muerte y un metanálisis posterior demostró resultados comparables entre las dos estrategias (sin diferencias en la incidencia de IM, reingresos en urgencias tras el alta o rehospitalizaciones), y mostró que la TCMD se asoció a una reducción de los costes del servicio de urgencias y de la duración del ingreso⁸⁰. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se emplearon troponinas de alta sensibilidad, que también pueden reducir la estancia en el hospital. También se observó que la TCMD se asoció a un aumento del uso de la angiografía invasiva (el 8,4 frente al 6,3%; *odds ratio* [OR] = 1,36; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,03-1,80; $p = 0,030$)⁸⁰. Por ello, la coronariografía por TCMD puede emplearse para descartar la presencia de EAC (no es útil en pacientes con EAC conocida). Otros factores que limitan el papel de la coronariografía por TCMD son la presencia de calcificación extensa (puntuación de calcio alta) y la frecuencia cardíaca elevada o irregular; además, se necesita un buen grado de experiencia y esta técnica no está disponible actualmente las 24 h. Por último, no se ha validado el uso de la coronariografía por TCMD en el contexto agudo en pacientes con *stents* o CABG previa. Es importante señalar que la angio-TC permite excluir eficientemente otras causas de dolor torácico que sin tratamiento se asocian a una mortalidad alta, como embolia pulmonar, disección aórtica y neumotórax por tensión⁸¹.

3.4. Diagnóstico diferencial

Entre pacientes no seleccionados que llegan al servicio de urgencias con dolor torácico agudo, cabe esperar las siguientes prevalencias: IMCEST, 5-10%; IMSEST, 15-20%; angina inestable, 10%; otras

cardiopatías, 15%, y enfermedades no cardíacas, 50%^{48,51,52,56-58}. Algunas entidades cardíacas y no cardíacas pueden semejar SCASEST (tabla 6).

Las entidades que siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial del SCASEST, porque son potencialmente mortales pero también tratables, son la disección aórtica, la embolia pulmonar y el neumotórax por tensión. Debe realizarse urgentemente una ecocardiografía a todos los pacientes con inestabilidad hemodinámica de posible origen cardiovascular (CV)⁶².

Se recomienda radiografía de tórax a todos los pacientes con probabilidad baja de SCASEST para detectar neumonía, neumotórax, fractura de costillas u otros trastornos torácicos. El síndrome de *tako-tsubo* y el espasmo arterial coronario se describen brevemente en el epígrafe 5.6.4.2 del anexo web. El ictus puede acompañarse de cambios electrocardiográficos, alteraciones de la movilidad de la pared y un aumento de troponinas cardíacas²⁶. La mayoría de los pacientes que llegan a urgencias con dolor torácico agudo tienen alguna afección no cardíaca que lo causa. En muchas ocasiones el dolor es reumático y, por lo tanto, benigno y autolimitado y no requiere hospitalización. Las características del dolor torácico pueden ayudar en cierta medida a la pronta identificación de estos pacientes²⁴.

4. EVALUACIÓN DEL RIESGO Y RESULTADOS

4.1. Presentación clínica, electrocardiograma y biomarcadores

4.1.1. Presentación clínica

Aparte de algunos marcadores clínicos de riesgo considerados universales, como la edad avanzada, la DM y la insuficiencia renal, la manifestación clínica inicial es altamente predictora del pronóstico a corto plazo⁸². El dolor torácico en reposo conlleva un pronóstico más desfavorable que los síntomas que aparecen durante el esfuerzo físico. En pacientes con síntomas intermitentes, el aumento del número de episodios antes del episodio principal también afecta negativamente al pronóstico. La taquicardia, la hipotensión, la insuficiencia cardíaca y la regurgitación mitral nueva durante la presentación predicen un peor pronóstico y requieren un diagnóstico y manejo rápidos^{25,82-84}.

4.1.2. Electrocardiograma

La presentación en el ECG inicial predice el riesgo a corto plazo¹⁸. Los pacientes con depresión del segmento ST tienen un pronóstico peor que los pacientes con un ECG normal^{85,86}. El número de derivaciones que muestran la depresión del ST y la magnitud de la depre-

Tabla 6
Diagnóstico diferencial de los síndromes coronarios agudos en el contexto del dolor torácico agudo

Cardíaco	Pulmonar	Vascular	Gastrointestinal	Ortopédico	Otros
Miopericarditis, miocardiopatías*	Embolia pulmonar	Disección aórtica	Esofagitis, reflujo o espasmo	Trastornos osteomusculares	Trastornos de ansiedad
Taquiarritmias	Neumotórax (por tensión)	Aneurisma aórtico sintomático	Úlcera péptica, gastritis	Traumatismo torácico	Herpes zóster
Insuficiencia cardíaca aguda	Bronquitis, neumonía	Ictus	Pancreatitis	Daño o inflamación muscular	Anemia
Urgencias hipertensivas	Pleuritis		Colecistitis	Costocondritis	
Estenosis valvular aórtica				Afecciones de la columna cervical	
Miocardiopatía de <i>tako-tsubo</i>					
Espasmo coronario					
Traumatismo cardíaco					

En negrita el diagnóstico diferencial más frecuente y/o importante.

*La miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva puede causar angina o malestar torácico.

sión indican la extensión y la gravedad de la isquemia y se correlacionan, por una parte, con el pronóstico y, por otra, con el beneficio del tratamiento invasivo⁸⁷. Una depresión del ST $\geq 0,05$ mV en dos o más derivaciones contiguas, en el contexto clínico adecuado, indica un SCASEST y se asocia a un pronóstico adverso⁸⁵. La depresión del ST combinada con la elevación transitoria del ST identifica a un subgrupo de pacientes de alto riesgo⁸⁸, mientras que la combinación con una inversión de la onda T no altera el valor pronóstico de la depresión del ST. Aunque la inversión aislada de la onda T al ingreso no se relaciona con peor pronóstico que la ausencia de cambios electrocardiográficos, frecuentemente desencadena una respuesta más rápida de diagnóstico y tratamiento⁸⁶.

4.1.3. Biomarcadores

Además de su utilidad diagnóstica, la determinación de troponinas cardíacas aporta información pronóstica adicional a las variables clínicas y electrocardiográficas en términos de mortalidad a corto y largo plazo. Mientras que la troponina T y la troponina I de alta sensibilidad tienen una precisión diagnóstica comparable, la troponina T de alta sensibilidad tiene mayor precisión pronóstica^{89,90}. Cuanto mayor es la cifra de troponina de alta sensibilidad durante la presentación, mayor es el riesgo de muerte^{6,8,10,39}. Se han asociado múltiples biomarcadores con la mortalidad en el SCASEST y algunos de ellos aportan un valor pronóstico adicional al de la troponina cardíaca^{8,48-50}. Se debe determinar la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de todos los pacientes con SCASEST porque afectan al pronóstico y son elementos clave del método *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE 2.0) para la estimación del riesgo (véase el apartado 4.2). Los péptidos natriuréticos (como el péptido natriurético de tipo B, la fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B y la región media del propéptido natriurético de tipo A) están ampliamente validados y proporcionan información pronóstica adicional a la de la troponina cardíaca⁹¹. En cierta medida, se puede decir lo mismo de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y otros biomarcadores nuevos, como la región media de proadrenomedulina, el factor 15 de diferenciación de crecimiento y la copeptina. Sin embargo, no se ha demostrado que determinar estos marcadores mejore el manejo de los pacientes y su valor añadido a la estimación del riesgo mediante el método GRACE 2.0 parece ser marginal. Por lo tanto y hasta la fecha, no se puede recomendar el uso sistemático de estos biomarcadores para la evaluación pronóstica.

4.2. Evaluación del riesgo isquémico

En los SCASEST la evaluación cuantitativa del riesgo isquémico mediante métodos de estimación (escalas de puntuación o *scores*) es superior a la evaluación clínica por sí sola. La clasificación de riesgo GRACE proporciona una estratificación del riesgo más precisa tanto al ingreso como al alta^{92,93}. La calculadora de riesgo GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), sin necesidad de calcular una puntuación, proporciona una estimación directa de la mortalidad durante la hospitalización, a los 6 meses, a 1 año y a los 3 años. También proporciona la combinación de riesgo de muerte o IM al año⁹⁴. Las variables empleadas por el método GRACE 2.0 para la estimación de riesgo son la edad, la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la creatinina sérica, la clase Killip en la presentación, la parada cardíaca al ingreso, la elevación de biomarcadores cardíacos y la desviación del ST. Si la clase Killip o la concentración de creatinina sérica no están disponibles, se puede calcular una escala modificada añadiendo insuficiencia renal y uso de diuréticos respectivamente. La escala de riesgo TIMI usa 7 variables en un sistema de puntuación aditivo: edad ≥ 65 años, tres o más factores de riesgo de EAC, EAC conocida, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en los últimos 7 días, angina grave (dos o más episodios en 24 h), cambio del ST $\geq 0,5$ mm y un marcador cardíaco positivo (<http://www.timi.org/index>.

<http://www.timi.org/index> php?page=calculators)⁸². Este método es fácil de usar, pero su capacidad discriminativa es inferior a las de la escala de riesgo GRACE y el calculador de riesgo GRACE 2.0. Aunque el valor de las escalas de riesgo como herramienta de evaluación pronóstica es indiscutible, el impacto de su implementación en los resultados de los pacientes no se ha estudiado adecuadamente^{95,96}.

4.2.1. Evaluación del riesgo agudo

Se debe valorar rápidamente a los pacientes con sospecha de SCASEST para identificar a los pacientes con isquemia miocárdica activa que tienen riesgo de arritmias potencialmente mortales y requieren estrecha monitorización y coronariografía inmediata. Estos pacientes deben ser monitorizados en servicios interdisciplinarios de urgencias o en unidades de dolor torácico hasta que se confirme o se descarte el diagnóstico de IM. El mayor reto que se presenta es la integración de la presentación clínica y la información obtenida en el ECG, los análisis de troponinas y las pruebas de imagen en una estrategia estandarizada de manejo⁹⁷. La evaluación del riesgo agudo guía la evaluación inicial, la elección del lugar de atención (p. ej., la unidad de cuidados intensivos o la de cuidados críticos, la unidad de cuidados intermedios, la unidad de monitorización de pacientes hospitalizados o planta) y el tratamiento, incluido el tratamiento antitrombótico y la planificación de la coronariografía. El riesgo es más alto en el momento de la presentación y puede seguir siendo alto durante varios días, aunque disminuye rápidamente, dependiendo de la presentación clínica, las comorbilidades, la anatomía coronaria y la revascularización⁹⁸. Se debe comunicar al paciente y su familia el riesgo estimado.

4.2.2. Monitorización del ritmo cardíaco

La revascularización precoz y el uso de fármacos antitrombóticos y bloqueadores beta han reducido considerablemente la incidencia de arritmias potencialmente mortales en la fase aguda a menos del 3%, y la mayoría de las complicaciones arrítmicas se producen durante las primeras 12 h desde la aparición de los síntomas^{99,100}. Los pacientes con arritmias potencialmente mortales suelen tener antecedentes de insuficiencia cardíaca, fracción de eyección del VI (FEVI) $< 30\%$ y EAC de tres vasos. Los pacientes con SCASEST que llegan al hospital rápidamente tras la aparición de los síntomas, sin elevación o con elevación leve-moderada de biomarcadores cardíacos, función normal del VI y EAC de un vaso tratada eficazmente con ICP pueden recibir el alta al día siguiente. En el otro extremo del espectro están los pacientes con SCASEST y EAC multivaso, en los que quizá no se logre la revascularización completa en una sola sesión (o no sea posible la revascularización). Estos pacientes pueden tener una evolución complicada (p. ej., insuficiencia cardíaca) o enfermedad cardíaca previa, comorbilidades importantes, edad avanzada o necrosis miocárdica extensa reciente^{101,102}. Los pacientes con troponina cardíaca negativa (p. ej., los pacientes con angina inestable), sin síntomas persistentes o recurrentes y un ECG normal no requieren necesariamente monitorización del ritmo cardíaco o ingreso hospitalario.

Los pacientes con IMSEST y riesgo de arritmias bajo requieren monitorización del ritmo cardíaco durante al menos 24 h o hasta la revascularización coronaria (lo que ocurra antes) en una unidad de cuidados intermedios o coronarios, mientras que los pacientes con riesgo de arritmias intermedio-alto pueden requerir monitorización del ritmo cardíaco durante más de 24 h en una unidad de cuidados intensivos o coronarios o intermedios, dependiendo de la presentación clínica, el grado de revascularización y la evolución inmediata tras la revascularización (tabla 7). Se recomienda que personal médico debidamente equipado y entrenado en el manejo de arritmias potencialmente mortales y parada cardíaca acompañe a los pacientes durante su traslado a otras instalaciones y durante el tiempo que requieran monitorización continua del ritmo cardíaco.

Tabla 7

Recomendaciones sobre la unidad de atención y el tiempo de monitorización del ritmo cardiaco según la presentación clínica tras la confirmación del diagnóstico de SCASEST

Presentación clínica	Unidad	Monitorización del ritmo cardiaco
Angina inestable	Planta normal o alta	No
IMSEST con riesgo bajo de arritmias cardíacas ^a	Unidad de cuidados intermedios o unidad de cuidados coronarios	≤ 24 h
IMSEST con riesgo intermedio o alto de arritmias cardíacas ^b	Unidad de cuidados intensivos/ coronarios o unidad de cuidados intermedios	> 24 h

IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

^aSi no se presenta ninguno de estos criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias mayores, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronarias críticas adicionales en vasos importantes o complicaciones relacionadas con la revascularización percutánea.

^bSi no se presentan uno o más de los criterios expuestos anteriormente.

4.2.3. Riesgo a largo plazo

Además de los factores de riesgo a corto plazo, hay una serie de condiciones que influyen en el riesgo a largo plazo, entre ellas un curso clínico complicado, la disfunción sistólica del VI, la fibrilación auricular, la gravedad de la EAC, el estado de la revascularización, la evidencia de isquemia residual en pruebas no invasivas y las comorbilidades no cardíacas. En el seguimiento a 1 año, las tasas de muerte, IM y SCA recurrente en registros contemporáneos sobre SCASEST son > 10%. Mientras que las complicaciones a corto plazo se relacionan con la rotura de placas coronarias y trombosis asociada, la mayor parte de las complicaciones tardías son el resultado de la progresión de la aterosclerosis coronaria y sistémica^{98,103}.

4.3. Evaluación del riesgo de hemorragia

Las complicaciones hemorrágicas mayores se asocian con un aumento de la mortalidad en los SCASEST^{104,105}. Las clasificaciones de riesgo de hemorragia se han desarrollado a partir de cohortes de registros y ensayos clínicos en el contexto de los SCA y las ICP. La clasificación de riesgo de hemorragia *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation* (CRUSADE) de las guías de práctica clínica de ACC/AHA (<http://www.crusadebleedingscore.org>) se desarrolló a partir de una cohorte de 71.277 pacientes con SCASEST (cohorte de derivación) y después se validó en una cohorte de 17.857 pacientes (cohorte de validación) del mismo registro¹⁰⁶. La clasificación de riesgo hemorrágico CRUSADE tiene en cuenta las características basales del paciente (sexo femenino, historia de DM, historia de enfermedad vascular periférica o ictus), las variables clínicas al ingreso (frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, signos de insuficiencia cardíaca) y las pruebas de laboratorio al ingreso (hematocrito, aclaramiento de creatinina) para estimar la probabilidad que tiene el paciente de sufrir una complicación hemorrágica mayor durante su hospitalización. Sin embargo, el rendimiento de este modelo para la clasificación del riesgo fue bajo (estadístico C = 0,68 en pacientes tratados con una estrategia conservadora y C = 0,73 en pacientes sometidos a tratamiento invasivo).

La clasificación de riesgo de hemorragia *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy* (ACUITY) se derivó de una cohorte conjunta de 17.421 pacientes con SCA (SCASEST e IMCEST) incluidos en los estudios ACUITY y HORIZONS-AMI¹⁰⁴. Se identificaron seis variables predictivas basales independientes (sexo femenino, edad avanzada, creatinina sérica elevada, recuento leucocitario, anemia y presentación como IMSEST o IMCEST) y una variable relacionada con el tratamiento (uso de heparina no fraccionada [HNF] y un inhibidor

de la glucoproteína IIb/IIIa [GPIIb/IIIa] más que la bivalirudina sola). Esta clasificación de riesgo identificó a pacientes con riesgo aumentado de hemorragias mayores no relacionadas con la CABG a los 30 días y la mortalidad a 1 año. Sin embargo, esta clasificación de riesgo no se ha validado en una cohorte independiente, no dispone de calculadora de riesgo y el rendimiento del modelo para la clasificación de riesgo es bajo (estadístico C = 0,74). Los cambios introducidos en la cardiología intervencionista, como el mayor uso del acceso radial, la reducción de las dosis de HNF, el uso de la bivalirudina, el menor uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa y la administración de inhibidores más eficaces de los receptores plaquetarios P2Y₁₂ de difosfato de adenosina pueden modificar el valor de predicción de estas clasificaciones de riesgo. El riesgo isquémico y hemorrágico debe valorarse individualmente en cada paciente, aunque muchos de los predictores de complicaciones isquémicas se asocian también a complicaciones hemorrágicas^{104,106}. En términos generales, las clasificaciones de riesgo CRUSADE y ACUITY tienen un valor predictivo razonable para las hemorragias mayores en pacientes con SCA sometidos a coronariografía, aunque la clasificación CRUSADE tiene más capacidad de discriminación¹⁰⁷. Sin embargo, en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico o anticoagulantes orales (ACO), el valor predictivo de estas clasificaciones no está establecido. Además, no se ha investigado el impacto de la integración de estas clasificaciones en los resultados de los pacientes. Considerando estas limitaciones, se puede tener en cuenta el uso de la clasificación de riesgo CRUSADE para cuantificar el riesgo hemorrágico de los pacientes sometidos a coronariografía.

4.4. Recomendaciones para diagnóstico, estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el diagnóstico, la estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Diagnóstico y estratificación del riesgo</i>			
El diagnóstico y la estratificación del riesgo isquémico/hemorrágico a corto plazo deben basarse en la combinación de la historia clínica, síntomas, signos vitales, otros hallazgos físicos, ECG y resultados de laboratorio	I	A	28, 109-112
Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en un plazo de 10 min desde el primer contacto médico, que debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia. En caso de recurrencia de los síntomas o diagnóstico incierto, se repetirá el ECG	I	B	28
Se recomienda obtener otras derivaciones en el ECG (V _{3R} , V _{4R} , V ₇ -V ₉) si se sospecha de isquemia en curso y las derivaciones habituales no son concluyentes	I	C	
Se recomienda determinar la troponina cardíaca con pruebas sensibles o ultrasensibles y obtener los resultados en un plazo de 60 min	I	A	6, 30-36, 39, 51-59, 108
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión (0 h y 3 h) si se dispone de pruebas de alta sensibilidad para la determinación de troponina cardíaca	I	B	6, 30-36, 39, 51-59, 108

Recomendaciones para el diagnóstico, la estratificación del riesgo, técnicas de imagen y monitorización del ritmo cardíaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda un protocolo rápido de exclusión o confirmación (0 h y 1 h) si se dispone de pruebas de alta sensibilidad para la determinación de troponina cardíaca con un algoritmo validado de 0 h/1 h. Está indicado realizar determinaciones adicionales a las 3-6 h si las primeras dos determinaciones de troponina cardíaca no son concluyentes y el estado clínico aún indica SCA	I	B	30-34, 36,39, 51-55
Se recomienda emplear clasificaciones de riesgo establecidas para estimar el pronóstico	I	B	84,94, 106
Se puede considerar el uso de la clasificación CRUSADE en pacientes referidos a coronariografía para cuantificar el riesgo hemorrágico	IIB	B	106,107
Pruebas de imagen			
En pacientes sin dolor torácico recurrente, con ECG normal y valores de troponina cardíaca (preferiblemente de alta sensibilidad) normales pero con sospecha de SCA, está recomendado realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) de isquemia inducible antes de decidir sobre la estrategia invasiva	I	A	64,74,1 13,114
Está recomendada la ecocardiografía para evaluar la función ventricular izquierda regional y total y confirmar o descartar un diagnóstico diferencial ^d	I	C	
Se debe considerar la coronariografía por TCMD como alternativa a la angiografía invasiva para excluir el diagnóstico de SCA cuando la probabilidad de EAC sea baja o intermedia y si la troponina cardíaca y/o ECG no son concluyentes	IIB	A	80
Monitorización			
Se recomienda la monitorización continua del ritmo cardíaco hasta que se confirme o se descarte el diagnóstico de IMSEST	I	C	101
Se recomienda ingresar a los pacientes con IMSEST en una unidad con monitorización	I	C	99,100
Se debe considerar la monitorización del ritmo cardíaco hasta 24 h o ICP (lo que ocurra antes) en pacientes con IMSEST y riesgo de arritmias cardíacas bajo ^e	IIB	C	
Se debe considerar la monitorización del ritmo cardíaco > 24 h en pacientes con IMSEST y riesgo de arritmias cardíacas intermedio-alto ^f	IIB	C	
En ausencia de signos o síntomas de isquemia, se puede considerar la monitorización del ritmo cardíaco en algunos pacientes con angina inestable (sospecha de espasmo coronario o síntomas asociados que indiquen eventos arrítmicos)	IIB	C	

0 h: momento del primer análisis de sangre; 1 h, 3 h: 1 o 3 h después del primer análisis de sangre; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; IMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TCMD: tomografía computarizada multidetector.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dNo se aplica a pacientes en los que se ha descartado el IMSEST que reciben el alta el mismo día.

^eSi no se presenta ninguno de estos criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias mayores, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronarias críticas adicionales en vasos importantes o complicaciones relacionadas con la revascularización percutánea.

^fSi no se presentan uno o más de los criterios expuestos anteriormente.

5. TRATAMIENTO

5.1. Tratamiento farmacológico de la isquemia

5.1.1. Medidas generales de apoyo

El objetivo del tratamiento farmacológico antiisquémico es disminuir la demanda miocárdica de oxígeno (secundaria a la disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial, precarga o contractilidad miocárdica) o aumentar el aporte de oxígeno al miocardio (mediante la administración de oxígeno o a través de la vasodilatación coronaria). Si después del tratamiento no desaparecen rápidamente los signos o síntomas isquémicos, se recomienda realizar inmediatamente una coronariografía, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos y de la concentración de troponina cardíaca. Aunque no hay datos en el contexto de los SCASEST, en un estudio comparativo con distribución aleatoria entre la administración de oxígeno y la administración de aire a 441 pacientes normoxémicos con IMCEST, la administración de oxígeno no se asoció a ningún beneficio y podría estar relacionada con algunos efectos perjudiciales. Debe administrarse oxígeno cuando la saturación arterial de oxígeno es < 90% o si el paciente tiene insuficiencia respiratoria¹¹⁵. A los pacientes cuyos síntomas isquémicos no remiten con nitratos y bloqueadores beta, es razonable administrarles opiáceos mientras se espera a la coronariografía inmediata, con la desventaja de que la morfina podría ralentizar la absorción intestinal de los inhibidores plaquetarios orales.

5.1.2. Nitratos

Los nitratos intravenosos son más eficaces que los nitratos sublinguales para el alivio de los síntomas y la regresión de la depresión del ST. Bajo una estrecha monitorización de la presión arterial, la dosis se aumentará gradualmente hasta que remitan los síntomas y, en pacientes hipertensos, hasta que la presión arterial se normalice, excepto cuando aparezcan efectos secundarios (principalmente dolor de cabeza o hipotensión). Aparte del control de los síntomas, no hay otras indicaciones para el tratamiento con nitratos¹¹⁶. A los pacientes que hayan tomado recientemente un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (en las últimas 24 h si es sildenafil o vardenafil y 48 h si es tadalafil), no se les debe administrar nitratos debido al riesgo de hipotensión grave¹¹⁷.

5.1.3. Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta inhiben competitivamente los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes y reducen el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica. La evidencia de los efectos beneficiosos de los bloqueadores beta en los SCASEST se deriva de un metanálisis de 27 estudios realizados hace algún tiempo, que mostró que el tratamiento con bloqueadores beta se asoció a una reducción relativa del riesgo (RRR) del 13% en la mortalidad durante la primera semana tras el infarto de miocardio¹¹⁸. Un metanálisis posterior, que incluyó a 73.396 pacientes con SCA, mostró una RRR de la mortalidad intrahospitalaria del 8% (p = 0,04) asociada al tratamiento con bloqueadores beta y sin aumento de la incidencia de shock cardiogénico¹¹⁹. Un registro de 21.822 pacientes con IMSEST mostró que, en pacientes con riesgo de shock cardiogénico (edad > 70 años, frecuencia cardíaca > 110 lpm, presión arterial sistólica < 120 mmHg), la tasa observada de shock o muerte aumentó significativamente entre los pacientes tratados con bloqueadores beta durante las primeras 24 h tras el ingreso¹²⁰. Por lo tanto, debe evitarse la administración precoz de bloqueadores beta a estos pacientes si se desconoce la función ventricular. No se debe administrar bloqueadores beta a pacientes con síntomas relacionados con vasospasmo coronario o que consuman cocaína, ya que pueden favorecer el espasmo al dejar la vaso-

constricción mediada por la actividad alfa sin oposición por la vasodilatación mediada por la actividad beta.

5.1.4. Otras clases de fármacos (véase el anexo web)

5.1.5. Recomendaciones para el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Recomendaciones para el uso de fármacos antiisquémicos en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el tratamiento precoz con bloqueadores beta para pacientes con síntomas isquémicos si no hay contraindicaciones	I	B	119
Se recomienda continuar el tratamiento crónico con bloqueadores beta, excepto si el paciente está en clase Killip $\geq$ III	I	B	126
Está indicado el tratamiento oral o intravenoso con nitratos para aliviar la angina ^d ; se recomienda el tratamiento intravenoso con nitratos para pacientes con angina recurrente, hipertensión incontrolada o signos de insuficiencia cardíaca	I	C	
Para pacientes con angina vasospástica sospechada/confirmada, se considerará el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio y nitratos y se evitará el uso de bloqueadores beta	IIa	B	127

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dNo se debe administrar a pacientes que recientemente hayan tomado una dosis de sildenafil o vardenafil (< 24 h) o tadalafilo (< 48 h).

5.2. Inhibición plaquetaria

5.2.1. Ácido acetilsalicílico

El AAS inhibe de modo irreversible la actividad de la ciclooxigenasa (COX) de la prostaglandina-endoperoxido sintasa 1 (COX-1) y suprime, por lo tanto, la producción de tromboxano A₂ durante toda la vida de las plaquetas¹²⁸. El AAS se ha mostrado efectivo en la angina inestable; la incidencia de IM o muerte se redujo de manera concordante en cuatro ensayos clínicos realizados en la era previa a las ICP¹²⁹⁻¹³². Un metanálisis de esos estudios indica que la administración de AAS (hasta 2 años) se asocia con una importante reducción de las complicaciones vasculares mayores del 46%¹³³. En el estudio CURRENT-OASIS 7, que incluyó a 25.086 pacientes con SCA (SCASEST o IMCEST) tratados con una estrategia invasiva, no se observaron diferencias entre el uso de AAS a dosis más altas (300-325 mg/día) o más bajas (75-100 mg/día)¹³⁴. La dosis de carga recomendada de AAS normal (formulación no entérica) es de 150-300 mg y la dosis intravenosa recomendada es de 150 mg. No es necesario monitorizar sus efectos. Los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes se describen en la figura 4.

5.2.2. Inhibidores del P2Y₁₂

5.2.2.1. Clopidogrel

El clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día) es un profármaco inactivo que requiere oxidación por el citocromo P450 en el hígado para generar un metabolito activo (tabla 8). Aproximadamente el 85% del profármaco se hidroliza por esterazas a una forma inactiva que deja solo el 15% del clopidogrel disponible para su transformación en metabolito activo que, de

manera selectiva e irreversible, inactiva los receptores plaquetarios P2Y₁₂ e inhibe así la agregación plaquetaria inducida por ADP^{135,136}. El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con AAS y clopidogrel reduce los eventos isquémicos recurrentes en los SCASEST, comparado con el AAS solo^{137,138}. Sin embargo, hasta un 10% de los pacientes tratados con este tratamiento combinado sufrirán un evento isquémico recurrente durante el primer año tras un SCA, con una tasa de trombosis de hasta el 2%¹³⁹. Este riesgo residual puede explicarse en parte por una inhibición plaquetaria subóptima debido a una respuesta inadecuada al clopidogrel. De hecho, en estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos se ha descrito una importante variabilidad interindividual en la respuesta de inhibición plaquetaria y un riesgo aumentado de complicaciones isquémicas y hemorrágicas en hiporrespondedores e hiperrespondedores al clopidogrel respectivamente¹⁴⁰⁻¹⁴³. Hay evidencia de la implicación de polimorfismos genéticos clave en la variabilidad de la generación de metabolitos y en la eficacia clínica del clopidogrel¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

5.2.2.2. Prasugrel

El prasugrel (dosis de carga de 60 mg y dosis de mantenimiento de 10 mg/día) es un profármaco que bloquea de manera irreversible los receptores plaquetarios P2Y₁₂ con una acción más rápida y un efecto inhibidor más profundo que el clopidogrel (tabla 8). Este compuesto se comparó con el clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día) en el estudio TRITON-TIMI 38, en el que pacientes con SCA (IMCEST o SCASEST) programados para ICP recibieron el fármaco durante o después del procedimiento¹⁴⁸. En los 10.074 pacientes con SCASEST incluidos en el estudio, las complicaciones CV recurrentes se redujeron en el grupo de pacientes tratados con prasugrel en el seguimiento a los 15 meses (del 11,2 al 9,3%; riesgo relativo [RR] = 0,82; IC95%, 0,73-0,93; p = 0,002), debido a una reducción significativa de los IM (del 9,2 al 7,1%; RRR = 23,9%; IC95%, 12,7-33,7; p < 0,001). Las complicaciones hemorrágicas graves fueron más frecuentes en el grupo de prasugrel (hemorragias mayores TIMI no asociadas a CABG, el 2,4 frente al 1,8%; hazard ratio [HR] = 1,40; IC95%, 1,05-1,88; p = 0,02), debido a un aumento de hemorragias espontáneas (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,51; IC95%, 1,09-2,08; p = 0,01) y hemorragias mortales (el 0,4 frente al 0,1%; HR = 4,19; IC95%, 1,58-11,11; p = 0,002)¹⁴⁹. El aumento de las complicaciones hemorrágicas fue 5 veces mayor en los pacientes tratados con prasugrel referidos a CABG temprana. Basándose en la marcada reducción de la trombosis del *stent* confirmada o probable observada en los resultados totales del estudio TRITON-TIMI 38 (el 1,13% en el grupo de prasugrel frente al 2,35% en el grupo de clopidogrel; HR = 0,48; IC95%, 0,36-0,64; p < 0,0001) y en pacientes con *stents* liberadores de fármacos (SLF) (el 0,84 frente al 2,31%; HR = 0,36; IC95%, 0,22-0,58; p < 0,0001), se debe considerar la administración de prasugrel a los pacientes que presentan trombosis del *stent* a pesar de la adherencia al tratamiento con clopidogrel^{150,151}. El prasugrel está contraindicado para los pacientes con ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) previo debido a la evidencia de daño neto en este grupo de pacientes del estudio TRITON-TIMI 38. Además, en este estudio no se observó un beneficio evidente en pacientes mayores de 75 años ni en pacientes con bajo peso corporal (< 60 kg)¹⁴⁸. El estudio TRILOGY ACS se trata en el apartado 5.6.4.1.1.

5.2.2.3. Ticagrelor

El ticagrelor es un inhibidor oral que se une de modo reversible al P2Y₁₂ con una vida media plasmática de 6-12 h. El ticagrelor inhibe la recaptación de adenosina a través de la inhibición del transportador equilibrador de nucleósido-1 (ENT1) (tabla 8). Al igual que el prasugrel, el ticagrelor tiene un inicio de acción más rápido y constante que el clopidogrel, y además tiene un final de acción más rápido, de manera que la función plaquetaria se recupera rápidamente¹⁵².

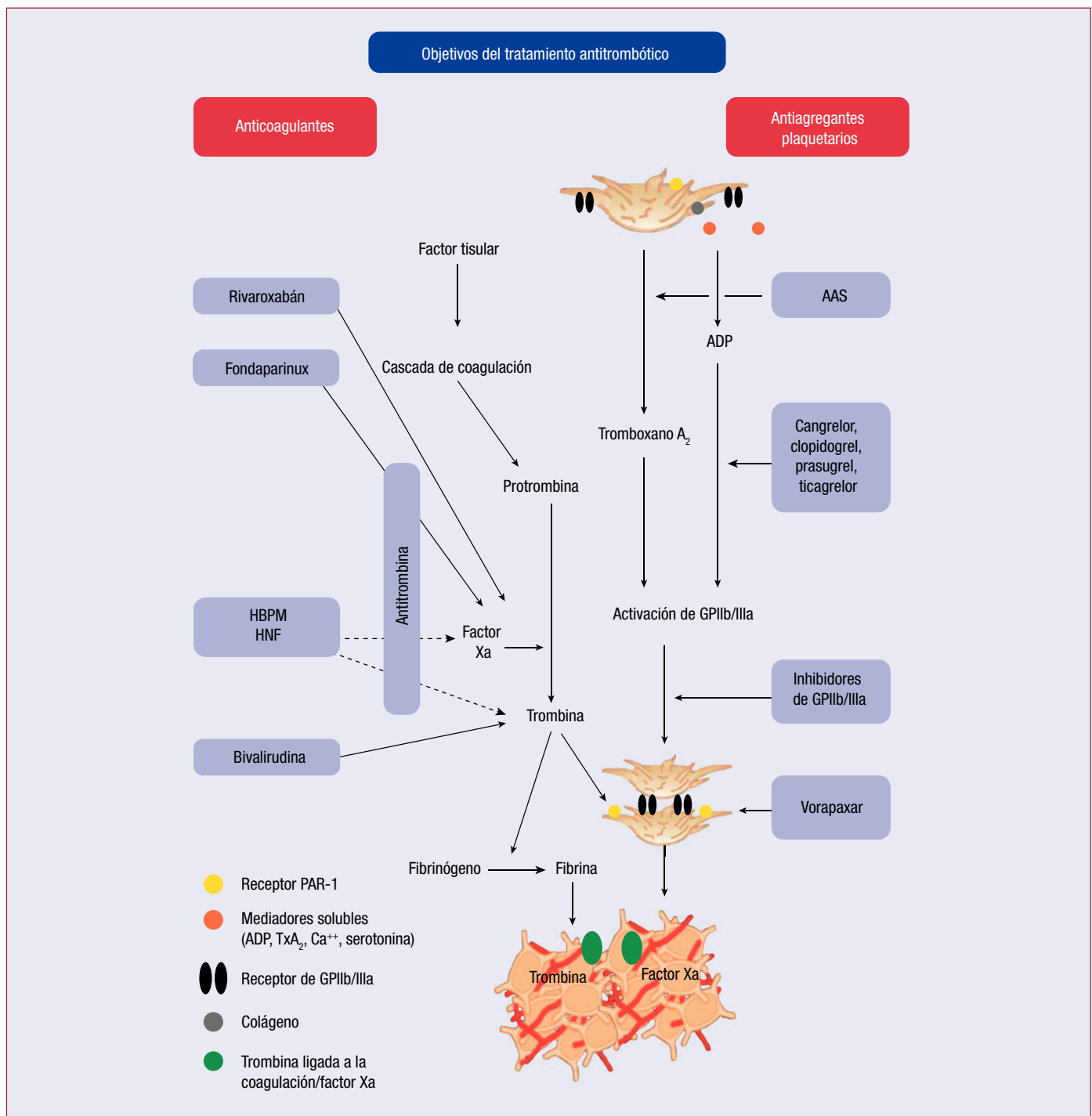


Figura 4. Fármacos antitrombóticos en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. La figura describe los objetivos del tratamiento antitrombótico con fármacos disponibles que se puede emplear para inhibir la coagulación y la agregación plaquetaria durante y después de la formación de trombos. El vorapaxar es un bloqueador del receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR-1). AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosindifosfato; AT: antitrombina; GP: glucoproteína; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; Tx: tromboxano.

El ticagrelor aumenta la concentración de fármacos metabolizados a través del CYP3A, como la simvastatina, mientras que los inhibidores moderados del CYP3A, como el diltiazem, aumentan su concentración plasmática y retrasan el final de acción del ticagrelor. En el estudio PLATO, se asignó aleatoriamente a 18.624 pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto (programados para tratamiento conservador o invasivo) o IMCEST a tratamiento con clopidogrel (75 mg/día, con una dosis de carga de 300-600 mg) o con ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg/12 h)¹⁵³. Se permitió que los pacientes progra-

mados para ICP recibieran de forma enmascarada un bolo adicional de carga de 300 mg de clopidogrel (dosis de carga total, 600 mg) o placebo. El tratamiento se prolongó durante 12 meses, con una duración media de exposición al fármaco de 9 meses¹⁵³. En el subgrupo de SCASEST (n = 11.080), el criterio primario de eficacia compuesto (muerte por causas CV, IM o ictus) se redujo significativamente con ticagrelor comparado con clopidogrel (el 10,0 frente al 12,3%; HR = 0,83; IC95%, 0,74-0,93; p = 0,0013), con reducciones similares en muerte CV (el 3,7 frente al 4,9%; HR = 0,77; IC95%, 0,64-0,93;

Tabla 8
Inhibidores de P2Y₁₂

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
<i>Clase</i>	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina	Análogo estabilizado del ATP
<i>Administración</i>	Oral	Oral	Oral	Intravenosa
<i>Dosis</i>	300-600 mg oral, después 75 mg/día	60 mg oral, después 10 mg/día	180 mg oral, después 90 mg dos veces al día	Bolo de 30 µg/kg e infusión de 4 µg/kg/min
<i>Dosis en ERC</i>				
Fase 3 (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m ²)	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Fase 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Fase 5 (TFGe < 15 ml/min/1,73 m ²)	Uso solamente para indicaciones seleccionadas (p. ej., prevención de trombosis del <i>stent</i>)	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda
<i>Reversibilidad</i>	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
<i>Activación</i>	Profármaco con metabolismo hepático variable	Profármaco con metabolismo hepático predecible	Fármaco activo con metabolito activo adicional	Fármaco activo
<i>Inicio del efecto^a</i>	2-6 h ^b	30 min ^b	30 min ^b	2 min
<i>Duración del efecto</i>	3-10 días	7-10 días	3-5 días	1-2 h
<i>Interrupción antes de la cirugía</i>	5 días ^c	7 días ^c	5 días ^c	1 h
<i>Vida media plasmática del inhibidor activo de P2Y₁₂^d</i>	30-60 min	30-60 min ^e	6-12 h	5-10 min
<i>Inhibición de la recaptación de adenosina</i>	No	No	Sí	Sí (solo metabolito «inactivo»)

ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

^aEl 50% de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP.^bEl inicio del efecto puede retrasarse si la absorción intestinal está retrasada (p. ej., por opiáceos).^cPuede acortarse si está indicado por las pruebas de la función plaquetaria o bajo riesgo de sangrado.^dAfecta a la respuesta a la transfusión de plaquetas.^eSe indica la vida media de la fase de distribución, ya que refleja la duración de las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, mientras que la vida media que corresponde a la fase de eliminación es de aproximadamente 7 h.

p = 0,0070) y mortalidad por cualquier causa (el 4,3 frente al 5,8%; HR = 0,76; IC95%, 0,64-0,90; p = 0,0020)¹⁵⁴. Las diferencias en las tasas de complicaciones hemorrágicas también fueron similares entre el subgrupo de SCASEST y los resultados totales, con un riesgo aumentado de hemorragias mayores definidas en el estudio PLATO no asociadas a CABG en el grupo de ticagrelor comparado con clopidogrel (el 4,8 frente al 3,8%; HR = 1,28; IC95%, 1,05-1,56; p = 0,0139), pero sin diferencias en la incidencia de hemorragias mortales o potencialmente mortales¹⁵⁴. Los beneficios del ticagrelor frente al clopidogrel en el grupo de SCASEST fueron independientes de que la revascularización se realizara o no durante los primeros 10 días tras la asignación de tratamiento aleatorizada¹⁵⁴. La reducción de la trombosis del *stent* confirmada con ticagrelor en el subgrupo de SCASEST (el 1,1 frente al 1,4%; HR = 0,71; IC95%, 0,43-1,17) concordó con lo observado en los resultados totales del estudio (el 1,4 frente al 1,9%; HR = 0,67; IC95%, 0,50-0,90; p = 0,0091)¹⁵⁵. Además del aumento de las tasas de complicaciones hemorrágicas menores o no asociadas a CABG con ticagrelor, los efectos adversos incluyeron disnea (sin broncospasmo), mayor frecuencia de pausas ventriculares asintomáticas y aumento de las concentraciones de ácido úrico^{153,156}.

5.2.2.4. Cangrelor

El cangrelor es un análogo intravenoso (i.v.) del trifosfato de adenosina que se une de modo reversible y con alta afinidad al receptor plaquetario P2Y₁₂, con una vida media plasmática corta (< 10 min) (tabla 8). Produce una inhibición muy efectiva de la agregación plaquetaria inducida por adenosindifosfato inmediatamente después de

la administración del bolo intravenoso (i.v.) y permite restaurar la función plaquetaria 1-2 h después de interrumpir la infusión en pacientes con SCASEST¹⁵⁷. El cangrelor (bolo de 30 µg/kg e infusión de 4 µg/kg/min) administrado al comienzo de la ICP se ha estudiado en tres ensayos clínicos que incluyeron a un total de 24.910 pacientes: en uno con clopidogrel (600 mg) administrado al inicio de la ICP (CHAMPION-PCI), en otro con clopidogrel (600 mg) administrado al final de la ICP (CHAMPION-PLATFORM) y en el tercero con clopidogrel (300 o 600 mg) administrado antes o después de la ICP dependiendo de la práctica habitual del centro (CHAMPION-PHOENIX), en pacientes a los que no se trató previamente con inhibidores de P2Y₁₂ o de la GPIIb/IIIa¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. En un metanálisis de estos estudios, en los que se sometió a ICP por SCA al 69% de los pacientes, se observó una RRR del 19% en la mortalidad periprocedimiento, IM, revascularización por isquemia y trombosis del *stent* (cangrelor frente a clopidogrel, el 3,8 frente al 4,7%; OR = 0,81; IC95%, 0,71-0,91; p = 0,007), con una RRR del 39% en la trombosis del *stent* sola (el 0,5 frente al 0,8%; OR = 0,61; IC95%, 0,43-0,80; p = 0,008)¹⁶¹. La variable combinada de hemorragias TIMI mayores y menores aumentó con cangrelor (el 0,9 frente al 0,6%; OR = 1,38; IC95%, 1,03-1,86; p = 0,007), sin un aumento de las tasas de transfusión. La Comisión Europea aprobó la comercialización de este compuesto en marzo de 2015.

5.2.3. Planificación de la administración de inhibidores de P2Y₁₂

Se ha recomendado la administración de inhibidores de P2Y₁₂ poco tiempo después del diagnóstico de SCASEST, independientemente de la estrategia de manejo^{162,163}. Esto implica la necesidad de pretrata-

miento, definido como la administración de un inhibidor de P2Y₁₂ antes de la coronariografía de pacientes programados para tratamiento invasivo. Posteriormente se publicaron los resultados del estudio ACCOAST¹⁶⁴, el único ECDA sobre el pretratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ en pacientes con SCASEST. En este estudio se comparó el pretratamiento con 30 mg de prasugrel y una dosis adicional de 30 mg antes de la ICP con un régimen de 60 mg de prasugrel después de la angiografía diagnóstica pero antes de la ICP en 4.033 pacientes con IMSEST programados para tratamiento invasivo precoz. La duración media del pretratamiento fue de 4,3 h. Se sometió a ICP al 69% de los pacientes, el 6% necesitó revascularización quirúrgica y los demás recibieron tratamiento conservador¹⁶⁴. A los 7 días, en los pacientes aleatorizados al grupo de pretratamiento no se observó reducción del objetivo primario de valoración (muerte CV, IM recurrente, ictus, revascularización urgente o tratamiento de rescate con inhibidores de la GPIIb/IIIa) (HR = 1,02; IC95%, 0,84-1,25; p = 0,81) ni se observaron beneficios a los 30 días¹⁶⁴. La incidencia de hemorragias TIMI mayores aumentó significativamente en el grupo de pretratamiento a los 7 días (el 2,6% con pretratamiento frente al 1,4% en el grupo sin pretratamiento; HR = 1,90; IC95%, 1,19-3,02; p = 0,006). Los argumentos a favor y en contra del pretratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ se han discutido ampliamente, pero sigue siendo un tema controvertido^{165,166}. Dado que el momento óptimo para la administración de ticagrelor o clopidogrel a pacientes con SCASEST programados para tratamiento invasivo no se ha estudiado adecuadamente, no se puede establecer recomendaciones a favor o en contra del pretratamiento con estos fármacos. Según los resultados del estudio ACCOAST, el pretratamiento con prasugrel no está recomendado. Para los pacientes con SCASEST que van a recibir tratamiento conservador, se recomienda la administración de inhibidores de P2Y₁₂ (preferiblemente ticagrelor) en cuanto se confirme el diagnóstico, si no hay contraindicaciones.

5.2.4. Monitorización del tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ (véase el anexo web)

5.2.5. Interrupción prematura del tratamiento antiagregante oral

La interrupción del tratamiento antiagregante oral conlleva un riesgo mayor de complicaciones recurrentes, especialmente cuando no se ha completado todo el tratamiento recomendado¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. La interrupción del TAPD poco después del implante de *stent* aumenta el riesgo de trombosis del *stent*, especialmente durante el primer mes tras la interrupción¹⁷⁸. La interrupción del TAPD antes de la cirugía cardíaca se trata en los apartados 5.6.6.1 del anexo y 5.6.6.2 de esta guía. En caso de un procedimiento quirúrgico no cardíaco que no se puede posponer, puede ser aceptable un TAPD durante un mínimo de 1 mes para *stents* metálicos sin recubrimiento (SM) y 3 meses para SLF de nueva generación¹⁷⁹. En este contexto, la cirugía debe realizarse en hospitales con servicio continuo de cardiología intervencionista de forma que se pueda tratar inmediatamente a los pacientes con IM perioperatorio¹⁷⁹. Si la interrupción del TAPD es inevitable debido a cirugía urgente de alto riesgo (p. ej., neurocirugía) o en caso de hemorragia mayor que no se puede controlar con tratamiento local, no se puede proponer ningún tratamiento alternativo al TAPD para prevenir la trombosis del *stent*. Se ha propuesto el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero faltan pruebas de su eficacia para esta indicación¹⁸⁰. Siempre que sea posible, deberá mantenerse el AAS porque la interrupción prematura de los dos fármacos antiagregantes aumenta aún más el riesgo de trombosis del *stent*.

Para los pacientes que van a someterse a cirugía no cardíaca electiva, el ticagrelor y el clopidogrel deben suspenderse 5 días antes de la cirugía, mientras que el prasugrel se suspenderá 7 días antes, excepto para los pacientes con riesgo alto de trombosis del *stent*¹⁷⁹. En este caso, se debe tomar una decisión multidisciplinaria para determinar la mejor estrategia. Pueden ser necesarios periodos de interrupción

más largos (p. ej., 7 días para el ticagrelor y 10 días para el clopidogrel o el prasugrel) en caso de cirugía con riesgo extremo de hemorragia (como algunos tipos de neurocirugía). Para pacientes con SCASEST, el riesgo de hemorragia relacionada con la cirugía debe sopesarse con el riesgo de episodios recurrentes de isquemia relacionados con la interrupción del tratamiento. El tipo de cirugía, el riesgo isquémico y el grado de EAC, el tiempo transcurrido desde el episodio agudo y, para pacientes tratados con ICP, el tiempo transcurrido desde el procedimiento y el tipo de *stent* implantado son factores clave que hay que tener en cuenta. Algunos pacientes seleccionados que requieren cirugía no cardíaca tras el implante reciente de *stents* pueden beneficiarse del tratamiento puente con inhibidores de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña (p. ej., tirofiban o eptifibatida) tras la interrupción de los inhibidores de P2Y₁₂, mientras que, hasta la fecha, el cangrelor se ha probado como tratamiento puente a la CABG^{181,182}. A los pacientes tratados con TAPD tras un episodio de SCASEST a los que se ha tratado de manera conservadora se les puede suspender el tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂. En los procedimientos quirúrgicos con riesgo de hemorragia bajo o moderado, los cirujanos deben animarse a operar con el paciente en TAPD. Debe mejorarse la adherencia al TAPD instruyendo al paciente, los familiares y los médicos de modo que se pueda prevenir las complicaciones CV evitables.

5.2.6. Duración del tratamiento antiagregante doble

Según el estudio CURE, se ha recomendado para pacientes con SCASEST el TAPD con AAS y clopidogrel durante 1 año, en lugar del AAS solo, independientemente de la estrategia de revascularización y el tipo de *stent*, mientras que los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO han demostrado la superioridad de los tratamientos basados en prasugrel y ticagrelor, respectivamente, sobre el tratamiento con clopidogrel^{138,148,153}. En el estudio CREDO, que incluyó a 2.116 pacientes, el TAPD con clopidogrel durante 1 año se asoció a una RRR de muerte, IM o ictus del 26,9%, comparado con el TAPD durante 1 mes (el 8,6 frente al 11,8%; IC95%, 3,9-44,4; p = 0,02)¹⁸³. La población del estudio estaba formada por pacientes con EAC estable y SCASEST de bajo riesgo tratados con ICP (el 50% cada uno); no se observó interacción alguna entre el estado del SCA y el TAPD.

La evidencia para apoyar prolongar el TAPD durante más de 1 año tras el implante de SLF en pacientes con SCASEST es escasa (tabla 9, véase el anexo).

El estudio DAPT aleatorizó a pacientes que no sufrieron complicaciones durante el primer año tras una ICP a tratamiento adicional durante 18 meses con una tienopiridina (clopidogrel/prasugrel) o placebo¹⁸⁴. Comparado con placebo, el tratamiento con tienopiridinas redujo las tasas de trombosis del *stent* (el 0,4 frente a 1,4%; HR = 0,29; IC95%, 0,17-0,48; p < 0,001) y las complicaciones CV y cerebrovasculares graves (el 4,3 frente al 5,9%; HR = 0,71; IC95%, 0,59-0,85; p < 0,001), y las tasas de IM fueron también más bajas en el grupo asignado a tienopiridinas (el 2,1 frente al 4,1%; HR = 0,47; p < 0,001). La tasa de muerte por cualquier causa fue del 2,0% en el grupo con tratamiento continuado con tienopiridinas y del 1,5% en el grupo de placebo (HR = 1,36; IC95%, 1,00-1,85; p = 0,05). La tasa de hemorragias moderadas o graves aumentó con el tratamiento continuado con tienopiridinas (el 2,5 frente al 1,6%; HR = 1,61; IC95%, 1,21-2,16; p = 0,001)¹⁸⁴. En un metanálisis que incluyó a 32.287 pacientes de diez ECDA, se compararon distintas duraciones del TAPD¹⁸⁵. Cerca del 50% de los pacientes tenían EAC estable. Los estudios se estratificaron según la duración del TAPD para evitar que el TAPD de 12 meses estuviera en ambos brazos del estudio. Esto permitió comparar los resultados del tratamiento a corto plazo o prolongado (más de 12 meses) frente al tratamiento de 12 meses. Comparado con el tratamiento de 12 meses, el tratamiento más corto se asoció con una reducción significativa de hemorragias mayores (OR = 0,58; IC95%, 0,36-0,92; p = 0,02), mientras que no se observaron diferencias significativas en el riesgo de complicaciones isquémicas o trombosis del *stent*, aunque

no se pudo excluir un aumento bajo o moderado. El tratamiento prolongado de TAPD, comparado con el tratamiento de 12 meses, obtuvo una reducción significativa de los IM (OR = 0,53; IC95%, 0,42-0,66; $p < 0,001$) y las trombosis del *stent* (OR = 0,33; IC95%, 0,21-0,51; $p < 0,001$), pero hubo más hemorragias mayores (OR = 1,62; IC95%, 1,26-2,09; $p < 0,001$). Además, la incidencia de muerte por cualquier causa aumentó en el grupo de TAPD prolongado (OR = 1,30; IC95%, 1,02-1,66; $p = 0,03$), mientras que no hubo diferencias en muerte CV entre ambos grupos¹⁸⁵.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 aleatorizó a 21.162 pacientes que habían sufrido un IM 1-3 años antes a ticagrelor 90 mg/12 h o 60 mg/12 h o placebo¹⁸⁶. En el seguimiento medio de 33 meses, el estudio demostró una tasa reducida de muerte CV, IM o ictus con ticagrelor (frente a placebo, ticagrelor 90 mg, HR = 0,85; IC95%, 0,75-0,96; $p = 0,008$; ticagrelor 60 mg, HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,95; $p = 0,004$) y tasas aumentadas de complicaciones hemorrágicas mayores (el 2,60% con 90 mg, el 2,30% con 60 mg y el 1,06% con placebo; $p < 0,001$)¹⁸⁶. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los tres grupos. Hay que señalar que la mayoría de los pacientes empezaron el tratamiento con ticagrelor tras la interrupción del TAPD y todos ya habían tenido un IM (contexto de prevención secundaria para pacientes de alto riesgo), mientras que se excluyó a los pacientes con antecedente de ictus isquémico. En conclusión, mientras que se puede recomendar el TAPD durante 1 año para pacientes con SCASEST, el tratamiento puede acortarse (3-6 meses) o prolongarse (hasta 30 meses) si fuera necesario para pacientes seleccionados dependiendo de su perfil de riesgo isquémico y hemorrágico.

5.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de la GPIIb/IIIa i.v. bloquean la agregación plaquetaria al inhibir la unión del fibrinógeno a la forma activada del receptor de la GPIIb/IIIa en dos plaquetas adyacentes¹²⁸. En un metanálisis de seis ECDA que incluyeron a 29.570 pacientes con SCASEST en tratamiento médico fundamentalmente, se observó una RRR de muerte e IM no mortal del 9% con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (el 10,7 frente al 11,5%; $p = 0,02$) combinados con heparina¹⁹⁶. El mayor beneficio se observó en pacientes sometidos a ICP mientras recibían tratamiento con estos fármacos (el 10,5 frente al 13,6%; OR = 0,74; IC95%, 0,57-0,96; $p = 0,02$). El uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa se asoció a un aumento de hemorragias mayores sin un aumento significativo de hemorragias intracraneales. La mayoría de estos estudios son anteriores al uso sistemático de inhibidores de P2Y₁₂. Mientras que en ensayos clínicos la eficacia relativa del prasugrel y el ticagrelor fue uniforme entre pacientes con y sin tratamiento con inhibidores de la GPIIb/IIIa, la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la GPIIb/IIIa añadidos a estos inhibidores de P2Y₁₂ no se han estudiado prospectivamente^{153,197}. Para los pacientes tratados con prasugrel o ticagrelor, el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa debe limitarse a situaciones de rescate o complicaciones trombóticas durante la ICP. Las dosis recomendadas para pacientes con afección renal aparecen en la tabla 10. En los apartados 5.2.7.1 a 5.2.7.3 se encuentra información adicional sobre los inhibidores de la GPIIb/IIIa y en el apartado 5.8.7.1 se trata la trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (todos en el anexo web).

5.2.7.1. *Instauración del tratamiento antes o durante el procedimiento (véase el anexo web)*

5.2.7.2. *Tratamiento combinado con inhibidores de P2Y₁₂ (véase el anexo web)*

5.2.7.3. *Tratamiento anticoagulante adyuvante (véase el anexo web)*

5.2.8. Vorapaxar (véase el anexo web)

5.2.9. Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Tratamiento antiagregante oral			
Se debe administrar AAS a todo paciente sin contraindicaciones, con una dosis oral de carga ^d de 150-300 mg (para pacientes no pretratados con AAS) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	129-132
Se debe añadir al AAS un inhibidor de P2Y ₁₂ y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones como excesivo riesgo de sangrado	I	A	137,148, 153
• Se recomienda ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día), si no existen contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado-alto (p. ej., troponinas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso para los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B	153
• Se recomienda prasugrel (dosis de carga de 60 mg y 10 mg/día) para pacientes que vayan a someterse a ICP si no hay contraindicaciones ^e	I	B	148,164
• Se recomienda clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y 75 mg/día) para pacientes a los que no se pueda tratar con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral	I	B	137
Se puede considerar un régimen de inhibición de P2Y ₁₂ acortado a 3-6 meses tras el implante de SLF en pacientes con alto riesgo hemorrágico	IIb	A	187-189, 192
No se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	B	164
Tratamiento antiagregante intravenoso			
Se debe considerar el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa durante la ICP en situaciones de rescate o complicaciones trombóticas	IIa	C	
Se puede considerar la administración de cangrelor a pacientes no pretratados con un inhibidor de P2Y ₁₂ que van a someterse a ICP	IIb	A	158-161
No se recomienda administrar inhibidores de la GPIIb/IIIa a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	A	198,199
Inhibición de P2Y₁₂ a largo plazo			
Se puede considerar la administración de un inhibidor de P2Y ₁₂ además de AAS durante más de 1 año tras una cuidadosa evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente	IIb	A	184,186
Recomendaciones generales			
Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal (historia de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE/ corticoides o dos o más de los siguientes factores: edad ≥ 65 años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por <i>Helicobacter pylori</i> , uso crónico de alcohol)	I	B	208,209
Para pacientes en tratamiento con inhibidores de P2Y ₁₂ que requieren cirugía mayor no cardíaca ni urgente ^f , se debe considerar un aplazamiento de la cirugía durante al menos 5 días tras la interrupción de ticagrelor o clopidogrel y 7 días para prasugrel, si es clínicamente viable, excepto cuando el paciente tiene alto riesgo de eventos isquémicos	IIa	C	

Recomendaciones sobre la inhibición plaquetaria en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En caso de procedimiento quirúrgico no cardíaco que no se puede aplazar o de complicación hemorrágica, se puede considerar la interrupción de la inhibición de P2Y ₁₂ tras un mínimo de 1 o 3 meses desde la ICP con SM o SLF de nueva generación respectivamente	IIb	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CABG: cirugía de revascularización coronaria; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dFormulación no entérica; 75-150 mg por vía intravenosa si la toma oral no es posible.

^eContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o hemorragia activa. Contraindicaciones para el prasugrel: hemorragia intracraneal previa, ictus isquémico/accidente isquémico transitorio previo o hemorragia activa; el prasugrel generalmente no está recomendado para pacientes de edad $\geq$ 75 años o con peso corporal $<$ 60 kg.

^fLas recomendaciones para la cirugía cardíaca se encuentran en la sección 5.6.6.2.

5.3. Anticoagulación**5.3.1. Anticoagulación durante la fase aguda**

Los anticoagulantes se utilizan para inhibir la generación o la actividad de trombina, con lo que se reducen las complicaciones trombóticas. Hay evidencia de que la anticoagulación es efectiva para reducir las complicaciones isquémicas en los SCASEST y que la combinación

con inhibidores plaquetarios es más efectiva que cualquiera de los dos tratamientos por separado²¹⁰. Varios anticoagulantes que actúan en diferentes puntos de la cascada de coagulación, están aprobados o en estudio para esta indicación (figura 4). Las dosis de anticoagulantes recomendadas para pacientes con la función renal afectada se encuentran en la tabla 11.

5.3.1.1. Heparina no fraccionada

La HNF tiene un perfil farmacocinético con gran variabilidad interindividual y una ventana terapéutica estrecha. Se recomienda la administración i.v. ajustada al peso con un bolo inicial de 60-70 UI/kg hasta un máximo de 5.000 UI, seguido de infusión de 12-15 UI/kg/h hasta un máximo de 1.000 UI/h. El grado de anticoagulación se monitoriza normalmente en el laboratorio de hemodinámica con el tiempo de coagulación activado (TCA) y en otros servicios con el tiempo de tromboplastina parcial activada; la ventana terapéutica es de 50-75 s, que corresponde a 1,5-2,5 veces el límite superior de la normalidad. La HNF sigue siendo un anticoagulante ampliamente usado en los SCASEST cuando hay un breve retraso hasta la coronariografía o durante hospitalizaciones cortas, a pesar de la evidencia de mayor riesgo hemorrágico si se compara con otras estrategias²¹¹. En el contexto de las ICP, la HNF se administra en bolo i.v. guiado por el TCA (en la banda de 250-350 o 200-250 s si se administra un inhibidor de la GPIIb/IIIa) o ajustado al peso (normalmente 70-100 UI/kg o 50-70 UI/kg si se combina con un inhibidor de la GPIIb/IIIa)^{212,213}. La administración de HNF debe suspenderse después de la ICP excepto cuando exista una indicación establecida relacionada con el procedimiento o el estado del paciente. Para la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), véase el apartado 5.8.7.2.

Tabla 10

Dosis de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa para pacientes con función renal normal o afectada

Fármaco	Recomendaciones			
	Función renal normal o ERC estadio 1-2 (TFGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 3 (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 5 (TFGe $<$ 15 ml/min/1,73 m ²)
Eptifibatida	Bolo de 180 μ g/kg i.v., infusión de 2 μ g/kg/min	Sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 1 μ g/kg/min si TFGe $<$ 50 ml/min/1,73 m ²	No se recomienda	No se recomienda
Tirofiban	Bolo de 25 o 10 μ g/kg i.v., infusión de 0,15 μ g/kg/min	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste del bolo, reducir la infusión a 0,05 μ g/kg/min	No se recomienda
Abciximab	Bolo de 0,25 mg/kg i.v., infusión de 0,125 μ g/kg/min (máx. 10 μ g/min)	No hay recomendaciones específicas para el uso de abciximab o para el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal. Se requiere una atenta evaluación del riesgo hemorrágico		

ERC: enfermedad renal crónica; i.v.: intravenoso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

Las recomendaciones para el uso de los fármacos incluidos en esta tabla pueden variar dependiendo del etiquetado del país en que se usen.

Tabla 11

Dosis de anticoagulantes para pacientes con función renal normal o afectada

Fármaco	Recomendaciones		
	Función renal normal o ERC estadio 1-3 (TFGe $\geq$ 30 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	ERC estadio 5 (TFGe $<$ 15 ml/min/1,73 m ²)
Heparina no fraccionada	• Antes de la angiografía: 60-70 UI/kg i.v. (máx. 5.000 UI) e infusión (12-15 UI/kg/h) (máx. 1.000 UI/h), con un objetivo de TTPa de 1,5-2,5 veces el control • Durante la ICP: 70-100 UI/kg i.v. (50-70 UI/kg en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de la GPIIb/IIIa)	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
Enoxaparina	1 mg/kg s.c. dos veces al día	1 mg/kg s.c. una vez al día	No recomendada
Fondaparinux	2,5 mg s.c. una vez al día	No recomendado si TFGe $<$ 20 ml/min/1,73 m ²	No recomendado
Bivalirudina	Bolo i.v. 0,75 mg/kg, infusión 1,75 mg/kg/h	Sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 1 mg/kg/h	En diálisis, sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 0,25 mg/kg/h

ERC: enfermedad renal crónica; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; UI: unidades internacionales.

Las recomendaciones para el uso de los fármacos incluidos en esta tabla pueden variar dependiendo del etiquetado del país en que se usen.

5.3.1.2. Heparina de bajo peso molecular

La HBPM tiene una relación dosis-efecto más predecible que la HNF y menos riesgo de trombocitopenia. El fármaco más utilizado en los SCASEST es la enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea que se reduce a 1 mg/kg una vez al día si la TFGe es < 30 ml/min/1,73 m². No debe administrarse HBPM a pacientes con una TFGe < 15 ml/min/1,73 m². No es necesario monitorizar la actividad de inhibición del factor Xa, excepto en pacientes con una TFGe de 15-30 ml/min/1,73 m² o con peso corporal > 100 kg. Para pacientes con SCASEST pretratados con enoxaparina, no se recomienda una nueva administración de enoxaparina durante la ICP si la última inyección subcutánea (s.c.) se administró menos de 8 h antes del procedimiento, pero si pasaron al menos 8 h desde la última inyección s.c. antes de la ICP, se recomienda administrar un bolo i.v. adicional de 0,3 mg/kg^{214,215}. El cambio a otro anticoagulante durante la ICP se desaconseja rotundamente²¹⁶. Un metanálisis de todos los estudios que compararon la enoxaparina con la HNF en los SCA mostró una reducción marginalmente significativa de la variable compuesta de muerte o IM a los 30 días a favor de la enoxaparina (el 10,0 frente al 11,0%; OR = 0,90; IC95%, 0,81-0,99; $p = 0,043$), sin diferencias estadísticamente significativas en las hemorragias mayores (el 6,3% con enoxaparina frente al 5,4% con HNF; OR = 1,13; IC95%, 0,84-1,54) a los 7 días²¹⁷. Un metanálisis de 23 estudios clínicos que incluyeron a 30.966 pacientes confirmó el perfil favorable de seguridad y eficacia de la enoxaparina comparada con la HNF durante las ICP, con reducciones significativas en la mortalidad (RR = 0,66; IC95%, 0,57-0,76; $p < 0,001$) en la variable compuesta de muerte o IM (RR = 0,68; IC95%, 0,57-0,81; $p < 0,001$), en complicaciones del IM (RR = 0,75; IC95%, 0,6-0,85; $p < 0,001$) y hemorragias mayores (RR = 0,80; IC95%, 0,68-0,95; $p = 0,009$)²¹¹.

5.3.1.3. Fondaparinux

El fondaparinux, un inhibidor parenteral selectivo del factor Xa, es un pentasacárido sintético que se une de forma reversible y no covalente a la antitrombina con alta afinidad, por lo que previene la generación de trombina (figura 4). La biodisponibilidad del fondaparinux es del 100% después de la inyección s.c., con un tiempo medio de eliminación de 17 h, por lo que puede administrarse una vez al día. No requiere monitorización de la actividad de inhibición del factor Xa ni ajuste de dosis y no induce TIH. En los SCASEST la dosis recomendada es de 2,5 mg/día. Se elimina por vía renal, por lo que el fondaparinux está contraindicado cuando la TFGe es < 20 ml/min/1,73 m². En el estudio OASIS-5, que incluyó a 20.078 pacientes con SCASEST, el fondaparinux (2,5 mg s.c. una vez al día) cumplió los criterios de no inferioridad frente a la enoxaparina con respecto a las complicaciones isquémicas (muerte, IM o isquemia refractaria a los 9 días [HR = 1,01; IC95% 0,90-1,13; $p = 0,007$]), pero redujo las hemorragias mayores durante la hospitalización (HR = 0,52; IC95%, 0,44-0,61; $p < 0,001$) y redujo significativamente la mortalidad a los 30 días (el 2,9 frente al 3,5%; HR = 0,83; IC95%, 0,71-0,97; $p < 0,02$) y a los 6 meses (el 5,8 frente al 6,5%; HR = 0,89; IC95%, 0,80-1,00; $p < 0,05$)²¹⁸. En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP ($n = 6.239$), se observó una tasa significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores (incluidas las complicaciones de la zona de acceso) a los 9 días en el grupo de fondaparinux, comparado con enoxaparina (el 2,3 frente al 5,1%; HR = 0,45; IC95%, 0,34-0,59; $p < 0,001$)²⁰³. El tiempo transcurrido desde la inyección de la última dosis de fondaparinux hasta el procedimiento no influyó en la tasa de hemorragias mayores (< 6 h frente a > 6 h, el 1,6 frente al 1,3%). El trombo por catéter se observó más frecuentemente con fondaparinux (0,9%) que con enoxaparina (0,4%), pero esta complicación se previno con la inyección de un bolo de HNF, determinado empíricamente, en el momento de la ICP. En estudios posteriores se observó que para los pacientes pretratados con fondaparinux es recomendable administrar un bolo estándar del HNF en el momento de la ICP²¹⁹. En un análisis sobre el uso de fondaparinux comparado con HBPM en

40.616 pacientes con IMSEST de un registro escandinavo grande, se observó una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR = 0,75; IC95%, 0,63-0,89) y de las complicaciones hemorrágicas (OR = 0,54; IC95%, 0,42-0,70) asociadas con el uso de fondaparinux, pero esta ventaja desapareció a los 30 días y a los 6 meses respectivamente²²⁰. En términos generales, el fondaparinux se considera el anticoagulante parenteral con el perfil de eficacia-seguridad más favorable y su uso está recomendado independientemente de la estrategia de manejo, excepto para pacientes que van a someterse inmediatamente a una coronariografía.

5.3.1.4. Bivalirudina

La bivalirudina se une directamente a la trombina e inhibe la conversión inducida por la trombina de fibrinógeno a fibrina. Inactiva la trombina unida a fibrina y la trombina libre (figura 4). Como no se une a proteínas plasmáticas, su efecto anticoagulante es más predecible que el de la HNF. La bivalirudina se elimina por vía renal y tiene una vida media de 25 min tras el cese de la infusión. La actividad anticoagulante de la bivalirudina se correlaciona bien con los valores de tiempo de tromboplastina parcial activada y TCa. El estudio ACUITY probó la bivalirudina (bolo i.v. de 0,1 mg/kg seguido de infusión de 0,25 mg/kg/h) en 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado a alto programados para estrategia invasiva²⁰⁵. A los pacientes de ICP se les administró un bolo adicional de 0,5 mg/kg antes de la angiografía, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h antes de la ICP. El tratamiento se interrumpió al final del procedimiento. Se aleatorizó a los pacientes sin enmascaramiento a uno de tres tratamientos: HNF o HBPM y un inhibidor de la GPIIb/IIIa, bivalirudina y un inhibidor de la GPIIb/IIIa o bivalirudina con uso de rescate de un inhibidor de la GPIIb/IIIa. No hubo una diferencia significativa entre la HNF/HBPM y un inhibidor de la GPIIb/IIIa frente a la bivalirudina y un inhibidor de la GPIIb/IIIa en el objetivo compuesto para la isquemia a los 30 días (muerte, IM o revascularización no programada requerida por isquemia [el 7,3 frente al 7,7%; RR = 1,07; IC95%, 0,92-1,23; $p = 0,39$]) ni para las hemorragias mayores (el 5,7 frente al 5,3%; RR = 0,93; IC95%, 0,78-1,10; $p = 0,38$). La bivalirudina con uso de rescate de un inhibidor de la GPIIb/IIIa cumplió los criterios de no inferioridad frente a la HNF/HBPM combinada con un inhibidor de la GPIIb/IIIa con respecto al criterio combinado para la isquemia (el 7,8 frente al 7,3%; RR = 1,08; IC95%, 0,93-1,24; $p = 0,32$), pero tuvo una tasa significativamente menor de hemorragias mayores (el 3,0 frente al 5,7%; RR = 0,53; IC95%, 0,43-0,65; $p < 0,001$). En pacientes no pretratados con clopidogrel antes de la ICP, se observó un exceso significativo de complicaciones isquémicas en los pacientes tratados con bivalirudina frente a los tratados con HNF/HBPM combinada con un inhibidor de la GPIIb/IIIa (el 9,1 frente al 7,1%; RR = 1,29; IC95%, 1,03-1,63)^{221,222}. En un estudio con un diseño similar, el estudio ISAR-REACT 4, se observaron hallazgos comparables²²³. El estudio ISAR-REACT 3, el único estudio comparativo directo entre la bivalirudina y la HNF sola (140 UI/kg) publicado hasta la fecha, incluyó a 4.570 pacientes con EAC estable y pacientes con SCASEST con biomarcadores negativos programados para ICP. En este estudio se encontraron tasas comparables de muerte, IM y revascularización urgente a los 30 días (el 5,9% en el brazo de bivalirudina frente al 5,0% en el brazo de HNF; OR = 1,16; IC95%, 0,91-1,49; $p = 0,23$), pero se observó una reducción de las complicaciones hemorrágicas (el 3,1 frente al 4,6%; OR = 0,66; IC95%, 0,49-0,90; $p = 0,008$)²²⁴.

5.3.2. Anticoagulación tras la fase aguda

Dos estudios de fase III han comparado los nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) (para su modo de acción, véase la figura 4) con placebo en pacientes con SCA reciente tratados con AAS y clopidogrel, y que no tuvieron fibrilación auricular ni otra indicación para anticoagulación oral. El estudio APPRAISE 2 evaluó los efectos del tratamiento con 5 mg/12 h del inhibidor oral del factor Xa apixabán frente a placebo, además del tratamiento antiagreg-

gante estándar tras un SCA. El estudio terminó prematuramente (media, 8 meses) debido a un aumento considerable del riesgo de hemorragias graves, incluida la hemorragia intracraneal, sin un beneficio aparente en cuanto a las complicaciones isquémicas²²⁵. Tras conocerse los resultados del estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el uso de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) en pacientes con IMSEST o IMCEST tras la fase aguda²²⁶. El estudio comparó el rivaroxabán en dosis de 2,5 mg o 5 mg dos veces al día (a diferencia de los 20 mg/día indicados para la fibrilación auricular) con placebo en 15.526 pacientes con SCA; el 50% de los pacientes tenía SCASEST y el 93% recibía tratamiento con clopidogrel además de AAS en el momento de la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con ictus isquémico/AIT previo. En el seguimiento medio a los 13 meses, el objetivo primario de eficacia (muerte CV, IM o ictus) fue del 10,7% con placebo, el 9,1% con 2,5 mg de rivaroxabán (HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,97; p = 0,02) y el 8,8% con 5 mg de rivaroxabán (HR = 0,85; IC95%, 0,73-0,98; p = 0,03), sin que se observara ninguna interacción por el subtipo de SCA. Las tasas de trombosis del *stent* confirmada, probable o posible, fueron del 2,2 y el 2,3% con rivaroxabán en dosis de 2,5 y 5 mg, respectivamente, y del 2,9% en el grupo de placebo (p = 0,02 y p = 0,04 respectivamente). Las tasas de muerte CV fueron significativamente más bajas con la dosis de 2,5 mg de rivaroxabán que con placebo (el 2,7 frente al 4,1%; HR = 0,66; IC95%, 0,51-0,86; p = 0,002), pero no con la dosis de 5 mg de rivaroxabán (4,0%). Las hemorragias mayores no asociadas a CABG ocurrieron en el 1,8 y el 2,4% de los pacientes tratados con rivaroxabán en dosis de 2,5 y 5 mg respectivamente, comparado con el 0,6% del grupo de placebo (rivaroxabán 2,5 mg, HR = 3,46; IC95%, 2,08-5,77; p < 0,001; rivaroxabán 5 mg, HR = 4,47; IC95%, 2,71-7,36; p < 0,001). Las tasas de hemorragia intracraneal fueron del 0,4% con rivaroxabán 2,5 mg y el 0,7% con la dosis de 5 mg frente al 0,2% con placebo (dosis de 2,5 mg, HR = 2,83; IC95%, 1,02-7,86; p = 0,04; dosis de 5 mg, HR = 3,74; IC95%, 1,39-10,07; p = 0,005)²²⁶. El uso de rivaroxabán en dosis de 2,5 mg dos veces al día no está recomendado para pacientes tratados con ticagrelor o prasugrel, pero se puede considerar en combinación con AAS y clopidogrel si no están disponibles el ticagrelor y el prasugrel, en pacientes con IMSEST que tienen un riesgo isquémico alto y un riesgo hemorrágico bajo. Está contraindicado para pacientes con historia de ictus isquémico/AIT, y en pacientes mayores de 75 años o con peso corporal < 60 kg, se tomarán precauciones.

5.3.3. Recomendaciones sobre anticoagulación en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre anticoagulación en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda anticoagulación al momento del diagnóstico acorde con los riesgos tanto isquémico como hemorrágico	I	B	227
Se recomienda fondaparinux (2,5 mg/día s.c.) por tener el perfil más favorable de eficacia-seguridad independientemente de la estrategia de manejo	I	B	218,228, 229
La bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg i.v., seguido de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento) está recomendada como alternativa a la HNF más un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante la ICP	I	A	205,222, 223
Se recomienda la HNF (70-100 UI/kg i.v. o 50-70 UI/kg si se combina con inhibidores de la GPIIb/IIIa) para pacientes que van a someterse a ICP y no han recibido anticoagulación previamente	I	B	219,229
Para pacientes tratados con fondaparinux (2,5 mg/día s.c.) que van a someterse a ICP, está recomendado un único bolo i.v. de HNF (70-85 UI/kg o 50-60 UI/kg en caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa) durante el procedimiento	I	B	219

Se recomienda administrar enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día, s.c.) o HNF cuando no se disponga de fondaparinux	I	B	218,230
Se debe considerar a la enoxaparina el anticoagulante para ICP en pacientes pretratados con enoxaparina s.c.	IIa	B	211
Se puede considerar la administración adicional de bolos i.v. de HNF guiada por el TCa durante la ICP y tras el tratamiento inicial con HNF	IIb	B	231
Se debe considerar la interrupción de la anticoagulación después de la ICP, excepto si hay otras indicaciones	IIa	C	
No se recomienda el cambio de tratamiento de HNF a HBPM	III	B	216
Para pacientes con IMSEST, sin ictus/AIT previo, con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo, tratados con AAS y clopidogrel, puede considerarse la administración de dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día durante 1 año aprox.) tras la interrupción de la anticoagulación parenteral	IIb	B	226

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; TCa: tiempo de coagulación activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.4. Manejo del tratamiento antiagregante oral en pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo

5.4.1. Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea

Aproximadamente el 6-8% de los pacientes sometidos a ICP tienen indicación de anticoagulación oral con antagonista de la vitamina K (AVK) o NACO a largo plazo debido a varias afecciones, como fibrilación auricular, válvulas cardíacas mecánicas o tromboembolia venosa. Durante la fase periprocedimiento debe considerarse mantener al paciente con anticoagulación oral cuando se va a realizar la coronariografía, porque el cambio a anticoagulación parenteral como tratamiento puente puede llevar a un aumento de episodios tromboembólicos y de sangrado²³²⁻²³⁴. Se desconoce la seguridad de las ICP en tratamiento con NACO sin anticoagulación parenteral adicional, que no es necesaria en pacientes tratados con AVK si la razón internacional normalizada (INR) es > 2,5²³⁵⁻²³⁷. Las estrategias para minimizar el riesgo de complicaciones relacionadas con las ICP en pacientes tratados con anticoagulantes orales se recogen en la tabla 12.

En cuanto al tratamiento antitrombótico a largo plazo después de las ICP, los resultados de un estudio de cohortes que incluyó a 82.854 pacientes con fibrilación auricular mostraron que la exposición a largo plazo a la terapia triple, definida como la combinación de AAS, clopidogrel y anticoagulantes orales, se asoció a un mayor riesgo de hemorragias mayores (el 14,3 frente al 6,9%; HR = 2,08; IC95%, 1,64-2,65) y hemorragias mortales (el 0,9 frente al 0,3%; HR = 4,8; IC95%, 1,62-14,02) al año, comparada con el TAPD²³⁸. En el contexto de los SCASEST, la evidencia sobre el manejo más adecuado de los pacientes que requieren anticoagulación oral a largo plazo y van a someterse a ICP es escasa^{234,239}. Debe reevaluarse la indicación de anticoagulación oral y solo se mantendrá el tratamiento si existe una indicación imperativa (como fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente con una clasificación CHA₂DS₂-VASC —insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años [2 puntos], DM, ictus [2 puntos] y enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo — ≥ 2; válvula cardíaca mecánica; historia o episodio reciente de trombosis venosa profunda recurrente o embolia pulmonar). La duración de la terapia triple será

Tabla 12

Estrategias para reducir el riesgo hemorrágico relacionado con las ICP

Ajuste de la dosis de anticoagulación según peso y función renal, especialmente en mujeres y pacientes ancianos

Es preferible el acceso radial

Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en combinación con TAPD para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal (historia de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE/corticoides o dos o más de los siguientes factores: edad ≥ 65 años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, uso crónico de alcohol)

Pacientes con anticoagulación oral:

- La ICP debe realizarse sin interrupción de los AVK o NACO
- A los pacientes tratados con AVK, no administrar HNF si INR $> 2,5$
- A los pacientes tratados con NACO, independientemente de la hora de la última dosis, añadir una dosis baja de anticoagulación parenteral (p. ej., enoxaparina i.v. 0,5 mg/kg o HNF 60 UI/kg)
- Está indicado el AAS, pero se evitará el pretratamiento con inhibidores de P2Y₁₂
- Los inhibidores de la GPIIb/IIIa solo como tratamiento de rescate en caso de complicaciones periprocedimiento

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

lo más corta posible, dependiendo del contexto clínico, el riesgo de tromboembolia (clasificación CHA₂DS₂-VASC) y el riesgo de hemorragia —p. ej., según la clasificación HAS-BLED (hipertensión, afección de la función renal y hepática [1 punto cada una], ictus, historia o predisposición a hemorragias, INR lábil, edad avanzada [> 65 años], drogas y alcohol [1 punto cada uno])— (figura 5)²³⁴. Debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia, se debe evitar el uso de prasugrel o ticagrelor como parte de la terapia triple. Está recomendado el uso de un inhibidor de la bomba de protones para la protección gástrica. Debe monitorizarse estrechamente la intensidad de la dosis de anticoagulación oral, con un objetivo de INR de 2,0-2,5 en pacientes tratados con AVK (a excepción de los individuos con válvula protésica mecánica en posición mitral); a los pacientes tratados con NACO se les debe administrar la dosis más baja probada para la prevención del ictus (dabigatrán 110 mg dos veces al día, rivaroxabán 15 mg una vez al día, apixabán 2,5 mg dos veces al día).

En el contexto de los SCAEST, la elección del tipo de *stent* (SLF de nueva generación o SM) para pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo es una cuestión controvertida. Al no haber datos concluyentes, la decisión para cada paciente se debe tomar teniendo en cuenta la probabilidad de revascularización del vaso diana (RVD) debido a la reestenosis. Aunque para pacientes con EAC estable se recomienda el TAPD durante al menos 1 mes tras el implante de SM y

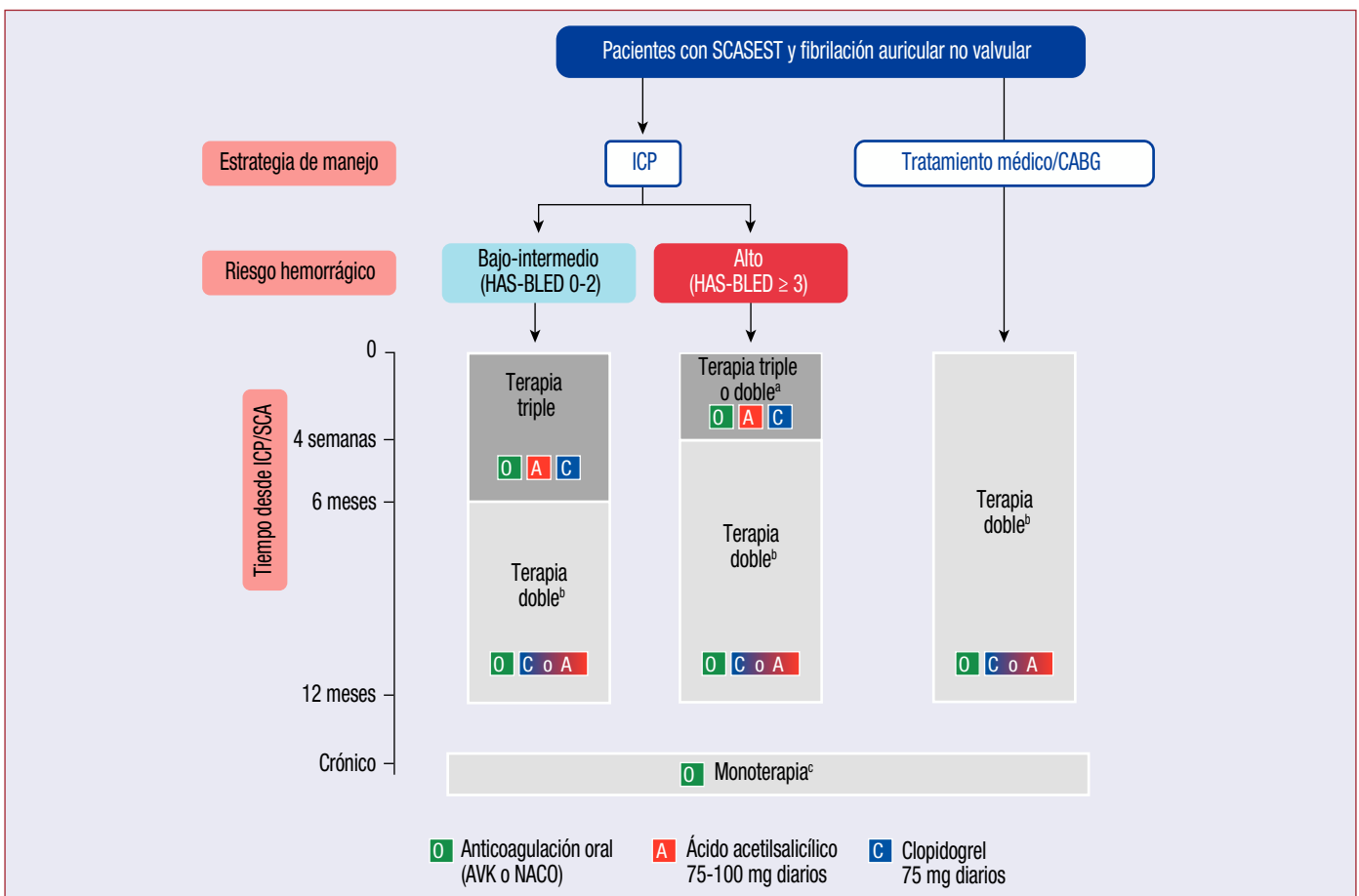


Figura 5. Estrategias antitrombóticas para pacientes con SCAEST y fibrilación auricular no valvular. AVK: antagonistas de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, ictus (2 puntos) y sexo; ICP: intervención coronaria percutánea; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. Adaptada de Lip et al²³⁴. ^aSe debe considerar la terapia triple con anticoagulación oral y clopidogrel para pacientes seleccionados (con bajo riesgo isquémico). ^bPuede considerarse el ácido acetilsalicílico como alternativa al clopidogrel para pacientes en terapia triple (p. ej., anticoagulación oral y un antiagregante); la terapia triple puede considerarse con una duración de hasta 12 meses para pacientes con riesgo muy alto de eventos isquémicos. ^cSe puede considerar la terapia triple con anticoagulación oral y un antiagregante (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) durante más de 1 año para pacientes con un riesgo muy alto de eventos coronarios. Para los pacientes sometidos a implante de *stents*, pueden ser una alternativa al tratamiento triple el tratamiento antiagregante doble o una combinación de antiagregantes y un antiagregante si la puntuación CHA₂DS₂-VASC es 1 (varones) o 2 (mujeres).

durante 6 meses para los SLF, el riesgo de trombosis del *stent* (y otras complicaciones isquémicas) después de 1 mes y a largo plazo parece ser similar para ambos tipos de *stent*²⁴⁰⁻²⁴². Los datos del estudio DAPT indican que el TAPD prolongado tiene un impacto similar independientemente del tipo de *stent* (SM o SLF)²⁴³. Además, los análisis sobre el riesgo de complicaciones adversas en pacientes que han suspendido el TAPD y pacientes sometidos a cirugía no cardíaca indican que no hay diferencias entre los SM y los SLF^{177,244}. Hasta que se disponga de más datos, se recomienda el uso de SLF de nueva generación frente a SM en pacientes que requieren anticoagulación oral y tienen bajo riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≤ 2). Para pacientes con alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3) que van a someterse a ICP y requieren anticoagulación oral, la elección entre SM y SLF de nueva generación debe decidirse de manera individualizada.

En el estudio ZEUS, se aleatorizó a 1.606 pacientes con riesgo hemorrágico alto (52%), riesgo trombótico alto (17%) o riesgo de reestenosis bajo (31%) a tratamiento con *stent* liberador de zotarolimus (n = 802; Medtronic Vascular, Santa Rosa, California, Estados Unidos) o SM (n = 804)²⁴⁵. En total, el 4,6% de los pacientes no recibieron TAPD, el 43,6 y 62,5% suspendieron el TAPD 1 y 2 meses después respectivamente, y el 24,7% continuó con TAPD durante más de 6 meses. Al año, la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (MACE) fue menor en los pacientes que recibieron un *stent* liberador de zotarolimus que con los SM (el 17,5 frente al 22,1%; HR = 0,76; IC95%, 0,61-0,95; p = 0,011), debido a la reducción de las RVD (el 5,9 frente al 10,7%; HR = 0,53; IC95%, 0,37-0,75; p = 0,001), los IM (el 2,9 frente al 8,1%; HR = 0,35; IC95%, 0,22-0,56; p < 0,001) y las trombosis confirmadas/probables del *stent* (el 2,0 frente al 4,1%; HR = 0,48; IC95%, 0,27-0,88; p = 0,019). El beneficio del *stent* liberador de zotarolimus frente al SM fue constante en todos los subgrupos y, especialmente, en el grupo de pacientes con riesgo alto de sangrado. Aunque no hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas entre los grupos de tratamiento, el tamaño del estudio no permite detectar de manera fiable posibles diferencias en las hemorragias mayores. Otra limitación adicional es que el *stent* liberador de zotarolimus ya no se comercializa en Europa. Los resultados del estudio indican que los SLF de nueva generación son preferibles para los pacientes que no toleran el TAPD a largo plazo, como los que requieren anticoagulación crónica.

El estudio WOEST evaluó la omisión de AAS manteniendo el clopidogrel en 573 pacientes aleatorizados a tratamiento doble con anticoagulación oral y clopidogrel (75 mg/día) o tratamiento triple con anticoagulación oral, clopidogrel y AAS (80 mg/día)²⁴⁶. El tratamiento se mantuvo durante 1 mes tras el implante de SM (el 35% de los pacientes) y durante 1 año tras implantar el SLF (el 65% de los pacientes); el seguimiento duró 1 año²⁴⁶. La ICP se realizó en tratamiento con AVK en la mitad de los pacientes y un tercio de ellos tenían SCASEST. El criterio primario de valoración para cualquier hemorragia TIMI se redujo significativamente en el brazo de tratamiento doble (el 19,5 frente al 44,9%; HR = 0,36; IC95%, 0,26-0,50; p < 0,001), pero no se observaron diferencias significativas en las hemorragias mayores. Las tasas de IM, ictus, RVD o trombosis del *stent* no fueron muy diferentes, pero la mortalidad por todas las causas fue más baja en el grupo de tratamiento doble (el 2,5 frente al 6,4%; p = 0,027) al año. En la mayoría de los pacientes se empleó el acceso femoral (74%). Aunque el estudio era demasiado pequeño para evaluar de modo fiable la incidencia de complicaciones isquémicas y diferencias potenciales en las hemorragias mayores, el tratamiento doble con clopidogrel y anticoagulación oral puede considerarse como alternativa al tratamiento triple en pacientes con alto riesgo de sangrado. En el estudio ISAR-TRIPLE, se asignó aleatoriamente a 614 pacientes (un tercio de ellos con SCA) sometidos a implante de *stents* que requerían anticoagulación oral en tratamiento de 6 semanas o 6 meses con clopidogrel además de AAS y AVK. El criterio primario de muerte, IM, trombosis del *stent*, ictus isquémico o hemorragia TIMI mayor a los 9 meses no fue diferente entre el tratamiento triple de 6 semanas y el de 6 meses

(el 9,8 frente al 8,8%; HR = 1,14; IC95%, 0,68-1,91; p = 0,63), al igual que para la incidencia combinada de muerte, IM, trombosis del *stent* e ictus isquémico (el 4,0 frente al 4,3%; HR = 0,93; IC95%, 0,43-2,05; p = 0,87); tampoco se observaron diferencias en las hemorragias TIMI mayores (el 5,3 frente al 4,0%; HR = 1,35; IC95%, 0,64-2,84; p = 0,44)²⁴⁷. Por último, no hay datos sobre cuál es el momento más adecuado para suspender el tratamiento con cualquier fármaco antiagregante en pacientes con *stents* implantados que requieren anticoagulación oral crónica. Concretamente, se desconoce si existen diferencias entre los anticoagulantes orales (NACO frente a AVK) o los tipos de *stent*. Según un documento conjunto de consenso, se aconseja suspender el tratamiento con cualquier fármaco antiagregante al año en este grupo de población, independientemente del tipo de *stent*, mientras que el tratamiento doble con anticoagulación oral y un antiagregante (AAS o clopidogrel) puede considerarse para pacientes con riesgo muy alto de complicaciones coronarias (figura 5)²³⁴.

5.4.2. Pacientes en tratamiento médico o que requieren cirugía de revascularización coronaria

Con respecto a los pacientes con SCASEST en tratamiento médico, en un análisis del registro danés *A Nationwide Cohort Study*, el riesgo hemorrágico a los 90 días aumentó con el tratamiento triple, comparado con anticoagulación oral y un fármaco antiagregante (HR 1,47; IC95%, 1,04-2,08), con un aumento no significativo a los 360 días (HR = 1,36; IC95%, 0,95-1,95), sin diferencias en las complicaciones isquémicas (HR = 1,15; IC95%, 0,95-1,40)²⁴⁸. El mismo registro indica que la combinación de warfarina y clopidogrel resultó en una reducción no significativa de las hemorragias mayores (HR = 0,78; IC95%, 0,55-1,12), comparado con el tratamiento triple, y en una reducción no significativa de los IM y las muertes CV (HR = 0,69; IC95%, 0,55-1,12)²⁴⁹.

La cirugía coronaria en pacientes anticoagulados se asocia a un riesgo aumentado de hemorragia y, por lo tanto, se recomienda la interrupción de los AVK antes de la CABG cuando esta no sea urgente. En los casos de cirugía urgente, es necesario administrar un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores inactivados (25 UI/kg) y vitamina K oral para lograr rápidamente una hemostasia adecuada en el momento de la cirugía¹⁸⁰. Aunque la experiencia con cirugía mayor urgente en pacientes tratados con NACO es escasa, para estos casos se ha propuesto el uso de un concentrado de complejo de protrombina con factores activados para restaurar la hemostasia²⁵⁰. En el contexto de la CABG programada, se recomienda la interrupción del tratamiento con NACO durante 48 h. En pacientes con SCA e indicación de anticoagulación oral, el fármaco antiagregante (normalmente AAS) y después la anticoagulación deberán reanudarse tras la CABG en cuanto se controle el sangrado, mientras que el tratamiento triple debe evitarse. Para el tratamiento antitrombótico y CABG, véanse las secciones 5.6.6.1 y 5.6.6.2.

5.4.3. Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica

Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con una indicación firme de ACO (como fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 , tromboembolia venosa reciente, trombo en el VI o válvula mecánica), se recomienda la anticoagulación combinada con tratamiento antiagregante	I	C	

Recomendaciones para la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren anticoagulación oral crónica (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar la coronariografía invasiva precoz (primeras 24 h) para pacientes con riesgo moderado-alto ^d , independientemente de la exposición a anticoagulación oral, para acelerar la asignación de tratamiento (médico o ICP o CABG) y determinar el tratamiento antitrombótico óptimo	Ila	C	
No se recomienda el tratamiento antiagregante doble con AAS + un inhibidor de P2Y ₁₂ además de ACO antes de la coronariografía	III	C	
Pacientes que van a someterse a ICP			
<i>Anticoagulación</i>			
Se recomienda la administración adicional de anticoagulación parenteral durante la ICP, independientemente de la hora de la última dosis de cualquier NACO y en caso de INR < 2,5 en pacientes tratados con AVK	I	C	
Se debe considerar la continuación del tratamiento anticoagulante con AVK o NACO durante la fase periprocedimiento	Ila	C	
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
Después del implante de stents coronarios, se debe considerar el TAPD con nuevos inhibidores de P2Y ₁₂ como alternativa al tratamiento triple para pacientes con SCASEST y fibrilación auricular con CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 (varones) y 2 (mujeres)	Ila	C	
Para los pacientes con riesgo hemorrágico bajo (HAS-BLED ≤ 2), debe considerarse el tratamiento triple con ACO, AAS (75-100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) durante 6 meses, seguido de ACO y AAS 75-100 mg/día o clopidogrel 75 mg/día, hasta los 12 meses	Ila	C	
Para los pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3), debe considerarse el tratamiento triple con ACO, AAS 75-100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante 1 mes, seguido de ACO y AAS 75-100 mg/día o clopidogrel 75 mg/día hasta los 12 meses, independientemente del tipo de stent implantado (SM o SLF de nueva generación)	Ila	C	
Se puede considerar el tratamiento doble con ACO y clopidogrel (75 mg/día) como alternativa al tratamiento antitrombótico triple para pacientes seleccionados (HAS-BLED ≥ 3 y riesgo bajo de trombosis del stent)	Ilb	B	246, 248
No se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel como parte del tratamiento triple	III	C	
<i>Acceso vascular y tipo de stent</i>			
Se recomienda el acceso radial sobre el femoral para la coronariografía y la ICP	I	A	251
Se debe considerar el uso de SLF de nueva generación, frente a SM, para pacientes que requieran anticoagulación oral	Ila	B	245, 252
<i>Pacientes en tratamiento médico</i>			
Se debe considerar la administración de un fármaco antiagregante combinado con ACO durante 1 año como máximo	Ila	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral (se refiere tanto a AVK como no AVK); AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, ictus (2 puntos)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: stent liberador de fármacos; SM: stent metálico sin recubrimiento; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VI: ventrículo izquierdo.

El tratamiento triple se refiere a AAS, clopidogrel y ACO. La clasificación de riesgo hemorrágico HAS-BLED incluye hipertensión, función renal y hepática anormal, ictus, historia o predisposición a hemorragias, INR lábil, edad > 65 años y fármacos que aumentan el riesgo de sangrado o abuso del consumo de alcohol. Cuando se combina un NACO con fármacos antiagregantes, se debe emplear la dosis más baja aprobada (dabigatrán 2 × 110 mg, rivaroxabán 1 × 15 mg y apixabán 2 × 2,5 mg). Cuando se combina un AVK con un fármaco antiagregante, la INR no debe exceder de 2,5.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dLos criterios de riesgo se resumen en la tabla 13.

5.5. Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas (véase el anexo web)

5.5.1. Medidas generales de apoyo (véase el anexo web)

5.5.2. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento antiagregante (véase el anexo web)

5.5.3. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web)

5.5.4. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (véase el anexo web)

5.5.5. Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular (véase el anexo web)

5.5.6. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con las intervenciones coronarias percutáneas (véase el anexo web)

5.5.7. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria (véase el anexo web)

5.5.8. Transfusión (véase el anexo web)

5.5.9. Recomendaciones sobre el manejo de hemorragias y transfusiones sanguíneas en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre el manejo de hemorragias y transfusiones sanguíneas en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para pacientes con hemorragia mayor con riesgo vital asociada a AVK, se debe considerar la rápida reversión de la anticoagulación con un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores (en lugar de plasma fresco congelado) o factor VII recombinante activado. Además, se debe administrar repetidamente inyecciones i.v. lentas de 10 mg de vitamina K	Ila	C	
Para pacientes con hemorragia mayor con riesgo vital asociada a NACO, se debe considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina o complejo de protrombina activado	Ila	C	
Para pacientes con anemia y sin evidencia de hemorragia activa, se puede considerar la transfusión sanguínea en caso de deterioro hemodinámico o hematocrito < 25% o concentración de hemoglobina < 7 g/dl	Ilb	C	

AVK: antagonistas de la vitamina K; i.v.: intravenoso; NACO: nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.6. Coronariografía invasiva y revascularización

A la mayoría de los pacientes hospitalizados con SCASEST se les realiza coronariografía y, cuando está indicado, revascularización coronaria en los países que tienen un sistema de salud bien desarrollado. En la elección de una estrategia invasiva, se debe sopesar los riesgos del diagnóstico invasivo y los beneficios en cuanto a la precisión diagnóstica, la estratificación del riesgo y la evaluación de los riesgos relacionados con la revascularización. En cuanto a la revascularización, hay que tener en cuenta el riesgo de morbilidad asociado a la modalidad de revascularización (intervención percutánea o

Tabla 13

Criterios de riesgo que indican la necesidad de una estrategia invasiva en los SCA/SEST

<i>Criterios de riesgo muy alto</i>
Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico
Dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico
Arritmias con riesgo vital o parada cardíaca
Complicaciones mecánicas del IM
Insuficiencia cardíaca aguda
Cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST
<i>Criterios de riesgo alto</i>
Subida o caída de troponina cardíaca compatible con IM
Cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticas o silentes)
Puntuación GRACE > 140
<i>Criterios de riesgo intermedio</i>
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²)
FEVI < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva
Angina precoz tras infarto
ICP previa
CABG previa
Puntuación GRACE > 109 y < 140
<i>Criterios de riesgo bajo</i>
Cualquier característica no mencionada anteriormente

CABG: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

cirugía) y los beneficios en términos de pronóstico a corto y largo plazo, el alivio de los síntomas, la calidad de vida y la duración de la hospitalización. La indicación de estrategia invasiva, el momento para la revascularización miocárdica y la elección de la modalidad de revascularización dependen de muchos factores, como la presentación clínica, las comorbilidades, la estratificación del riesgo (descrita en la sección 4), la presencia de características de riesgo específicas para cada modalidad de revascularización, la fragilidad del paciente y su estado cognitivo, la esperanza de vida y la gravedad funcional, las características anatómicas y el tipo de EAC.

5.6.1. Coronariografía invasiva

La coronariografía invasiva sigue siendo la herramienta diagnóstica principal para el manejo de los SCA/SEST. En la gran mayoría de los casos, la coronariografía permite:

- Confirmar el diagnóstico de SCA relacionado con EAC epicárdica obstructiva (o descartar el origen coronario del dolor torácico) y, consecuentemente, guiar el tratamiento antitrombótico y evitar el uso innecesario de fármacos antitrombóticos.
- Identificar la lesión o las lesiones culpables.
- Establecer la indicación de revascularización coronaria y evaluar la viabilidad de la anatomía coronaria para ICP y CABG.
- Estratificar el riesgo del paciente a corto y largo plazo.

5.6.1.1. Patrones de enfermedad arterial coronaria

Los patrones angiográficos de la EAC en los pacientes con SCA/SEST son diversos e incluyen desde arterias coronarias epicárdicas normales a enfermedad extensa y difusa en todo el árbol coronario. Alrededor del 20% de los pacientes con SCA/SEST no tienen lesiones en las

arterias coronarias epicárdicas, o las lesiones no son obstructivas, mientras que el 40-80% de los pacientes con EAC obstructiva tienen enfermedad multivascular^{164,224,303,304}. El fracaso de injertos coronarios y la enfermedad en tronco común izquierdo son las entidades subyacentes en el 5% y hasta el 10% de los pacientes con SCA/SEST, respectivamente. La arteria descendente anterior izquierda es el vaso culpable más frecuente tanto en el IM/SEST como en el SCA-IM/SEST (en aproximadamente el 40% de los pacientes)^{164,224,303-306}. En cuanto a la distribución dentro de la arteria relacionada con el infarto, en los SCA/SEST las lesiones culpables se encuentran localizadas más frecuentemente en los segmentos proximal y medio, con prácticamente la misma frecuencia en ambos segmentos^{305,306}.

5.6.1.2. Identificación de la lesión culpable

Para caracterizar una lesión coronaria como lesión culpable mediante angiografía deben estar presentes al menos dos de las siguientes características morfológicas que indican rotura aguda de la placa³⁰⁶⁻³⁰⁸: defectos de llenado que indican la existencia de trombo intraluminal (oclusión aguda que termina abruptamente de forma roma o convexa o defectos de llenado en un vaso permeable, dentro de o adyacente a una región estenótica opacificada de forma homogénea por el contraste); ulceración de la placa (presencia de contraste y contorno difuso que se extiende fuera de la luz del vaso); irregularidad de la placa (márgenes irregulares o bordes protuberantes), y disección o flujo disminuido. En estudios patológicos y de imagen intracoronaria, se ha documentado la presencia simultánea de múltiples placas vulnerables, que se caracterizan fundamentalmente por una cápsula fina de fibroateroma³⁰⁹⁻³¹¹. Estos hallazgos se han confirmado en estudios angiográficos que muestran que, en hasta el 40% de los pacientes con SCA-IM/SEST con EAC obstructiva, se puede detectar múltiples placas que cumplen los criterios de lesión culpable^{306,308,312,313}. Cerca del 25% de los pacientes con IM/SEST presentan oclusión aguda y dos tercios de las oclusiones tienen ya soporte colateral en el momento de la angiografía^{223,310}. Como consecuencia de ello, en algunos casos resulta difícil diferenciar entre oclusión aguda, subaguda o crónica y no es posible identificar la lesión culpable en base únicamente a la angiografía.

Una depresión precordial difusa del ST más pronunciada en las derivaciones V₄-V₆ puede indicar la existencia de una lesión culpable en el segmento medio de la descendente anterior izquierda, mientras que los cambios más marcados en las derivaciones V₂-V₃ apuntan a una lesión culpable en la arteria circunfleja izquierda³¹⁴. La depresión difusa del ST, tanto en derivaciones precordiales como de extremidades, asociada a una elevación del ST ≥ 1 mm en la derivación aVR puede indicar la presencia de una lesión culpable en el tronco coronario izquierdo o una oclusión proximal en la descendente anterior izquierda en presencia de enfermedad de tres vasos grave^{315,316}. La correlación de los cambios electrocardiográficos con la lesión culpable se debilita si existe dominancia izquierda o enfermedad multivascular o si la lesión culpable se encuentra en posición distal³¹⁷. La ecocardiografía o la ventriculografía izquierda pueden ayudar a identificar la lesión culpable mediante las alteraciones de la movilidad regional de la pared. Por último, aproximadamente un 25% de los pacientes con IM/SEST tienen arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales o EAC no obstructiva^{164,303,304}. En algunos casos, un test de provocación con acetilcolina o ergonovina, o el uso de nuevas técnicas de imagen intracoronaria (como la tomografía de coherencia óptica), pueden ayudar a identificar la lesión culpable o la enfermedad subyacente, como engrosamiento de la media debido a contracción anormal en el espasmo coronario o erosiones superficiales en fibroateromas de cápsula fina no obstructivos³¹⁸⁻³²⁰.

5.6.1.3. Reserva fraccional de flujo

En pacientes con IM/SEST, alcanzar un estado de hiperemia máxima puede ser impredecible debido a la naturaleza dinámica de las lesiones

nes coronarias y la disfunción microvascular aguda asociada a ellas. Como resultado, la reserva fraccional de flujo puede estar sobrestimada y la relevancia de una estenosis coronaria, subestimada³²⁰. Hasta la fecha y en este contexto, la ICP guiada por reserva fraccional de flujo no se ha estudiado debidamente.

5.6.2. Estrategia invasiva sistemática frente a estrategia invasiva selectiva

Mientras que la ICP combinada con tratamiento antitrombótico permite estabilizar la lesión culpable y reducir el riesgo de reinfarcto asociado a ella, la CABG proporciona protección contra complicaciones (como oclusión o suboclusión, pero posiblemente no contra la embolización distal) que se originan en la lesión culpable o están causadas por la progresión de la enfermedad en los segmentos próximos a la zona de anastomosis³²¹. Comparada con una estrategia invasiva selectiva, se ha demostrado que la estrategia invasiva sistemática en el contexto de los SCASEST mejora los resultados clínicos y reduce la incidencia de episodios recurrentes de SCA, rehospitalizaciones posteriores y nuevas revascularizaciones. Un metanálisis de 7 ECDA que incluyeron a 8.375 pacientes con SCASEST y uso frecuente de tienopiridinas, inhibidores de la GPIIb/IIIa e implante de *stents* mostró que la estrategia invasiva sistemática se asoció a menor riesgo de muerte (el 4,9 frente al 6,5%; RR = 0,75; IC95%, 0,63-0,90; p = 0,001), IM (el 7,6 frente al 9,1%; RR = 0,83; IC95%, 0,72-0,96; p = 0,012) y rehospitalizaciones por SCA recurrente (el 19,9 frente al 28,7%; RR = 0,69; IC95%, 0,65-0,74; p < 0,0001) en un seguimiento medio de 2 años³²². Un metanálisis de ocho ECDA en 10.150 pacientes con SCASEST mostró que el beneficio a favor de la estrategia invasiva sistemática para la variable compuesta de muerte o IM se limitó a los pacientes con biomarcadores positivos (OR = 0,68; IC95%, 0,56-0,82), frente a pacientes con biomarcadores negativos (OR = 1,01; IC95%, 0,79-1,28; interacción, p = 0,03)³²³. Un metanálisis de datos individuales de pacientes de tres ECDA con datos de 5 años de seguimiento de 5.467 pacientes con SCASEST mostró menor riesgo de muerte CV o IM (el 14,7 frente al 17,9%; HR = 0,81; IC95%, 0,71-0,93; p = 0,002) a favor de la estrategia invasiva sistemática comparada con la estrategia selectiva; la diferencia más marcada se observó en pacientes de alto riesgo (según una clasificación de riesgo desarrollada por los autores basándose en las características clínicas), con una reducción absoluta del riesgo del 2,0, el 3,8 y el 11,1% en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente³²⁴. Hay que señalar que probablemente se subestimó el beneficio de la revascularización en estos estudios debido a que la revascularización solo estaba permitida cuando los pacientes se deterioraban en tratamiento médico (*crossover*), no se incluía a pacientes consecutivos y se excluía a los pacientes de riesgo muy alto; además, algunos avances del tratamiento percutáneo, como la estrategia de *stent* único para lesiones en bifurcación, el acceso radial, SLF de nueva generación e inhibidores de P2Y₁₂ más eficaces, no estaban disponibles o no se utilizaron ampliamente en estos estudios. A pesar de estas limitaciones, los resultados de estudios y metanálisis apoyan la implementación de la estrategia invasiva sistemática y señalan la importancia de la estratificación de riesgo en el proceso de toma de decisiones. Los subgrupos específicos de pacientes de alto riesgo que, aunque se benefician del manejo invasivo precoz, presentan mayores dificultades en cuanto al tratamiento (p. ej., pacientes diabéticos, ancianos, pacientes frágiles o pacientes con insuficiencia renal) se tratan en sus respectivas secciones.

5.6.3. Planificación de la estrategia invasiva

5.6.3.1. Estrategia invasiva inmediata (< 2 h)

Normalmente se ha excluido de los ensayos clínicos a los pacientes con SCASEST y riesgo muy alto (con al menos uno de los factores de riesgo de la tabla 13 muy alto). Debido al mal pronóstico a corto y

largo plazo si se los deja sin tratamiento, se recomienda seguir una estrategia invasiva inmediata (< 2 h desde la llegada al hospital, similar al IMCEST) con intención de revascularización independientemente del ECG o los resultados de biomarcadores. Los centros sin programa de atención del IMCEST deben trasladar al paciente de inmediato (figura 6). El manejo de los pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria y sin elevación del ST debe ser individualizado tras consulta interdisciplinaria en el servicio de urgencias. Se debe someter de inmediato a coronariografía a los supervivientes a una parada cardíaca que están conscientes, mientras que, ante pacientes comatosos y cuando proceda, primero se investigan otras causas no cardíacas y la coronariografía se realiza una vez descartadas otras causas obviamente no cardíacas³²⁵.

5.6.3.2. Estrategia invasiva temprana (< 24 h)

La estrategia invasiva temprana se define como la coronariografía que se realiza durante las primeras 24 h del ingreso en el hospital. El mejor momento para realizar la coronariografía invasiva y la revascularización a los pacientes con SCASEST se ha investigado en numerosos ensayos clínicos y metanálisis. Un metanálisis de cuatro ECDA con 4.013 pacientes con SCASEST comparó una estrategia invasiva temprana (tiempo hasta la angiografía, 1,16-14 h) con una estrategia invasiva tardía (tiempo hasta la angiografía, 20,8-86 h). Mientras que no hubo diferencias significativas en muerte o IM, la estrategia invasiva temprana se asoció a un riesgo de isquemia recurrente significativamente menor (RR = 0,59; IC95%, 0,38-0,92; p = 0,02) y a una hospitalización más corta (el 28%; IC95%, 22%-35%; p < 0,001) y tendencia a menos hemorragias mayores (RR = 0,78; IC95%, 0,57-1,07; p = 0,13) y menos MACE (RR = 0,91; IC95%, 0,82-1,01; p = 0,09)³²⁶. Un metanálisis actualizado de siete ECDA con 5.370 pacientes con SCASEST y cuatro estudios observacionales con 77.499 pacientes comparó una estrategia invasiva temprana (< 24 h) con una estrategia tardía³²⁷. Los resultados del análisis conjunto de los ECDA no mostraron un beneficio significativo en cuanto a muerte (el 3,9 frente al 4,7%; OR = 0,83; IC95%, 0,64-1,09; p = 0,18), IM (el 7,5 frente al 7,8%; OR = 1,15; IC95%, 0,65-2,01; p = 0,63) o hemorragias mayores (el 2,8 frente al 3,7%; OR = 0,76; IC95%, 0,56-1,04; p = 0,09), con resultados similares para los estudios observacionales, aunque la estrategia invasiva temprana se asoció con menor riesgo de isquemia refractaria (el 3,8 frente al 7,3%; OR = 0,55; IC95%, 0,35-0,86; p = 0,008).

Tres de los estudios incluidos en el metanálisis previamente mencionado compararon una estrategia de intervención inmediata (similar a la ICP primaria) frente a una estrategia temprana o tardía en pacientes con SCASEST^{304,328,329}. No se observaron diferencias en los criterios primarios basándose en la elevación de biomarcadores tras la intervención ni en los resultados clínicos secundarios (excepto mayor tasa de IM en el grupo de estrategia invasiva inmediata en uno de los estudios)³²⁸. Sin embargo, desde un punto de vista metodológico, la interpretación de los resultados de estos estudios es compleja porque en los casos de intervención temprana los biomarcadores no habían vuelto a valores normales o se encontraban todavía en la fase ascendente de la curva. Por lo tanto, es difícil, si no imposible, diferenciar entre la evolución del IM inicial y una complicación isquémica del procedimiento de revascularización.

Hay evidencia de un posible beneficio de la estrategia invasiva temprana en pacientes con perfil de alto riesgo. En el estudio más grande realizado hasta la fecha, TIMACS, se aleatorizó a 3.031 pacientes con SCASEST a una estrategia temprana (< 24 h; media, 14 h) o tardía (media, 50 h). A los 6 meses no había diferencia en el criterio combinado de muerte, IM o ictus entre la estrategia temprana y la tardía (el 9,6 frente al 11,3%; HR = 0,85; IC95%, 0,68-1,06; p = 0,15). El criterio secundario de muerte, IM, ictus o isquemia refractaria se redujo un 28% a favor de la estrategia invasiva temprana (el 9,5 frente

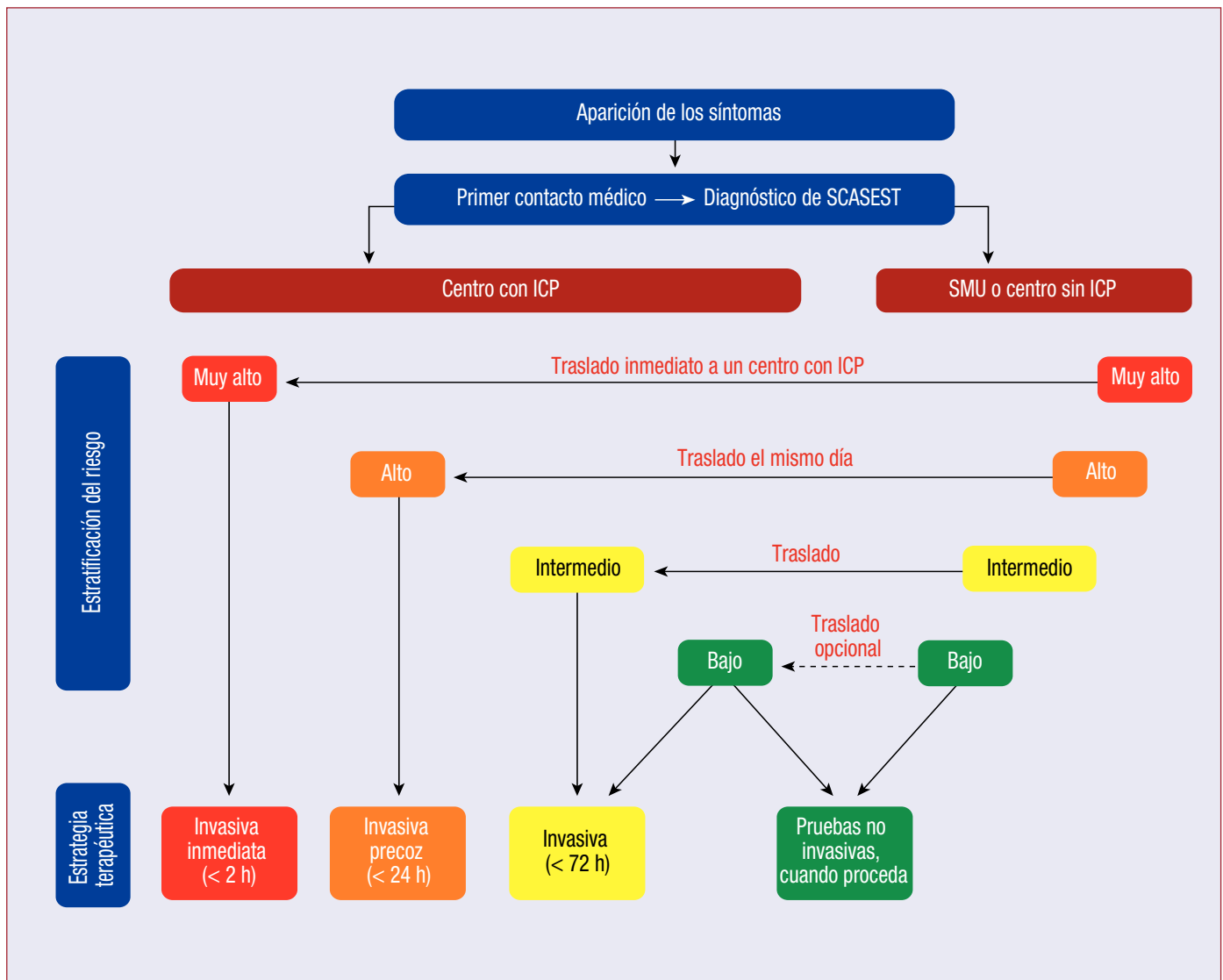


Figura 6. Selección y planificación de la estrategia de tratamiento en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST de acuerdo a la estratificación inicial del riesgo. ICP: intervención coronaria percutánea; SMU: servicio médico de urgencias.

al 12,9%; HR = 0,72; IC95%, 0,58-0,89; $p = 0,003$). En el análisis preespecificado de los pacientes de alto riesgo (un tercio de los pacientes con una puntuación de riesgo GRACE > 140), la estrategia invasiva redujo el riesgo de muerte, IM o ictus (el 13,9 frente al 21,0%; HR = 0,65; IC95%, 0,48-0,89; $p = 0,006$), mientras que la diferencia no fue significativa en los pacientes con una puntuación GRACE ≤ 140 (el 7,6 frente al 6,7%; HR = 1,12; IC95%, 0,81-1,56; $p = 0,48$; $p = 0,01$ para la heterogeneidad)³⁰³. Hay que destacar que la estrategia invasiva temprana no se asoció a ningún problema de seguridad en este estudio. En un análisis *post-hoc* del estudio AQUIITY, un retraso de la ICP > 24 h fue un predictor independiente de la mortalidad a los 30 días y al año³³⁰. El exceso de complicaciones isquémicas asociado a la estrategia de ICP > 24 h fue más evidente entre los pacientes de riesgo moderado o alto (según la clasificación TIMI). En términos generales, la estrategia invasiva temprana está recomendada para pacientes con al menos un criterio de alto riesgo (tabla 13). Esto implica el traslado rápido de pacientes que ingresan en hospitales sin servicio de cardiología intervencionista (figura 6).

5.6.3.3. Estrategia invasiva (< 72 h)

Este es el retraso máximo recomendado para realizar la angiografía a pacientes con al menos un criterio de riesgo intermedio, síntomas recurrentes o isquemia confirmada en pruebas no invasivas^{324,327}. Incluso en los casos que requieran el traslado del paciente, debe respetarse la ventana de 72 h para realizar la angiografía.

5.6.3.4. Estrategia invasiva selectiva

A los pacientes sin síntomas recurrentes o sin ninguno de los criterios de riesgo de la tabla 13 se los considera con riesgo bajo de complicaciones isquémicas. Para estos pacientes, se recomienda realizar una prueba no invasiva de estrés (preferiblemente con imagen) de isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva³³¹.

En resumen, los datos disponibles indican que una estrategia invasiva temprana, comparada con una estrategia tardía, es segura y se

asocia a menor riesgo de isquemia refractaria y hospitalizaciones más cortas. La decisión sobre el mejor momento para realizar la coronariografía invasiva y la revascularización debe estar guiada por una estratificación del riesgo individualizada. Se recomienda la estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para los pacientes con riesgo muy alto (con al menos un criterio de riesgo muy alto). Para pacientes con riesgo alto (con al menos un criterio de riesgo alto) se recomienda la estrategia invasiva temprana (< 24 h). Para pacientes con al menos un criterio de riesgo intermedio o alto, la estrategia invasiva puede retrasarse un máximo de 72 h desde el ingreso hasta la coronariografía. Para pacientes de riesgo bajo, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) de isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva.

5.6.4. Tratamiento conservador

5.6.4.1. Pacientes con enfermedad arterial coronaria

5.6.4.1.1. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva

Un análisis conjunto de datos de ocho ECDA en pacientes con SCASEST mostró que el 9,6% de los pacientes tenían EAC no obstructiva. Comparados con pacientes con EAC obstructiva, aquellos eran más jóvenes y más frecuentemente mujeres, pocos tenían DM, IM previo o ICP previa. La muerte o el IM a los 30 días fueron menos frecuentes en los pacientes con EAC no obstructiva (2,2%) que en la EAC obstructiva (13,3%) (OR ajustada [ORa] = 0,15; IC95%, 0,11-0,20). También fueron menores en los pacientes con EAC no obstructiva la muerte o el IM a los 30 días (ORa = 0,19; IC95%, 0,14-0,25) y la mortalidad a los 6 meses (ORa = 0,37; IC95%, 0,28-0,49)³³². Mientras que la evaluación invasiva y, cuando proceda y sea viable, la revascularización están indicadas para pacientes con riesgo isquémico alto, se desestima para esta estrategia a un porcentaje de estos pacientes debido a la percepción de que pueden no obtener beneficio en cuanto a reducción de complicaciones (por el aumento estimado del riesgo relacionado con la coronariografía y con la revascularización) o calidad de vida. El tipo de pacientes para los que los médicos responsables suelen desestimar la estrategia invasiva pueden ser muy ancianos o frágiles (sección 5.8.1), con comorbilidades como demencia, insuficiencia renal crónica grave (sección 5.8.3) o cáncer y pacientes con riesgo alto de complicaciones hemorrágicas (sección 4.3). Normalmente se ha excluido de los estudios clínicos aleatorizados a este tipo de pacientes.

Con respecto al tratamiento antiagregante oral en el contexto de los SCASEST en tratamiento médico, en el estudio CURE se aleatorizó a 12.562 pacientes a clopidogrel o placebo además de AAS durante 3-12 meses (duración media del tratamiento, 9 meses). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento conservador y menos del 40% se sometió a revascularización coronaria durante el periodo del estudio. El resultado primario, la variable combinada de muerte por causas CV, IM no mortal o ictus al año ocurrió en el 9,3% de los pacientes del grupo de clopidogrel y el 11,4% del grupo de placebo (RR = 0,80; IC95%, 0,72-0,90; $p < 0,001$). Hubo un número significativamente mayor de pacientes con hemorragias mayores en el grupo de clopidogrel que en el grupo de placebo (el 3,7 frente al 2,7%; RR = 1,38; IC95%, 1,13-1,67; $p = 0,001$)¹³⁷. En un registro se comparó la eficacia del clopidogrel frente a no clopidogrel en 16.365 pacientes con angina inestable e IMSEST en tratamiento médico³³³. Al 36% de los pacientes se les prescribió clopidogrel en los primeros 7 días después del alta. Entre los 8.562 pacientes apareados por el método de *propensity score*, los que recibieron clopidogrel tuvieron tasas más bajas de mortalidad por todas las causas (el 8,3 frente al 13,0%; HR ajustado = 0,63; IC95%, 0,54-0,72; $p < 0,01$) y del criterio compuesto de muerte o IM (el 13,5 frente al 17,4%; HR = 0,74; IC95%, 0,66-0,84; $p < 0,01$), pero no para el IM por separado (el 6,7 frente al 7,2%; HR = 0,93; IC95%, 0,78-1,11; $p = 0,30$), comparado con los pacientes que no recibieron clopidogrel.

La asociación entre el uso de clopidogrel y el criterio compuesto de muerte o IM fue significativa en los pacientes con IMSEST (HR = 0,67; IC95%, 0,59-0,76), comparados con los pacientes que presentaban angina inestable (HR = 1,25; IC95%, 0,94-1,67; para la interacción, $p < 0,01$).

El estudio TRILOGY ACS aleatorizó a tratamiento con clopidogrel o prasugrel durante una media de 17 meses a 7.243 pacientes con SCASEST menores de 75 años seleccionados para tratamiento médico³³⁴. El tratamiento con prasugrel no se asoció a una reducción estadísticamente significativa del criterio primario compuesto de muerte por causas CV, IM o ictus (el 13,9% del grupo de prasugrel y el 16,0% del grupo de clopidogrel; HR = 0,91; IC95%, 0,79-1,05; $p = 0,21$). Aunque no hubo diferencias entre los grupos en las tasas de hemorragia TIMI mayor no asociada a CABG, las complicaciones hemorrágicas mayores y menores fueron más frecuentes en el grupo de prasugrel (el 1,9 frente al 1,3%; HR = 1,54; IC95%, 1,06-2,23; $p = 0,02$). En el estudio PLATO, se programó específicamente para tratamiento no invasivo a 5.216 pacientes (el 28% de la población total del estudio) ingresados por SCA, aunque al final del seguimiento solo 3.143 pacientes (60,3%) tuvieron un manejo no invasivo. En el grupo asignado a manejo no invasivo, la incidencia del criterio primario compuesto de muerte CV, IM e ictus fue menor con ticagrelor que con clopidogrel (el 12,0 frente al 14,3%; HR = 0,85; IC95%, 0,73-1,00; $p = 0,04$). La mortalidad total también fue menor (el 6,1 frente al 8,2%; HR = 0,75; IC95%, 0,61-0,93; $p = 0,01$). La incidencia de hemorragias TIMI mayores no asociadas a CABG fue numéricamente más alta entre los pacientes tratados con ticagrelor (el 2,8 frente al 2,2%; HR = 1,33; IC95%, 0,91-1,94; $p = 0,142$)³³⁵.

5.6.4.1.2. Enfermedad arterial coronaria no apta para revascularización

Son escasos los datos sobre pacientes con SCA no tratable con revascularización debido a la presencia de EAC difusa o extensa. Los estudios observacionales disponibles incluyeron fundamentalmente a pacientes con EAC estable y angina refractaria^{336,337}. Aunque el pronóstico es distinto según las características del paciente (edad, CABG o ICP previa, disfunción del VI, insuficiencia cardiaca congestiva), en términos generales los pacientes que no son candidatos para revascularización tienen más mortalidad que los pacientes revascularizables³³⁶. El objetivo principal del tratamiento farmacológico es el alivio de los síntomas, como se describe en la guía de la ESC (2013) sobre el manejo de la EAC estable⁶³.

5.6.4.2. Pacientes con coronariografía normal (véase el anexo web)

La miocardiopatía de *tako-tsubo*, la tromboembolia coronaria no asociada a EAC, el vasospasmo y la enfermedad microvascular pueden causar un SCASEST. La guía de la ESC (2013) sobre el manejo de la EAC estable ha tratado extensamente estas patologías; sus características más relevantes aparecen resumidas en el anexo web⁶³.

5.6.5. Intervención coronaria percutánea

5.6.5.1. Retos y aspectos técnicos

Aunque la sospecha o la confirmación de SCASEST es la indicación más frecuente para coronariografía e ICP en todo el mundo, pocos estudios se han centrado en los aspectos técnicos de las intervenciones percutáneas en este contexto. De ahí que la información sobre técnicas de ICP y sus resultados derive en gran medida de estudios sobre ICP y de estudios y registros que incluyeron a pacientes con SCA. Para el resto de las manifestaciones de la EAC, el implante de *stents* en el contexto de los SCASEST ayuda a reducir el riesgo de oclusión abrupta del vaso y reestenosis asociada a la angioplastia con balón, y debe considerarse la estrategia estándar de tratamiento. Basándose en la seguridad comparable y la eficacia superior (prevención de la reestenosis y necesidad de nueva revascularización) de los

SLF de nueva generación, estos son más recomendables que los SM en el contexto de los SCASEST³⁴⁵⁻³⁴⁷. El TAPD está recomendado durante 12 meses independientemente del tipo de *stent* empleado, mientras que en los pacientes con riesgo isquémico alto que no tienen complicaciones de sangrado el TAPD puede prolongarse (véase la sección 5.2.6). No se ha estudiado prospectivamente en los SCASEST los beneficios de la trombectomía pero, teniendo en cuenta que no se observaron beneficios en pacientes con IMCEST, no se puede recomendar esta técnica³⁴⁸. Aunque la reserva fraccional de flujo se considera la técnica invasiva de referencia para la evaluación funcional de la lesión en la EAC estable, su papel en los SCASEST no está bien establecido. Las estrategias para reducir el riesgo de sangrado relacionado con la ICP se encuentran en la tabla 12.

5.6.5.2. Acceso vascular

En el estudio RIVAL, se asignó aleatoriamente a un total de 7.021 pacientes con SCA (IMCEST y SCASEST) a acceso radial o femoral³⁴⁹. El objetivo primario compuesto de muerte, IM, ictus o hemorragia mayor no asociada a CABG a los 30 días ocurrió en el 3,7% de los pacientes del grupo de acceso radial, comparado con el 4,0% del grupo de acceso femoral (HR = 0,92; IC95%, 0,72-1,17; p = 0,50). El estudio SAFE-PCI incluyó a mujeres referidas a coronariografía, e ICP en caso necesario, aleatorizadas a acceso radial o femoral. El estudio se interrumpió prematuramente debido a una tasa de eventos más baja que la esperada. Entre las 1.787 pacientes incluidas (más del 50% presentaron SCASEST), 691 se sometieron a ICP. No se observó una diferencia significativa en el criterio primario de eficacia (sangrado o complicaciones vasculares) en las mujeres tratadas con ICP entre el acceso radial y el femoral (el 1,2 frente al 2,9%; OR = 0,39; IC95%, 0,12-1,27; p = 0,12), mientras que en la cohorte total de mujeres sometidas a coronariografía se observó beneficio (el 0,6% frente al 1,7%; OR = 0,32; IC95%, 0,12-0,90; p = 0,03)³⁵⁰. En el estudio MATRIX, se aleatorizó a acceso radial o femoral a 8.404 pacientes con SCA. El primer criterio principal de MACE a los 30 días, definido como muerte, IM o ictus, ocurrió en el 8,8% de los pacientes con acceso radial y el 10,3% de los pacientes con acceso femoral (RR = 0,85; IC95%, 0,74-0,99; p de dos colas = 0,031, formalmente no significativo, con $\alpha = 0,025$ preespecificado)²⁵¹. El segundo criterio principal de complicaciones clínicas adversas netas a los 30 días (MACE o hemorragia mayor no asociada a CABG según la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]) ocurrió en el 9,8 y el 11,7% de los pacientes (RR = 0,83; IC95%, 0,73-0,96; p = 0,009). El acceso radial se asoció a menor riesgo de muerte por todas las causas (el 1,6 frente al 2,2%; RR = 0,72; IC95%, 0,53-0,99; p = 0,045), mientras que las tasas de mortalidad cardiaca, IM e ictus no fueron significativamente diferentes. Los dos grupos tuvieron tasas similares de RVD urgente y trombosis del *stent*. Las hemorragias mayores BARC 3 o 5 se redujeron significativamente en el grupo de acceso radial (el 1,6 frente al 2,3%; RR = 0,67; IC95%, 0,49-0,92; p = 0,013). El acceso radial se asoció con tasas significativamente más bajas de reparación quirúrgica de la zona de acceso o transfusión de derivados sanguíneos. Un metanálisis actualizado que incluyó el estudio MATRIX mostró una reducción significativa de hemorragias mayores, muertes, IM o ictus y mortalidad por todas las causas asociada al acceso radial, comparado con el acceso femoral²⁵¹. El acceso radial realizado por operadores experimentados es más recomendable que el acceso transfemoral en los SCA. Se recomienda que los centros que tratan a pacientes con SCA implementen un programa de transición del acceso transfemoral al acceso transradial. No obstante, debe mantenerse la experiencia con el acceso transfemoral, ya que este tipo de acceso es indispensable para una serie de procedimientos, como implante de balón de con-trapulsación intraaórtico, intervenciones de cardiopatías estructurales y procedimientos de revascularización periférica. En un documento de consenso se ha propuesto una estrategia gradual para facilitar la transición del acceso femoral al acceso radial³⁵¹.

5.6.5.3. Estrategias de revascularización y resultados

No existen estudios prospectivos aleatorizados sobre el tipo de revascularización (completa o incompleta) y su planificación (simultánea o en varias sesiones) en el contexto de los SCASEST. La estrategia de revascularización completa de las lesiones significativas es aconsejable para pacientes con enfermedad multivaso y SCASEST según dos consideraciones. En primer lugar, en varios estudios que mostraron un beneficio de la intervención precoz frente a una estrategia conservadora en pacientes con SCASEST, la revascularización completa era obligada, independientemente de si era posible identificar o tratar la lesión culpable³⁵²⁻³⁵⁴. En segundo lugar, varios estudios sobre ICP y SCASEST mostraron un efecto pronóstico perjudicial asociado a la revascularización incompleta. Asimismo, según la clasificación del estudio SYNTAX, una puntuación > 8 se asocia de manera independiente a un pronóstico desfavorable a los 30 días y al año, incluida una tasa de mortalidad tras la ICP más alta en pacientes con SCA de riesgo moderado o alto^{355,356}. Sin embargo, no se puede excluir importantes factores de confusión que no se ha medido en estudios retrospectivos que mostraron peores resultados en los pacientes en los que no se logró una revascularización completa. Dado que intentar la revascularización completa en algunos pacientes con anatomía coronaria compleja puede aumentar el riesgo de la ICP (p. ej., en presencia de oclusiones totales crónicas complejas) o que requieran CABG, y dada la falta de datos concluyentes, es razonable tener en cuenta la edad, el estado general del paciente y la comorbilidad antes de considerar necesaria la revascularización completa. La decisión de tratar todas las lesiones significativas en el mismo procedimiento o en procedimientos separados debe estar basada en la presentación clínica, las comorbilidades, la complejidad de la anatomía coronaria, la función ventricular, la modalidad de revascularización y las preferencias del paciente.

Con respecto a los resultados, las complicaciones periprocedimiento de la ICP, así como el riesgo isquémico a largo plazo, siguen siendo mayores en los pacientes con SCASEST que en pacientes estables, a pesar del manejo contemporáneo. El riesgo de muerte CV, IM o ictus de los pacientes con SCASEST incluidos en estudios recientes fue de aproximadamente el 10 y el 15% en el seguimiento a 1 y 2 años respectivamente^{154,206}. Para los pacientes con SCA que se han sometido a ICP, los procedimientos de revascularización representan la causa de rehospitalización más frecuente, más costosa y más temprana^{357,358}. Esto incluye tanto los procedimientos de revascularización planificados (en varias sesiones) como los no planificados requeridos por la aparición de síntomas o la recurrencia de complicaciones CV^{357,358}.

5.6.6. Cirugía de revascularización coronaria

Aproximadamente el 10% de los pacientes con SCASEST necesitan cirugía de revascularización durante la primera hospitalización³⁵⁹. Un estudio de cohortes danés mostró que el porcentaje de pacientes tratados con CABG por SCASEST disminuyó entre 2001 y 2009, mientras que el porcentaje de pacientes sometidos a coronariografía e ICP aumentó considerablemente³⁶⁰. Los pacientes con SCASEST que requieren CABG son un grupo complejo debido fundamentalmente a la dificultad de encontrar un equilibrio entre los riesgos isquémico y hemorrágico relacionados con el momento en que se realiza la cirugía y el tratamiento antitrombótico perioperatorio. Además, estos pacientes suelen tener más características de riesgo quirúrgico alto, como edad avanzada, sexo femenino, enfermedad de tronco común izquierdo y disfunción del VI, que los pacientes de cirugía electiva³⁶¹. Debido a la ausencia de datos de estudios aleatorizados, el mejor momento para la CABG no urgente se determinará de manera individualizada, como se detalla en la sección 5.6.6.1 del anexo web.

5.6.6.1. Planificación de la cirugía y de la interrupción del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)

5.6.6.2. Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requieren cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Independientemente de la estrategia de revascularización, se recomienda administrar un inhibidor del P2Y ₁₂ combinado con AAS durante 12 meses, excepto si existen contraindicaciones, como un riesgo excesivo de episodios hemorrágicos	I	A	137,148, 153
Se recomienda que el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>) valore el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente y aconseje sobre el mejor momento para realizar la CABG y el manejo del TAPD	I	C	
Se recomienda realizar la CABG sin demora a los pacientes con inestabilidad hemodinámica, isquemia miocárdica o anatomía coronaria de alto riesgo, independientemente del tratamiento antiagregante	I	C	
Se recomienda administrar AAS 6-24 h después de la CABG en ausencia de eventos hemorrágicos activos	I	A	365,366
Se recomienda mantener el AAS a dosis bajas hasta la CABG	I	B	367-369
En pacientes estabilizados que requieran CABG y estén tratados con TAPD, se debe considerar la interrupción de ticagrelor y clopidogrel 5 días antes de la cirugía (7 días en el caso de prasugrel)	IIa	B	285,370, 371
Después de la CABG debe reanudarse el tratamiento con un inhibidor de P2Y ₁₂ tan pronto como se considere seguro	IIa	C	
Se puede considerar la realización de una prueba de la función plaquetaria para acortar la ventana de tiempo hasta la cirugía tras la interrupción de la inhibición de P2Y ₁₂	IIb	B	372

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble (oral).

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.6.6.3. Aspectos técnicos y resultados (véase el anexo web)

5.6.7. Intervencionismo coronario percutáneo frente a cirugía de revascularización

Mientras que las ventajas principales de la ICP en el contexto de los SCASEST es revascularizar más rápidamente la lesión culpable, el menor riesgo de ictus y la ausencia de los efectos perjudiciales del *bypass* cardiopulmonar en el miocardio isquémico, la CABG logra más frecuentemente la revascularización completa en la EAC multivaso avanzada. Sin embargo, no existen ECDA contemporáneos que comparen la ICP con CABG en pacientes con SCASEST y EAC multivaso avanzada. En prácticamente todos los estudios que compararon una estrategia invasiva precoz con una estrategia tardía, o una estrategia invasiva sistemática frente a una estrategia selectiva, la decisión de realizar ICP o CABG quedó a discreción del investigador. Un análisis *a posteriori* de 5.627 pacientes con SCASEST y EAC multivaso incluidos

en el estudio AUCITY mostró que se sometió a ICP al 78% de los pacientes, mientras que se trató quirúrgicamente a los demás³⁷⁴. Tras el apareamiento de pacientes por el método de *propensity score*, no se observaron diferencias entre los 1.056 pacientes en cuanto a mortalidad a 1 mes (CABG frente a ICP, el 2,5 y el 2,1%; $p = 0,69$) y a 1 año (el 4,4 frente al 5,7%; $p = 0,58$). Los pacientes tratados con ICP tuvieron tasas más bajas de ictus (0 frente al 1,1%; $p = 0,03$), IM (el 8,8 frente al 13,3%; $p = 0,03$), hemorragias mayores (el 9,1 frente al 45,5%; $p < 0,001$) y daño renal (el 14,2 frente al 31,7%; $p < 0,001$), pero tuvieron tasas de revascularización no programada significativamente más altas que los pacientes de CABG (el 3,1 frente al 0,2%; $p < 0,001$) durante el periodo periprocedimiento. Al año, el riesgo de ictus se mantuvo más bajo en los pacientes de ICP (0 frente al 1,1%; $p = 0,03$), mientras que la revascularización no programada (el 12 frente al 0,2%; $p < 0,001$) y los MACE tuvieron tendencia a ser más frecuentes (el 25,0 frente al 19,2%; $p = 0,053$). Un análisis de subgrupos de un metanálisis de datos de pacientes individuales de diez ECDA que compararon CABG con ICP mostró una tasa de mortalidad similar tras un seguimiento medio de 5,9 años de 2.653 pacientes estabilizados con SCASEST y EAC multivaso (el 9,6% en el grupo de CABG frente al 11,1% en el grupo de ICP; HR = 0,95; IC95%, 0,80-1,12)³⁷⁷.

Como los estudios SYNERGY y FREEDOM compararon la ICP y la CABG en pacientes con EAC multivaso e incluyeron hasta un tercio de pacientes con angina inestable o SCASEST, es razonable emplear los criterios aplicados a los pacientes con EAC estable para guiar la decisión sobre la modalidad de revascularización para los pacientes estabilizados con SCASEST³⁷⁸⁻³⁸⁰. Mientras que a la mayoría de los pacientes con EAC de un vaso se los debe tratar con ICP *ad-hoc* de la lesión culpable, la estrategia de revascularización en un paciente individual con SCASEST y EAC multivaso debe ser discutida por el equipo cardiológico multidisciplinario (*Heart Team*) teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, además de la extensión y la distribución de la EAC y las características de la lesión. La clasificación SYNTAX fue útil para la predicción de muerte, IM y revascularización en pacientes con SCASEST tratados con ICP y podría ayudar a seleccionar la mejor estrategia de revascularización³⁸¹. La ICP de la lesión culpable no requiere una revisión caso a caso del equipo cardiológico si existe una indicación de intervención *ad-hoc* por la presencia de isquemia persistente, inestabilidad hemodinámica, edema pulmonar, arritmias ventriculares recurrentes o una oclusión total de la arteria coronaria culpable que requiere revascularización urgente. Tras la ICP de la lesión culpable, los pacientes estabilizados con SCASEST y EAC multivaso deben ser valorados por el equipo cardiológico para decidir si la CABG de vasos no culpables es una buena opción.

5.6.8. Manejo de los pacientes en shock cardiogénico

El shock cardiogénico puede aparecer en hasta un 3% de los pacientes con SCASEST durante la hospitalización y es la causa más frecuente de mortalidad intrahospitalaria en este contexto³⁸²⁻³⁸⁴. La oclusión parcial o completa de uno o más vasos coronarios puede producir insuficiencia cardíaca grave, especialmente en los pacientes con disfunción del VI preexistente, gasto cardíaco disminuido y perfusión de órganos periféricos insuficiente. Más de dos tercios de estos pacientes tienen EAC de tres vasos. El shock cardiogénico también puede estar relacionado con complicaciones mecánicas del IMSEST, como regurgitación mitral relacionada con la disfunción o rotura de músculo papilar y la rotura del septo ventricular o de la pared libre. Para pacientes en shock cardiogénico está indicada la coronariografía inmediata y la ICP es la modalidad de revascularización más frecuente. Si la anatomía coronaria no es apta para ICP, está indicada la CABG urgente. Se ha puesto en cuestión la utilidad del balón de contrapulsación intraaórtico en el IM complicado por shock cardiogénico³⁸⁵. Para pacientes seleccionados, se puede considerar el uso de oxigenador extracorpóreo de membrana o dispositivos implantables de asistencia ventricular izquierda.

5.6.9. Recomendaciones sobre la coronariografía y la revascularización sobre la coronariografía invasiva y la revascularización en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones sobre la coronariografía y la revascularización de la estrategia invasiva en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda una estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo muy alto: • Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico • Dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico • Arritmias con riesgo vital o parada cardíaca • Complicaciones mecánicas del IM • Insuficiencia cardíaca aguda con angina refractaria o desviación del ST • Cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST	I	C	
Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo alto: • Elevación o descenso de troponina cardíaca compatible con IM • Cambios dinámicos de las ondas ST o T (síntomáticos o silentes) • Puntuación GRACE > 140	I	A	303,326, 327
Se recomienda una estrategia invasiva (< 72 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo intermedio: • Diabetes mellitus • Insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) • FEVI < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva • Angina precoz tras infarto • ICP reciente • CABG previa • Puntuación GRACE > 109 y < 140 o síntomas recurrentes o isquemia documentada en pruebas no invasivas	I	A	322,324
Para pacientes sin ninguno de los criterios de riesgo mencionados y sin síntomas recurrentes, se recomienda realizar una prueba no invasiva de isquemia (preferiblemente con imagen) antes de decidir una evaluación invasiva	I	A	113,114
En centros con experiencia en acceso radial, este es el acceso recomendado para coronariografía e ICP	I	A	251
Se recomienda el uso de SLF de nueva generación en pacientes a los que se va a tratar con ICP	I	A	242,252, 386-390
Para pacientes con EAC multivaso, la estrategia de revascularización (ICP <i>ad-hoc</i> de la lesión culpable, ICP multivaso, CABG) debe estar basada en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y la extensión de la enfermedad (distribución, características angiográficas de la lesión, puntuación SYNTAX), según el protocolo establecido por el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>)	I	C	
Para los pacientes cuyo TAPD se prevé corto (30 días) debido a un riesgo hemorrágico aumentado, puede considerarse la implantación de un SLF de nueva generación en lugar de un SM	Ib	B	245

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble (oral); TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

El tiempo hasta la coronariografía se calcula desde el ingreso hospitalario.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.7. Particularidades de sexo (véase el anexo web)

5.8. Poblaciones y condiciones especiales (véase el anexo web)

5.8.1. Pacientes ancianos y frágiles (véase el anexo web)

5.8.1.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el manejo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda ajustar el tratamiento antitrombótico al peso corporal y la función renal	I	C	
Se debe considerar para los pacientes ancianos una estrategia invasiva con opción de revascularización, si procede, después de haber sopesado cuidadosamente los riesgos y los beneficios potenciales, la esperanza de vida previsible, las comorbilidades y la fragilidad, además de los propios deseos y preferencias del paciente	Ila	A	408, 414-418
Se debe ajustar el régimen de tratamiento con bloqueadores beta, IECA, ARA-II y estatinas para prevenir efectos secundarios	Ila	C	

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.2. Diabetes mellitus (véase el anexo web)

5.8.2.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Control de la glucemia</i>			
Se debe investigar una posible DM en todo paciente con SCASEST, y en pacientes con DM diagnosticada o hiperglucemia en el momento del ingreso, se debe monitorizar con frecuencia la concentración sanguínea de glucosa	I	C	
Se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante para pacientes con SCA y glucemia > 10 mmol/l (> 180 mg/dl) con un objetivo de tratamiento adaptado a las comorbilidades, y se debe evitar los episodios de hipoglucemia	Ila	C	
Se debe considerar un control menos estricto de la glucosa tanto en la fase aguda como durante el seguimiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular más avanzada, edad avanzada, mayor duración de la DM y más comorbilidades	Ila	C	
<i>Tratamiento antitrombótico y estrategia invasiva</i>			
El tratamiento antitrombótico de los pacientes diabéticos es similar al de los no diabéticos	I	C	
La estrategia invasiva es más recomendable que el manejo no invasivo	I	A	352,441, 442
Se recomienda monitorizar la función renal durante los 2-3 días posteriores a la coronariografía o ICP en pacientes con afección renal basal o tratados con metformina	I	C	

Recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En pacientes tratados con ICP, se recomienda implantar SLF de nueva generación más que SM	I	A	240,241, 443
Para pacientes con EAC multivaso estabilizada y riesgo quirúrgico aceptable, la CABG es más recomendable que la ICP	I	A	379,436, 444
Para pacientes con EAC multivaso estabilizada y puntuación SYNTAX ≤ 22 , se debe considerar la ICP como alternativa a la CABG	IIa	B	435,445

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.3. Enfermedad renal crónica (véase el anexo web)**5.8.3.1. Ajuste de la dosis del tratamiento antitrombótico (véase el anexo web)****5.8.3.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica y síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda evaluar la función renal de todos los pacientes mediante la TFGe	I	C	
Se recomienda administrar el mismo tratamiento antitrombótico de primera línea que el de pacientes con función renal normal, con el adecuado ajuste de la dosis si está indicado	I	B	453,454
Dependiendo del grado de afectación renal, se recomienda cambiar la anticoagulación parenteral por HNF o ajustar las dosis de fondaparinux, enoxaparina y bivalirudina y de los inhibidores de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña	I	B	453,454
Se recomienda cambiar la anticoagulación s.c. o i.v. por HNF en infusión ajustada al TTPa con TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² (en caso de fondaparinux, TFGe < 20 ml/min/1,73 m ²)	I	C	
Para pacientes considerados para estrategia invasiva, se recomienda la hidratación con salino isotónico y el uso de contraste hipoosmolar o isoosmolar (al volumen más bajo posible)	I	A	455-460
Se recomienda la coronariografía, con opción a revascularización cuando proceda, después de una evaluación cuidadosa del cociente riesgo/beneficio, especialmente en relación con la gravedad de la disfunción renal	I	B	448
En pacientes tratados con ICP, los SLF de nueva generación son más recomendables que los SM	I	B	461,462
La CABG puede ser más recomendable que la ICP para pacientes con EAC multivaso cuyo perfil de riesgo quirúrgico sea aceptable y la esperanza de vida, > 1 año	IIa	B	463,464
La ICP puede ser más recomendable que la CABG para pacientes con EAC multivaso cuyo perfil de riesgo quirúrgico sea alto y la esperanza de vida, < 1 año	IIa	B	465,466

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; GP: glucoproteína; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; SLF: *stent* liberador de fármacos; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.4. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca (véase el anexo web)**5.8.4.1. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la ecocardiografía urgente para evaluar la función del VI y la función valvular y descartar complicaciones mecánicas	I	C	
Se recomienda la coronariografía inmediata a pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y angina refractaria, desviación del ST o <i>shock</i> cardiogénico	I	B	1,475, 476
Se recomienda la ICP inmediata para los pacientes con <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria es adecuada	I	B	475
Se recomienda la CABG urgente para los pacientes con <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria no es adecuada para ICP	I	B	475
Se recomienda que los pacientes con complicaciones mecánicas del SCASEST sean valorados inmediatamente por el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>)	I	C	
Se debe considerar el implante de BCIA en pacientes con inestabilidad hemodinámica/ <i>shock</i> cardiogénico debido a complicaciones mecánicas	IIa	C	
Se puede considerar la asistencia mecánica circulatoria a corto plazo para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico	IIb	C	
No se recomienda el uso sistemático de BCIA para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico	III	B	477

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo.

Con respecto al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca aguda, se refiere al lector a las guías específicas⁴⁶⁹.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.4.2. Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST**Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) para pacientes con FEVI $\leq 40\%$ tras la estabilización, para reducir el riesgo de muerte, IM recurrente y hospitalización por insuficiencia cardiaca	I	A	469, 478-481
Se recomienda la administración de un bloqueador beta a pacientes con FEVI $\leq 40\%$ tras la estabilización, para reducir el riesgo de muerte, IM recurrente y hospitalización por insuficiencia cardiaca	I	A	469, 482-486
Se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte para todos los pacientes con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y FEVI $\leq 35\%$ pese al tratamiento con IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) y un bloqueador beta	I	A	487,488

Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, preferiblemente eplerenona, para reducir el riesgo de hospitalización por complicaciones cardiovasculares y muerte de los pacientes con FEVI ≤ 40%	I	B	469,525
Se recomienda la terapia con dispositivos (TRC-D o DAI, dependiendo de la duración del QRS) para pacientes sintomáticos con disfunción del VI grave (FEVI ≤ 35%) a pesar del tratamiento óptimo > 40 días tras el evento agudo si no existen opciones de revascularización. Los pacientes candidatos deben tener una esperanza de vida > 1 año y buen estado funcional	I	A	489,490
Para pacientes con EAC y FEVI ≤ 35%, se debe considerar una prueba de isquemia residual y la posterior revascularización antes de decidir el implante primario profiláctico de DAI/TRC-D. Después de la revascularización y hasta los 6 meses, se evaluará el remodelado inverso del VI antes de decidir implante primario profiláctico de DAI/TRC-D	Ila	B	491,492

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DAI: desfibrilador automático implantable; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.5. Fibrilación auricular (véase el anexo web)**5.8.5.1. Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda administrar anticoagulantes a todos los pacientes durante la presentación si no existen contraindicaciones	I	A	497
Se debe considerar las pruebas de detección de isquemia para pacientes con fibrilación auricular y concentraciones de troponina cardiaca altas	Ila	C	
<i>Pacientes con frecuencia ventricular rápida</i>			
Para pacientes con inestabilidad hemodinámica, se recomienda la cardioversión eléctrica	I	C	
Se recomienda la cardioversión eléctrica o farmacológica con amiodarona cuando se decida restaurar el ritmo sinusal de manera no urgente (estrategia de control del ritmo cardiaco). Esta estrategia solo se debe emplear en pacientes con un primer evento de fibrilación auricular de menos de 48 h de duración (o pacientes sin evidencia de trombo en la orejuela auricular izquierda por ETE) o si el paciente estuvo anticoagulado en el rango terapéutico durante al menos 3 semanas	I	C	
Se recomiendan los bloqueadores beta intravenosos para reducir la respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular en pacientes hemodinámicamente estables	I	C	
Se puede considerar la administración intravenosa de glucósidos cardiacos para el control de la frecuencia ventricular si la respuesta al tratamiento con bloqueadores beta es insuficiente	Ilb	C	

Se puede considerar la administración intravenosa de antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem) para reducir la respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular en pacientes que no están tratados con bloqueadores beta ni tienen signos de insuficiencia cardiaca	Ilb	C	
No se recomienda la administración de fármacos antiarrítmicos de clase I (encainida, flecainida)	III	B	498
No se recomienda la administración de vernakalant	III	C	493

ETE: ecocardiografía transesofágica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.6. Anemia (véase el anexo web)**5.8.7. Trombocitopenia (véase el anexo web)****5.8.7.1. Trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa (véase el anexo web)****5.8.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina (véase el anexo web)****5.8.7.3. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST****Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST**

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la interrupción inmediata de los inhibidores de la GPIIb/IIIa y/o la heparina (HNF, HBPM u otras) en caso de trombocitopenia < 100.000/μl (o una caída relativa > 50% del recuento plaquetario basal) que ocurre durante el tratamiento	I	C	
Para pacientes tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa, se recomienda la transfusión de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos mayores activos o de trombocitopenia asintomática grave (< 10.000/μl)	I	C	
Se recomienda el tratamiento con un anticoagulante distinto de heparina en caso de sospecha o confirmación de TIH	I	C	
Se recomienda el uso de anticoagulantes con riesgo bajo o sin riesgo de TIH o la administración corta de HNF o HBPM (cuando estos sean los fármacos elegidos) para prevenir la TIH	I	C	

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

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

5.8.8. Pacientes que requieren tratamiento analgésico o antiinflamatorio crónico (véase el anexo web)**5.8.9. Cirugía no cardiaca (véase el anexo web)****5.9. Manejo a largo plazo****5.9.1. Tratamiento médico para la prevención secundaria**

La prevención secundaria de las complicaciones CV, que incluye tratamiento médico óptimo, otras estrategias de modificación de fac-

tores de riesgo y cambios en el estilo de vida, como la dieta, el ejercicio y dejar de fumar, es de importancia capital, ya que después de un SCA los pacientes siguen teniendo un riesgo alto de sufrir episodios isquémicos recurrentes⁵²¹. Se ha demostrado que la prevención secundaria tiene un impacto importante en los resultados a largo plazo de estos pacientes^{478,479,482,521-526}.

5.9.1.1. Tratamiento hipolipemiente

El tratamiento de alta intensidad con estatinas (para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] en un ~50%) está recomendado para todos los pacientes con SCASEST (si no existen contraindicaciones) tras el ingreso y tan pronto como sea posible. Se aumentará la intensidad del tratamiento con estatinas de los pacientes que reciben dosis bajas o intermedias durante la presentación, si no tienen historia de intolerancia a dosis más altas y otras características que afecten a la seguridad del paciente^{522,527,528}. El estudio IMPROVE-IT incluyó a un total de 18.144 pacientes con SCA reciente (IMSEST, 47%; IMCEST, 29%; angina inestable, 24%) y concentraciones de cLDL < 125 mg/dl (< 2,5 mmol/l), a los que se aleatorizó a tratamiento con 10 mg de ezetimiba/40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina sola (la dosis de simvastatina se aumentó gradualmente hasta 80 mg si el cLDL era > 79 mg/dl o 2,04 mmol/l). En un periodo de seguimiento de 7 años, el objetivo primario combinado de muerte CV, IM, ingreso por angina inestable, revascularización coronaria o ictus fue significativamente más bajo en el grupo asignado a tratamiento combinado que en el grupo tratado solo con estatinas (el 32,7 frente al 34,7%; HR = 0,94; IC95%, 0,89-0,99; p = 0,016)⁵²⁹. El estudio IMPROVE-IT fue el primer estudio con potencia estadística para los resultados clínicos capaz de demostrar un beneficio moderado del tratamiento combinado con estatinas y otro fármaco diferente. Una limitación del estudio fue que no se trató a todos los pacientes del grupo de control con un régimen de estatinas de alta intensidad. Según los resultados de este estudio, se debe considerar la reducción adicional del cLDL con un fármaco diferente de las estatinas en pacientes que presentan concentraciones de cLDL ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) tras un SCASEST pese a recibir la dosis máxima tolerada de estatinas. En el momento de finalizar la guía, esta recomendación solo es aplicable a la ezetimiba.

5.9.1.2. Tratamiento antitrombótico

La duración del tratamiento antitrombótico y la anticoagulación durante la fase crónica se tratan en las secciones 5.2.6 y 5.3.2 respectivamente.

5.9.1.3. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) están recomendados para pacientes con disfunción del VI o insuficiencia cardiaca, hipertensión o DM (se debe emplear fármacos y dosis de eficacia probada). Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) están indicados para pacientes con intolerancia a los IECA^{478-480,530,531}.

5.9.1.4. Bloqueadores beta

Si no existen contraindicaciones, los bloqueadores beta están recomendados para pacientes con función sistólica del VI disminuida (FEVI ≤ 40%). Se debe emplear fármacos y dosis de eficacia probada⁴⁸²⁻⁴⁸⁶. El tratamiento con bloqueadores no se ha investigado en ECDA contemporáneos en pacientes con SCASEST sin función del VI disminuida ni insuficiencia cardiaca. Según el análisis por el método de *propensity score* de un estudio observacional a gran escala en pacientes con IM previo conocido, el uso de bloqueadores beta no se asoció a menor riesgo de complicaciones CV o menor mortalidad⁵³².

5.9.1.5. Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

El tratamiento con antagonistas de la aldosterona está recomendado para pacientes con disfunción del VI (FEVI ≤ 40%) e insuficiencia cardiaca o DM tras un SCASEST. Se ha observado que el tratamiento con eplerenona reduce la morbilidad de estos pacientes tras un SCA^{487,488,525}.

5.9.1.6. Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento antihipertensivo (con un objetivo de presión arterial < 140/90 mmHg) está recomendado según la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/ESC sobre el manejo de la hipertensión arterial⁵³³.

5.9.1.7. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes diabéticos

Este tema está fuera del alcance del presente documento y se ha tratado en una guía reciente⁴³³. Como norma general, cuanto más avanzada sea la enfermedad CV, más avanzada la edad del paciente, más larga la duración de la DM y mayor la presencia de comorbilidades, menos riguroso debe ser el control de la glucosa.

Los elementos y objetivos principales de la rehabilitación cardiaca (consejos sobre la actividad física y la dieta/nutrición, dejar de fumar, control del peso y objetivos para el manejo de lípidos y presión arterial) deben estar incluidos en el informe de alta⁵³⁴.

5.9.2. Modificaciones del estilo de vida y rehabilitación cardiaca

Tras un SCASEST debe considerarse la inclusión del paciente en un programa bien estructurado de rehabilitación cardiaca/prevención secundaria, ya que le puede ayudar a cumplir el tratamiento médico y promover cambios en el estilo de vida, como la actividad física regular y dejar de fumar, además de consejos sobre la dieta^{521,535}. A estos pacientes se les debe ofrecer la posibilidad de realizar ejercicio aeróbico dentro de un programa de rehabilitación cardiaca, para lo que es necesario evaluar la capacidad de ejercicio y el riesgo asociado al ejercicio. Siempre que sea posible, se recomienda el ejercicio regular tres o más veces a la semana en sesiones de 30 min. Se animará a los pacientes sedentarios a empezar un programa de ejercicio de baja intensidad tras la adecuada estratificación del riesgo asociado al ejercicio. El abandono del tabaquismo es una medida muy efectiva para reducir la morbilidad de los pacientes tras un SCA^{521,536}.

5.9.3. Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (para las recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico, véase las secciones 5.2.9 y 5.3.3)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Es recomendable aconsejar al paciente sobre la modificación del estilo de vida (que incluya dejar de fumar, actividad física regular y dieta saludable)	I	A	536,537
Se recomienda instaurar tan pronto como sea posible un tratamiento de alta intensidad con estatinas y mantenerlo a largo plazo, excepto cuando haya contraindicaciones	I	A	522,527, 528
Se recomienda la administración de IECA a pacientes con FEVI ≤ 40% o insuficiencia cardiaca, hipertensión o DM, siempre que no haya contraindicaciones. Los ARA-II pueden ser una alternativa, especialmente en caso de intolerancia a IECA	I	A	478-481, 530,531, 538
Se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta para pacientes con FEVI ≤ 40%, excepto cuando haya contraindicaciones	I	A	482-486

Recomendaciones para el manejo a largo plazo tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (para las recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico, véase las secciones 5.2.9 y 5.3.3) (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, preferiblemente eplerenona, para pacientes con FEVI $\leq$ 35% e insuficiencia cardíaca o DM tras un SCAEST, pero no para pacientes con disfunción renal importante o hiperpotasemia ^d	I	A	487,488, 525
Se recomienda un objetivo de presión arterial diastólica < 90 mmHg (< 85 mmHg en pacientes diabéticos)	I	A	539,540
Se debe considerar la participación del paciente en un programa bien estructurado de rehabilitación cardíaca para modificar los hábitos de vida y aumentar la adherencia al tratamiento	IIa	A	535, 541-546
Para pacientes con concentraciones de cLDL $\geq$ 70 mg/dl ($\geq$ 1,8 mmol/l) a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, se debe considerar la reducción adicional del cLDL con un fármaco distinto de las estatinas	IIa	B	529
Se debe considerar un objetivo de presión arterial sistólica < 140 mmHg	IIa	B	547-549

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dCreatinina sérica < 221 μ mol/l (2,5 mg/dl) los varones y < 177 μ mol/l (2,0 mg/dl) las mujeres; concentración sérica de potasio < 5,0 mmol/l.

6. INDICADORES DE ACTUACIÓN

Las variaciones en la aplicación de las estrategias basadas en la evidencia se asocian a diferencias en los resultados. Varios registros de gran tamaño han mostrado deficiencias en el tratamiento de los pacientes con SCAEST cuando se lo compara con las recomendaciones de las guías actuales. Es frecuente la infrautilización de los tratamientos basados en la evidencia. La adherencia a las guías se ha correlacionado con una mejora de los resultados clínicos de los pacientes con SCA, incluida una reducción de la mortalidad^{550,551}. Por lo tanto, se debe dar prioridad a mejorar la aplicación de las guías basadas en la evidencia. Es muy aconsejable la monitorización continua de los indicadores de implantación para aumentar la calidad del tratamiento y minimizar las variaciones no justificadas en el manejo basado en la evidencia. La aplicación constante de tratamientos basados en evidencias robustas puede tener un efecto mayor en la salud CV en la vida real que el observado en poblaciones seleccionadas para estudios clínicos, especialmente con la implementación combinada de varias modalidades de tratamiento efectivas. Este tipo de programas se ha implementado con éxito en varios países, como Suecia (SWEDHEART), Reino Unido (MINAP Registry), Alemania, Italia e Israel a escala regional, o en programas intermitentes en muchos otros países. La ESC también ha propuesto y desarrollado programas de indicadores de implantación a través del registro continuo de los SCA dentro del programa *Euro Heart Survey*. Los indicadores de implantación más útiles para la monitorización y la mejora de la atención estándar del IMSEST se encuentran en la tabla 14.

7. RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE MANEJO

En esta sección se resumen los pasos diagnósticos y terapéuticos que se han tratado en detalle en las secciones previas. El objetivo es subrayar los pasos más importantes para el manejo de los pacientes con SCAEST. En las decisiones para cada paciente individual se debe

Tabla 14

Indicadores de implantación en pacientes con SCAEST

Uso de AAS
Uso de ticagrelor/prasugrel/clopidogrel
Uso de fondaparinux/bivalirudina/HNF/enoxaparina
Uso de bloqueadores beta al alta en pacientes con disfunción del VI
Uso de estatinas
Uso de IECA o ARA-II en pacientes con disfunción sistólica del VI o insuficiencia cardíaca, hipertensión o DM
Uso de procedimientos invasivos en pacientes de riesgo intermedio o alto
Consejos y orientación para dejar de fumar
Inclusión en un programa de prevención secundaria/rehabilitación cardíaca
Desarrollo de programas regionales y/o nacionales para medir sistemáticamente los indicadores de implantación e informar posteriormente a los hospitales sobre los resultados

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; HNF: heparina no fraccionada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo.

tener en cuenta la historia médica del paciente (edad, comorbilidades, etc.), la presentación clínica (isquemia miocárdica persistente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, etc.), los hallazgos de la evaluación inicial (ECG, troponina cardíaca), la planificación y la razón estimada de riesgo-beneficio de las terapias disponibles (tratamiento farmacológico, evaluación invasiva, revascularización).

Paso 1: evaluación inicial y proceso diagnóstico

El dolor torácico y otros síntomas atípicos llevan al paciente a buscar atención médica. Todos los pacientes con sospecha de SCAEST deben ingresar en el servicio de urgencias y los debe evaluar un médico cualificado. El intervalo entre el primer contacto médico y el ECG debe ser $\leq$ 10 min. Debe monitorizarse el ritmo cardíaco (tabla 7).

El proceso diagnóstico de los SCAEST y el manejo inicial están basados en los siguientes parámetros:

- Características, duración y persistencia del dolor torácico y exploración física orientada por los síntomas (presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, auscultación cardiopulmonar, clasificación Killip).
- Valoración de la probabilidad de EAC basándose en las características del dolor torácico, edad, sexo, factores de riesgo CV, EAC conocida y manifestaciones de aterosclerosis no cardíaca.
- ECG de 12 derivaciones (para detectar una desviación del segmento ST u otras anomalías que indiquen isquemia miocárdica o necrosis).

Según estos hallazgos, se puede asignar al paciente a uno de los cuatro procesos diagnósticos siguientes:

- IMCEST.
- SCAEST con isquemia persistente o inestabilidad hemodinámica.
- SCAEST sin isquemia persistente o inestabilidad hemodinámica.
- SCAEST improbable.

El tratamiento de los pacientes con IMCEST se trata en la guía respectiva¹. La asignación a la categoría «improbable» debe hacerse con precaución, particularmente de los pacientes con una condición especial, como edad avanzada o DM, y solo cuando haya otra explicación obvia. Las medidas terapéuticas iniciales incluyen la administración de nitratos (por vía sublingual o i.v.) si hay dolor torácico persistente, hipertensión o insuficiencia cardíaca. Debe aplicarse terapia con oxígeno en presencia de una saturación arterial de oxígeno < 90% o insuficiencia respiratoria. La morfina (i.v. o s.c.) o derivados opiáceos

alternativos se reservan para los pacientes con dolor torácico persistente e intenso. En pacientes con dolor torácico y ECG no concluyente, hay que considerar la realización inmediata de una ecocardiografía para excluir otro diagnóstico alternativo (combinada con angio-TC cuando proceda), como embolia pulmonar, pericarditis o disección aórtica y, al mismo tiempo, reforzar la sospecha de SCASEST (si se identifican anomalías focales de la movilidad de la pared). En caso de isquemia miocárdica en desarrollo o deterioro hemodinámico (la sospecha clínica debe confirmarse por el hallazgo ecocardiográfico de anomalías de la movilidad regional de la pared), se debe realizar al paciente una coronariografía de inmediato, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos o biomarcadores, para prevenir arritmias ventriculares potencialmente mortales y limitar la necrosis miocárdica. El análisis sanguíneo al ingreso debe incluir la determinación de troponinas cardíacas T o I (preferiblemente de alta sensibilidad), creatinina sérica, hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario, glucosa sanguínea e INR en pacientes tratados con AVK. El resultado del análisis de troponina debe estar disponible en los primeros 60 min y la determinación deberá repetirse pasadas 1-3 h si se emplean troponinas de alta sensibilidad. Se debe valorar regularmente los signos vitales. En caso de ingreso hospitalario, las recomendaciones sobre el tipo de unidad se encuentran en la tabla 7. Se debe observar a los pacientes con sospecha de SCASEST en un servicio de urgencias interdisciplinario o en una unidad de dolor torácico hasta que se confirme o se descarte el diagnóstico de IM. Si se confirma el diagnóstico de SCASEST, se valorará el perfil lipídico en la fase inicial del ingreso. En caso de isquemia, se colocarán parches de desfibrilación hasta que tenga lugar la revascularización urgente. Se recomienda que el personal médico y paramédico a cargo de pacientes con sospecha de SCASEST tenga acceso al equipo de desfibrilación y estén entrenados en reanimación cardíaca avanzada.

Paso 2: validación del diagnóstico, evaluación del riesgo y monitorización del ritmo cardíaco

Una vez confirmado el diagnóstico de SCASEST por la evaluación clínica inicial, el ECG de 12 derivaciones y la primera determinación de troponina cardíaca, debe iniciarse el tratamiento antitrombótico (como se describe en el paso 3) y antianginoso (bloqueadores beta y nitratos). El manejo posterior del paciente depende de la respuesta al tratamiento antianginoso y de la evaluación del riesgo, como se cuantifica mediante la clasificación de riesgo GRACE 2.0 (<http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f>), además de los posteriores resultados de la determinación de troponina (tras 1-3 h si se emplea troponina de alta sensibilidad). La ecocardiografía es útil para identificar anomalías que indiquen isquemia miocárdica o necrosis (hipocinesia segmentaria o acinesia) y debe realizarse inmediatamente en pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardíaco. Si se sospecha de disección aórtica o embolia pulmonar, la ecocardiografía, el dímero D y la angio-TC se implementarán de acuerdo con las respectivas guías de la ESC^{42,43}. Se considerará la monitorización del ritmo cardíaco hasta 24 h o ICP (lo que ocurra antes) en pacientes con IMSEST y riesgo bajo de arritmias cardíacas (ausencia de los siguientes criterios: inestabilidad hemodinámica, arritmias mayores, FEVI < 40%, reperfusión fallida, estenosis coronaria crítica adicional o complicaciones relacionadas con la ICP). Se considerará la monitorización del ritmo cardíaco durante > 24 h en pacientes con IMSEST y riesgo intermedio o alto de arritmias cardíacas (presencia de uno o más de los criterios antes expuestos).

Paso 3: tratamiento antitrombótico

La elección de tratamiento antitrombótico en el SCASEST se basa en la estrategia de manejo (conservador o invasivo) y en la modalidad de revascularización (ICP o CABG) que se hayan elegido. Para las dosis de fármacos antitrombóticos (tablas 8, 10 y 11) se tendrá en cuenta la

edad del paciente y la función renal. Está recomendada la administración de AAS y anticoagulación parenteral. Para pacientes asignados a tratamiento conservador que no tengan un riesgo hemorrágico alto, se recomienda la administración de ticagrelor (preferido al clopidogrel) cuando se haya establecido el diagnóstico de IMSEST. Para los pacientes asignados a manejo invasivo, no se ha estudiado adecuadamente el momento óptimo para administrar ticagrelor (preferido al clopidogrel), mientras que el prasugrel se recomienda solo después de la coronariografía y antes de la ICP.

Paso 4: estrategia invasiva

Está recomendado el acceso radial para la coronariografía y, cuando sea necesaria, la revascularización. Las estrategias para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la ICP se resumen en la tabla 12. El mejor momento para realizar la coronariografía (calculado desde el primer contacto médico) puede clasificarse en cuatro categorías basadas en el perfil de riesgo de cada paciente, como se muestra en la tabla 13 y la figura 6.

- *Estrategia invasiva inmediata (< 2 h).* Al igual que en el IMCEST, esta es la estrategia indicada para los pacientes con isquemia caracterizados por al menos un criterio de riesgo muy alto. Los centros sin programa de atención del IMCEST deben trasladar inmediatamente a estos pacientes.
- *Estrategia invasiva temprana (< 24 h).* La mayoría de los pacientes de esta categoría responden al tratamiento farmacológico inicial, pero tienen un riesgo aumentado y requieren angiografía precoz seguida de revascularización. Los pacientes de esta categoría tienen al menos un criterio de riesgo alto. Esto implica el traslado a tiempo de los pacientes ingresados en centros sin servicio de cardiología intervencionista.
- *Estrategia invasiva (< 72 h).* Este es el máximo periodo de espera para la coronariografía de pacientes sin síntomas recurrentes pero con al menos un criterio de riesgo intermedio. No es necesario el traslado urgente del paciente a un hospital con servicio de cardiología intervencionista, pero no se debe sobrepasar la ventana de 72 h.
- *Estrategia invasiva selectiva.* Los pacientes sin síntomas recurrentes ni signos de insuficiencia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas en el ECG inicial o posteriores ni elevación de la troponina cardíaca (preferiblemente de alta sensibilidad) tienen un riesgo bajo de complicaciones CV posteriores. En este contexto, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imagen) para la isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva.

Paso 5: modalidades de revascularización

Debido a la falta de estudios específicos, las recomendaciones sobre la ICP y CABG para pacientes estabilizados con SCASEST son similares a las de los pacientes con EAC estable. Para pacientes con enfermedad de un vaso, la ICP con implante de *stents* en la lesión culpable es el tratamiento de primera elección. Para pacientes con enfermedad multivascular, se tomará una decisión individualizada en consulta con el equipo cardiológico para la indicación de ICP o CABG. Una estrategia secuencial, que consiste en el tratamiento de la lesión culpable con ICP seguida de CABG electiva si hay prueba de isquemia o reserva fraccional de flujo de lesiones no culpables, puede ser ventajosa para algunos pacientes seleccionados. Para los pacientes tratados con un antiagregante (AAS) sometidos a ICP, está recomendada la adición de un inhibidor de P2Y₁₂ (prasugrel o ticagrelor preferidos a clopidogrel). El tratamiento anticoagulante debe estar basado en el riesgo isquémico y hemorrágico, y no debe cambiarse durante la ICP. Para los pacientes pretratados con fondaparinux, se añadirá HNF antes de la ICP. Para pacientes no tratados con anticoagulantes, se puede considerar la administración de bivalirudina. Si una CABG

está programada y el paciente está en tratamiento con un inhibidor de P2Y₁₂, hay que interrumpir este tratamiento y aplazar la cirugía, siempre que el estado clínico y los hallazgos angiográficos lo permitan. En caso de que la coronariografía no muestre ninguna opción de revascularización, debido a la extensión de las lesiones o a un flujo distal pobre, se intentará resolver la angina mediante tratamiento médico intensivo.

Paso 6: alta hospitalaria y manejo después del alta

Aunque en los SCASEST la mayoría de los eventos adversos ocurren en la fase temprana, el riesgo de IM o muerte sigue siendo alto durante varios meses. Es necesario realizar una modificación intensiva de los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida de todos los pacientes con diagnóstico de SCASEST. La inclusión de los pacientes en un programa de rehabilitación cardíaca tras el alta hospitalaria puede mejorar la adherencia al régimen de tratamiento y ayudar a modificar los factores de riesgo y se asocia a mejores resultados clínicos.

8. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

- No se ha establecido la utilidad de las pruebas genéticas para individualizar el tratamiento y mejorar los resultados.
- Mientras que las troponinas sensibles y ultrasensibles tienen más precisión diagnóstica que las determinaciones convencionales, se desconoce si las determinaciones de alta sensibilidad ofrecen mayores ventajas clínicas que las determinaciones sensibles y si existen diferencias clínicamente relevantes entre distintas pruebas de alta sensibilidad. El valor incremental de la copeptina sobre las pruebas de alta sensibilidad de troponinas cardíacas todavía no se ha establecido claramente.
- La utilidad del algoritmo de 1 h para confirmar o descartar el IM agudo en pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con dolor torácico no se ha estudiado en ningún ECDA. Está por definir el mejor manejo de los pacientes asignados a la «zona de observación» de acuerdo con el algoritmo de 1 h.
- Se debe reevaluar el papel de la angio-TC como herramienta diagnóstica para descartar el IM agudo en el servicio de urgencias en el contexto de las determinaciones de troponina cardíaca de alta sensibilidad.
- Sería deseable desarrollar una única clasificación clínica de riesgo que permita evaluar el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico.
- Se debe estudiar el papel de los bloqueadores beta durante y después de un episodio de SCASEST en pacientes con función del VI normal o levemente disminuida.
- Es preciso definir el momento óptimo para la administración de ticagrelor a pacientes asignados a una estrategia invasiva.
- Son necesarios más datos para establecer la duración óptima del tratamiento antiagregante doble tras implante de *stents*.
- Es necesario acelerar el desarrollo de antídotos para normalizar la hemostasia en pacientes que sufren episodios de hemorragia mayor mientras están tratados con inhibidores de P2Y₁₂ o NACO.
- La seguridad, la eficacia y la duración óptima del tratamiento anti-coagulante oral combinado con tratamiento antiagregante en pacientes que necesitan anticoagulación oral crónica requieren más estudio.
- Mientras que en varios ECDA se ha comparado la CABG con ICP en poblaciones formadas fundamentalmente por pacientes con EAC estable y enfermedad multivascular, faltan estudios comparativos contemporáneos en el contexto de los SCASEST.
- El valor de la ICP guiada por reserva fraccional de flujo en los SCASEST requiere adecuado estudio.
- La incidencia de complicaciones CV tardías a pesar del tratamiento farmacológico óptimo que incluya inhibidores de P2Y₁₂ y estatinas exige reevaluar la fisiopatología de estos resultados adversos y estrategias preventivas innovadoras.

- Se están desarrollando estudios clínicos para investigar si la reducción profunda del cLDL o la terapia de modulación de la respuesta inmunitaria (inhibición de la PCSK-9, inhibición intensa de la CETP, metotrexato o anticuerpos monoclonales contra la interleucina 1B) añadidas al tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas pueden mejorar el pronóstico a largo plazo.
- Es preciso determinar el umbral óptimo de hemoglobina/hematocrito que indique la necesidad de una transfusión sanguínea en pacientes con anemia y SCASEST.

9. MENSAJES SOBRE QUÉ SE DEBE HACER Y QUÉ NO SE DEBE HACER

Recomendaciones		Clase ^a	Nivel ^b
<i>Diagnóstico</i>			
1	De modo similar al protocolo de 0 h y 3 h, se recomienda seguir un protocolo rápido de confirmación o exclusión a las 0 h y 1 h si se dispone de troponina cardíaca de alta sensibilidad y un algoritmo validado. Las determinaciones adicionales a las 3-6 h están indicadas si las dos primeras determinaciones no son concluyentes y el estado clínico apunta a un SCA	I	B
2	Se recomienda la ecocardiografía para evaluar la función del VI regional y general y descartar o confirmar un diagnóstico diferencial	I	C
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
3	Se recomienda administrar un inhibidor de P2Y ₁₂ además de AAS durante 12 meses, excepto si hay contraindicaciones como un riesgo excesivo de hemorragia	I	A
	Se recomienda la administración de ticagrelor (dosis de carga de 180 mg y 90 mg dos veces al día) si no hay contraindicaciones ^c , para todos los pacientes con riesgo isquémico moderado o alto (p. ej., troponinas cardíacas elevadas), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento e incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor)	I	B
	Se recomienda la administración de prasugrel (dosis de carga de 60 mg y 10 mg una vez al día) para pacientes que van a someterse a ICP si no hay contraindicaciones ^c	I	B
	Se recomienda la administración de clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg y 75 mg una vez al día) para pacientes no tratables con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral	I	B
4	No se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce	III	B
5	Se recomienda una estrategia invasiva inmediata (< 2 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo muy alto: inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico; dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico; arritmias con riesgo vital o parada cardíaca; complicaciones mecánicas del IM; insuficiencia cardíaca aguda con angina refractaria o desviación del ST; cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST	I	C
6	Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo alto: ascenso o descenso de troponina cardíaca compatible con IM; cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticas o silentes); puntuación GRACE > 140	I	A
7	Se recomienda una estrategia invasiva (< 72 h) para pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de riesgo intermedio: DM, insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²), FEVI < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva, angina precoz tras infarto, ICP reciente, CABG previa, puntuación GRACE > 109 y < 140, o síntomas recurrentes o isquemia documentada en pruebas no invasivas	I	A

Mensajes sobre qué se debe hacer y qué no se debe hacer (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Revascularización coronaria</i>		
8 En centros con experiencia en acceso radial, este es el acceso recomendado para coronariografía e ICP	I	A
9 Para pacientes con EAC multivaso, la estrategia de revascularización (ICP <i>ad-hoc</i> de la lesión culpable, ICP multivaso, CABG) debe estar basada en el estado clínico del paciente, las comorbilidades y en la extensión de la enfermedad (distribución, características angiográficas de la lesión, puntuación SYNTAX), de acuerdo con el protocolo establecido por el equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>)	I	C
<i>Prevención cardiovascular secundaria</i>		
10 Se recomienda instaurar tan pronto como sea posible un tratamiento de alta intensidad con estatinas y mantenerlo a largo plazo, excepto cuando haya contraindicaciones	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DM: diabetes mellitus; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus*; TFG: tasa de filtrado glomerular estimado; VI: ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cContraindicaciones para el ticagrelor: hemorragia intracraneal previa o hemorragia activa. Contraindicaciones para el prasugrel: hemorragia intracraneal previa, ictus isquémico/accidente isquémico transitorio previo o hemorragia activa; el prasugrel generalmente no se recomienda para pacientes de edad ≥ 75 años o con peso corporal < 60 kg.

10. ANEXO WEB

En este epígrafe se recoge el anexo web, cuyo original está disponible en: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>.

2.1. Definiciones, fisiopatología y epidemiología

2.1.3. Fisiopatología y epidemiología

Se considera que la rotura o la erosión de la placa con trombosis subyacente son el mecanismo desencadenante de los SCA. La inflamación tiene un papel importante en la rotura de la placa, pero los estímulos que inician el proceso infamatorio agudo siguen siendo inciertos^{14,15}. La activación y la agregación plaquetaria en la superficie trombogénica que queda expuesta tras la rotura de la placa es un evento precoz importante en la patogenia de los SCA^{15,16}. Las plaquetas activadas liberan en ese microentorno sustancias inflamatorias y mitogénicas que alteran las propiedades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas del endotelio¹⁶. El endotelio vascular sano libera prostaciclina y óxido nítrico, que inhiben la activación y la agregación plaquetarias. Es probable que, mientras el endotelio está intacto, los mecanismos de tromborresistencia endotelial limiten la extensión y la duración de la activación plaquetaria como respuesta al daño vascular¹⁶. Esta hipótesis explicaría por qué la rotura de la placa solo produce síntomas en un pequeño porcentaje de los casos, mientras que la mayoría se reparan de manera silente. La naturaleza episódica de la activación plaquetaria, apoyada por aumentos transitorios en la biosíntesis de tromboxano, es coherente con el concepto de aterosclerosis coronaria como proceso dinámico en el que ocurren episodios repetidos de formación y fragmentación de trombos en una placa rota¹⁶. Por último, el espasmo focal o difuso de arterias coronarias normales o ateroscleróticas, causado fundamentalmente por estímulos vasoconstrictores que actúan sobre células vasculares de músculo liso hiperreactivas, podría ser también una causa de SCA.

Mientras que la incidencia del IMCEST ha disminuido de manera apreciable en la última década, la tasa de IMSEST ha aumentado lige-

ramente¹⁷. En términos generales, los pacientes con IMSEST tienen menos mortalidad a corto plazo, comparados con los pacientes con IMCEST, aunque en el seguimiento a 1 y 2 años las tasas de mortalidad se hacen comparables, probablemente por diferencias en las características basales de los pacientes, como edad más avanzada y mayor prevalencia de comorbilidades en la población con IMSEST¹⁸⁻²⁰.

3.3. Herramientas diagnósticas

3.3.3. Algoritmos para confirmar o descartar el diagnóstico

Tabla 5

Características de los algoritmos de 0 h/3 h y 0 h/1 h

	Algoritmo de 0 h/3 h	Algoritmo de 0 h/1 h
Valor predictivo negativo para el IM agudo	98-100%	98-100%
Valor predictivo positivo para el IM agudo	Se desconoce, depende de la amplitud del cambio y de cada prueba específica	75-80%
Eficacia*	++	+++
Viabilidad	++ requiere la clasificación GRACE	+++
Limitaciones	En muchos pacientes no se puede cuantificar adecuadamente la aparición del dolor torácico	Los valores de corte son específicos para cada prueba y difieren del percentil 99
Validación en estudios aleatorizados grandes	+	+++
Ventajas adicionales	Se emplea actualmente en la práctica clínica	Decisiones más rápidas

IM: infarto de miocardio; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*.

* La eficacia se cuantifica por el porcentaje de pacientes consecutivos con dolor torácico en los que se descarta o se confirma el IM agudo (aproximadamente, el 60% para el algoritmo de 0 h/3 h y el 75% para el algoritmo de 0 h/1 h).

5.1. Tratamiento farmacológico de la isquemia

5.1.4. Otras clases de fármacos

El diltiazem y el verapamilo tienen una eficacia similar para el alivio de los síntomas y, en este sentido, parecen ser equivalentes a los bloqueadores beta^{121,122}. En la década de los años ochenta, un estudio que comparaba el tratamiento con nifedipino o metoprolol en la angina inestable se interrumpió prematuramente debido a un exceso de reinfaros en el brazo de nifedipino, mientras que los estudios que compararon verapamilo con placebo mostraron reducciones significativas de muerte súbita, infarto y mortalidad total, especialmente en pacientes con función del VI conservada^{123,124}. La ranolazina, un fármaco que previene la sobrecarga de calcio en la isquemia, no redujo la incidencia de MACE comparada con placebo en el estudio MERLIN, que incluyó a 3.279 pacientes con SCASEST, pero redujo la tasa de isquemia recurrente¹²⁵. Se puede considerar la administración de bloqueadores de los canales del calcio y ranolazina para pacientes a los que no se pueda revascularizar adecuadamente y que tengan isquemia residual a pesar del tratamiento con bloqueadores beta. Se puede emplear todos los tipos de bloqueadores de los canales del calcio en la angina vasospástica⁶³.

5.2. Inhibición plaquetaria

5.2.4. Monitorización del tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂

En el estudio ADAPT-DES, un estudio grande sobre la función plaquetaria, cerca del 50% de las trombosis del *stent* a los 30 días de la ICP

se atribuyó a una alta reactividad plaquetaria¹⁶⁷. Aunque la reactividad plaquetaria en tratamiento se ha identificado como un predictor independiente de posteriores eventos isquémicos, el ajuste del tratamiento antiagregante basado en pruebas de la función plaquetaria no se asoció a mejores resultados tras la ICP¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. El uso de pruebas de la función plaquetaria se está investigando para la indicación de tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ para pacientes ancianos con riesgo isquémico y hemorrágico (estudio NCT01538446). La variabilidad genética en la absorción y el metabolismo del clopidogrel es un factor clave de la alta variabilidad en la generación de su metabolito activo. El metabolismo oxidativo del profármaco, que se realiza por vía hepática en dos fases y es dependiente del CYP, parece tener especial importancia. En estudios farmacogenómicos se han identificado alelos variantes del CYP 2C19 con pérdida de función (específicamente el alelo 2C19*2) como los determinantes genéticos predominantes de la variabilidad del efecto antiagregante del clopidogrel. En portadores de esta variante se han observado menores concentraciones del metabolito activo, mayor reactividad plaquetaria y tasas más altas de complicaciones CV^{145,171-173}. Actualmente se dispone de pruebas genéticas rápidas y precisas que se pueden realizar a la cabecera del paciente para identificar estos alelos. Pero quedan preguntas pendientes sobre el papel de estas pruebas, como la selección de pacientes y si el tratamiento individualizado con base en el genotipo tiene un impacto positivo en los resultados clínicos y los costes¹⁷⁴. La Agencia Europea del Medicamento y la *Food and Drug Administration* han advertido sobre la disminución de la acción del clopidogrel cuando se combina con inhibidores de la bomba de protones, especialmente omeprazol y esomeprazol, que reducen la activación metabólica del clopidogrel. Estudios farmacodinámicos, pero no estudios de resultados clínicos, respaldan el uso de nuevos inhibidores de la bomba de protones, como pantoprazol en lugar de omeprazol, para evitar esta interacción negativa fármaco-fármaco¹⁷⁵. Por el momento no se puede recomendar las pruebas genéticas en la práctica clínica cotidiana debido a la falta de datos prospectivos. En conclusión, se puede considerar la realización de pruebas genéticas o de la función plaquetaria a pacientes seleccionados tratados con clopidogrel, como los pacientes con antecedentes de trombosis del *stent*, con sospecha de falta de adherencia y alta reactividad plaquetaria en tratamiento o riesgo hemorrágico alto en presencia de *stents* en segmentos coronarios críticos (como el tronco común izquierdo).

5.2.6. Duración del tratamiento antiagregante doble

Véase la tabla 9.

5.2.7. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

5.2.7.1. Instauración del tratamiento antes o durante el procedimiento

El estudio ACUITY probó la administración selectiva durante la ICP frente a la administración sistemática antes de la ICP de cualquier inhibidor de la GPIIb/IIIa en 9.207 pacientes con SCASEST¹⁹⁸. La estrategia selectiva se asoció a una tasa significativamente más baja de hemorragia mayor no asociada a CABG a los 30 días (el 4,9 frente al 6,1%; RR = 0,80; IC95%, 0,67-0,95; p = 0,009), sin diferencias significativas en muerte, IM o revascularización no programada (el 7,9 frente al 7,1%; RR = 1,12; IC95%, 0,97-1,29; p = 0,13). El estudio EARLY-ACS aleatorizó a 9.492 pacientes programados para tratamiento invasivo a tratamiento precoz con eptifibatida o placebo con uso condicional de eptifibatida para la ICP tras la angiografía¹⁹⁹. El objetivo primario de valoración fue la combinación de muerte, IM, isquemia recurrente que requiere revascularización urgente y «rescate trombotico» (complicación trombotica durante la ICP que requiere el uso de material de rescate) a las 96 h. Entre los pacientes de ICP asignados al grupo de eptifibatida condicional, el 39% recibió tratamiento con un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante el procedimiento. No se observó una reduc-

ción significativa del resultado primario entre los grupos de tratamiento con eptifibatida antes o durante la ICP (el 9,3 frente al 10,0%; OR = 0,92; IC95%, 0,80-1,06; p = 0,23). La incidencia de muerte o IM a los 30 días también fue similar (el 11,2% antes de la ICP frente al 12,3% durante la ICP; OR = 0,89; IC95%, 0,79-1,01; p = 0,08). La tasa de hemorragia mayor fue más alta en el grupo de eptifibatida antes de la ICP de acuerdo con distintas clasificaciones de hemorragia (p. ej., hemorragia TIMI mayor a las 120 h, el 2,6 frente al 1,8%; OR = 1,42; IC95%, 1,07-1,89; p = 0,015). Ante la falta de ventajas demostradas con el uso sistemático de inhibidores de la GPIIb/IIIa antes de la estrategia invasiva, parece razonable reservar su empleo para después de la angiografía. En pacientes de ICP tratados con prasugrel o ticagrelor, solo se debe emplear los inhibidores de la GPIIb/IIIa para situaciones de rescate de complicaciones tromboticas.

5.2.7.2. Tratamiento combinado con inhibidores de P2Y₁₂

La combinación de inhibidores de P2Y₁₂ y de la GPIIb/IIIa produce una mayor inhibición de la activación y la agregación plaquetarias^{200,201}. Hay pocos datos sobre los beneficios de añadir un inhibidor de la GPIIb/IIIa a la combinación de AAS y un inhibidor de P2Y₁₂ en el contexto de los SCASEST. El estudio ISAR-REACT 2 aleatorizó a 2.022 pacientes de alto riesgo con SCASEST pretratados con AAS y 600 mg de clopidogrel a tratamiento con abiximab o placebo durante la ICP²⁰². El criterio compuesto de muerte, IM o RVD urgente a los 30 días fue menos frecuente en el grupo de abiximab que en el de placebo (el 8,9 frente al 11,9%; RR = 0,75; IC95%, 0,58-0,97; p = 0,03). En el estudio EARLY-ACS, la asignación a eptifibatida antes del tratamiento invasivo comparada con eptifibatida durante la ICP entre pacientes pretratados con clopidogrel se asoció a una reducción de las muertes en los IM a los 30 días (el 10,1 frente al 11,8%; OR = 0,85; IC95%, 0,73-0,99), pero con un incremento de las hemorragias TIMI mayores intrahospitalarias (el 2,2 frente al 1,4%; OR = 1,54; IC95%, 1,07-2,24)²⁰⁰.

En los estudios TRITON y PLATO, se emplearon inhibidores de la GPIIb/IIIa en el 55 y el 27% de los pacientes respectivamente. Mientras que la eficacia relativa del prasugrel y el ticagrelor parece evidente entre pacientes tratados y no tratados con inhibidores de la GPIIb/IIIa, ningún estudio ha investigado el papel de estos inhibidores en pacientes tratados con dichos fármacos^{153,197}.

5.2.7.3. Tratamiento anticoagulante adyuvante

Varios estudios sobre SCASEST e ICP han mostrado que la HBPM, principalmente la enoxaparina, puede emplearse con seguridad combinada con inhibidores de la GPIIb/IIIa. En un análisis de subgrupos del estudio OASIS-5, se emplearon inhibidores de la GPIIb/IIIa combinados con AAS, clopidogrel y fondaparinux (en 1.308 pacientes) o enoxaparina (en 1.273 pacientes)²⁰³. En total, las complicaciones hemorrágicas fueron menos frecuentes en el grupo de fondaparinux que en el de enoxaparina. La bivalirudina y la HNF/HBPM mostraron un perfil equivalente de seguridad y eficacia cuando se combinaron con AAS, clopidogrel y un inhibidor de la GPIIb/IIIa en el estudio ACUITY²⁰⁴. La combinación de bivalirudina y un inhibidor de la GPIIb/IIIa tuvo una tasa similar de episodios isquémicos que la bivalirudina sola y una tasa más alta de hemorragias mayores, y no está recomendado su uso sistemático²⁰⁵.

5.2.8. Vorapaxar

El vorapaxar es un inhibidor selectivo, oral y activo de los receptores PAR-1 de la trombina plaquetaria. El estudio TRACER incluyó a 12.944 pacientes con SCASEST, aleatorizados a tratamiento con vorapaxar (dosis de carga de 40 mg y 2,5 mg/día) o con placebo. Al 97 y el 87% de los pacientes se les administró AAS y clopidogrel respectivamente. Después de un seguimiento medio de 502 días, el criterio pri-

Tabla 9

Características principales de los estudios clínicos sobre diversas duraciones del tratamiento antiagregante doble tras intervención coronaria percutánea (ICP)

Estudio (año)	N (% SCA)	Duración del TAPD (meses)	Momento de la aleatorización	Tipo de <i>stent</i>	Objetivo primario	Episodios hemorrágicos
RESET (2012) ¹⁸⁷	2.117 (55)	3 frente a 12	ICP	SLZ en el brazo asignado a TAPD durante 3 meses; SLS en el brazo asignado a TAPD durante 12 meses	Muerte CV, IM, TS, RVD, hemorragia mayor o menor: el 4,7% en el grupo de AAS frente al 4,7% en el grupo de TAPD (diferencia, 0; IC95%, -2,5 a 2,5; p = 0,84; no inferioridad, p < 0,001) (1 año tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,2% con AAS frente al 0,6% con TAPD (diferencia, -0,4%; IC95%, -0,9 a 0,2; p = 0,18)
OPTIMIZE (2013) ¹⁸⁸	3.119 (32)	3 frente a 12	ICP	E-ZES (100%)	Muerte, IM, ictus, hemorragia mayor: el 6% en el grupo de AAS frente al 5,8% en el grupo de TAPD (HR = 1,03; IC95%, 0,77-1,38; <i>log-rank test</i> , p = 0,84; no inferioridad, p = 0,002) (1 año tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,6% con AAS frente al 0,9% con TAPD (HR = 0,71; IC95%, 0,32-1,60; p = 0,41)
EXCELLENT (2012) ¹⁸⁹	1.443 (52)	6 frente a 12	ICP	Aleatorización 1:1 SLE (75%); SLS (25%)	Fracaso del vaso diana: el 4,8% en el grupo de AAS y el 4,3% en el grupo de TAPD (HR = 1,14; IC95%, 0,70-1,86; p = 0,60; diferencia de riesgo absoluto, 0,5% puntos; límite superior del IC95% de una cola, 2,4%; no inferioridad, p < 0,001) (1 año tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,3% con AAS frente al 0,6% con TAPD (HR = 0,50; IC95%, 0,09-2,73; p = 0,42)
PRODIGY (2012) ¹⁹⁰	1.970 (75)	6 frente a 24	1 mes después de la ICP	Aleatorización 1:1:1:1; SM (25%); SLZ-E (25%); SLP (25%); SLE (25%)	Muerte, IM, ictus: el 10% en el grupo de AAS frente al 10,1% en el grupo de TAPD (HR = 0,98; IC95%, 0,74-1,29; p = 0,91) (2 años tras el implante)	Hemorragia BARC tipo 5, 3 o 2: el 3,5% con AAS frente al 7,4% con TAPD (HR = 0,46; IC95%, 0,31-0,69; p < 0,001)
SECURITY (2014) ¹⁹¹	1.399 (38)	6 frente a 12	NC	SLZ-E (41%); SLE (20%); otros (33%)	Muerte cardíaca, IM, ictus, TS confirmada/probable o hemorragia BARC de tipo 3 o 5 a los 12 meses: el 4,5% en el grupo de AAS frente al 3,7% en el grupo de TAPD (diferencia de riesgo, 0,8%; IC95%, -2,4 a 1,7; p = 0,469; no inferioridad, p < 0,05) (1 año tras el implante)	Hemorragia BARC de tipo 3 o 5: el 0,6% con AAS frente al 1,1% con TAPD (diferencia de riesgo, -0,5%; IC95%, -1,4 a 0,4; p = 0,283)
ISAR-SAFE (2015) ¹⁹²	4.000 (40)	6 frente a 12	6 meses después de la ICP	SLP (2%); SLS (8%); SLE (48%); SLZ (15%); SLB (8%); SM (0,3%)	Muerte, IM, TS, ictus y hemorragia TIMI mayor a los 9 meses de la aleatorización: el 1,5% en el grupo de AAS frente al 1,6% en el grupo de TAPD (HR = 0,91; IC95%, 0,55-1,50; p = 0,70; no inferioridad, p < 0,001) (2 años tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 0,2% con AAS frente al 0,3% con TAPD (HR = 0,80; IC95%, 0,21-2,98; p = 0,74)
ITALIC/ITALIC + (2015) ¹⁹³	1.850 (23)	6 frente a 24	ICP	SLE (100%)	Muerte, IM, RVD urgente, ictus y hemorragia mayor: el 1,6% en el grupo de AAS frente al 1,5% en el grupo de TAPD (diferencia de riesgo, 0,11%; IC95%, -1,04 a 1,26; p = 0,85; no inferioridad, p = 0,0002) (2 años tras el implante)	Hemorragias menores: el 0,4% con TAPD frente al 0,5% con AAS (HR = 1,247; IC95%, 0,335-4,643; p = 0,74)
DES LATE (2014) ¹⁹⁴	5.045 (61)	12 frente a 24	12 meses después de la ICP	SLS (44%); SLP (20%); SLZ (19%); SLE (11%); otros (6%)	Muerte CV, IM o ictus: el 2,4% en el grupo de AAS frente al 2,6% en el grupo de TAPD (HR = 0,94; IC95%, 0,66-1,35; p = 0,75) (2 años tras el implante)	Hemorragia TIMI mayor: el 1,1% con AAS frente al 1,4% con TAPD (HR = 0,71; IC95%, 0,42 a -1,20; p = 0,20)
ARTIC-INTERRUPTION (2014) ¹⁹⁵	1.259 (30)	12 frente a 24	12 meses después de la ICP	SLF de primera generación (4,3%)	Muerte, IM, TS, ictus o revascularización urgente: el 4% en el grupo de TAPD comparado con el 4% en el grupo de AAS solo (HR = 1,17; IC95%, 0,68-2,03; p = 0,58) (2 años tras el implante)	Hemorragia mayor según la clasificación STEEPLE: el 1% con TAPD frente a < 0,5% con AAS (HR = 0,15; IC95%, 0,02-1,20; p = 0,07)
DAPT (2014) ¹⁸⁴	9.961 (43)	12 frente a 30	12 meses después de la ICP	SLP (26%); SLS (11%); SLE (47%); SLZ (12%)	Muerte, IM o ictus: el 4,3% con TAPD frente al 5,9% con AAS (HR = 0,71; IC95%, 0,59-0,85; p < 0,001) (33 meses tras el implante)	Hemorragia moderada o grave según la clasificación GUSTO: el 2,5% con TAPD frente al 1,6% con AAS (HR = 1,61; IC95%, 1,21-2,16; p = 0,001)

AAS: ácido acetilsalicílico; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; CV: cardiovascular; GUSTO: *Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Arteries*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; NC: no comunicado; RVD: revascularización del vaso diana; SLB: *stent* liberador de biolimus; SLE: *stent* liberador de everolimus; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SLZ: *stent* liberador de zotarolimus; SLZ-E: *stent* liberador de zotarolimus modelo Endeavor; SM: *stent* metálico sin recubrimiento; STEEPLE: *Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI patients, an International Randomized Evaluation*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble (oral); TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; TS: trombosis del *stent*.

mario compuesto de muerte CV, IM, ictus, isquemia recurrente y revascularización urgente no fue significativamente distinto entre los grupos (vorapaxar frente a placebo, el 18,5 y el 19,9%; HR = 0,92; IC95%, 0,85-1,01; p = 0,07), mientras que las complicaciones hemorrágicas graves fueron más frecuentes en el grupo de vorapaxar (el 7,2 frente al 5,2%; HR = 1,35; IC95%, 1,16-1,58; p < 0,001), con un marcado

incremento de las hemorragias intracraneales (HR = 3,39; IC95%, 1,78-6,45; p < 0,001)²⁰⁶. En el estudio TRA 2P-TIMI 50, que incluyó a 26.449 pacientes con antecedentes de IM, ictus o enfermedad vascular periférica, el tratamiento con vorapaxar se asoció con una reducción pequeña de muerte CV, IM e ictus a lo largo de 3 años (el 9,3 frente al 10,5%; HR = 0,87; IC95%, 0,80-0,94; p < 0,001)²⁰⁷. La administración de

vorapaxar se asoció además con un aumento de hemorragias intracraneales, y el incremento absoluto de las hemorragias TIMI clínicamente significativas (el 15,8 frente al 11,1%; HR = 1,46; IC95%, 1,36-1,57; $p < 0,001$) fue mayor que la reducción absoluta de eventos isquémicos. En el subgrupo de 17.779 pacientes con IM previo, las tasas del objetivo primario a los 3 años fueron del 8,1% en el grupo de vorapaxar y el 9,7% en el grupo de placebo (HR = 0,80; IC95%, 0,72-0,89; $p < 0,0001$). La incidencia de hemorragias TIMI clínicamente significativas fue del 15,1 y el 10,4% respectivamente (HR = 1,49; IC95%, 1,36-1,63; $p < 0,0001$). Aunque su uso ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento para la reducción de complicaciones isquémicas en pacientes con antecedentes de IM, el beneficio del vorapaxar combinado con AAS y clopidogrel es moderado y se debe valorar cuidadosamente frente al riesgo de complicaciones hemorrágicas, incluidas las hemorragias intracraneales. Está contraindicado para pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.

5.5. Manejo de las complicaciones hemorrágicas agudas

5.5.1. Medidas generales de apoyo

Las recomendaciones sobre la reanimación de los pacientes en *shock* hemorrágico o con hemorragia activa han evolucionado con el paso del tiempo²⁵³. El manejo de las hemorragias activas se ha alejado del tratamiento tradicional que incluía la administración rápida de un bolo de fluidos, en un intento de normalizar la presión arterial, hacia la aceptación de una presión arterial más baja de lo normal (hipotensión deliberada). Las ventajas de esta nueva estrategia son la reducción de los episodios hemorrágicos, una hemostasia más rápida y una mejor conservación de la coagulación nativa²⁵³, y las desventajas incluyen un retraso en la perfusión de tejido isquémico y una prolongación del estado de *shock*. Sin embargo, quedan cuestiones sin resolver sobre la duración y la seguridad de la hipotensión deliberada y la relación riesgo/beneficio en pacientes de alto riesgo, especialmente en pacientes con afección cardíaca o vascular subyacente, que son más vulnerables al daño isquémico relacionado con la hipotensión²⁵³.

5.5.2. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento antiagregante

Dado que no existen antídotos para los inhibidores plaquetarios orales, las opciones de tratamiento para los pacientes con episodios activos de sangrado que están tratados con antiagregantes son escasas. Aunque en este contexto la transfusión de plaquetas para mejorar la función plaquetaria se ha empleado ampliamente, la eficacia de esta estrategia se ha evaluado en un escaso número de estudios^{254,255}, ninguno llevado a cabo en pacientes con EAC. Mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria con AAS puede restaurarse después de la transfusión de 2-5 unidades de plaquetas, resulta más complicado restaurar la función plaquetaria dependiente de ADP²⁵⁶. Para los pacientes tratados con prasugrel o clopidogrel, la transfusión de plaquetas puede ser efectiva para restaurar la función plaquetaria 4-6 h después de la última toma²⁵⁷. En pacientes tratados con ticagrelor, la eliminación del fármaco y que las plaquetas transfundidas restauren la competencia hemostática puede requerir ≥ 24 h.

5.5.3. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K

El efecto antitrombótico de los AVK requiere una reducción de la protrombina (factor II), que tiene una vida media relativamente larga (aproximadamente 60-72 h), comparada con las 6-24 h de otros factores dependientes de la vitamina K. El tratamiento con warfarina requiere aproximadamente 2,5 días para que una INR 6,0-10,0 dismi-

nuya a 4,0²⁵⁸. Mientras que el acenocumarol tiene una vida media corta y el tiempo requerido para una disminución efectiva de la INR puede ser < 1 día en la mayoría de los pacientes, la vida media de la fenprocumona, más larga que la de warfarina, resulta en una disminución mucho más lenta de la INR^{259,260}. Por último, la vida media de la fluindiona es similar a la de la warfarina y, por lo tanto, cabe esperar una disminución similar de los valores de la INR. El riesgo de episodios hemorrágicos aumenta significativamente cuando la INR es $> 4,5$. Cuatro ECDA compararon la vitamina K1 con placebo en pacientes con INR 4,5-10 y ausencia de hemorragia activa²⁶⁰⁻²⁶³. Aunque los pacientes tratados con vitamina K1 revirtieron más rápidamente los valores elevados de INR, no se observaron beneficios evidentes en los resultados clínicos, incluidas las hemorragias mayores y las tromboembolias. Si no hay hemorragia activa, se puede considerar la administración de vitamina K1 a pacientes con INR > 10 , ya que el riesgo hemorrágico puede ser considerable. En caso de hemorragia mayor o potencialmente mortal en pacientes tratados con AVK, se debe considerar la administración de vitamina K1 y un agente de reversión rápida (concentrado de complejo de protrombina, plasma fresco congelado o factor VII recombinante activado). El plasma fresco congelado sigue siendo el factor de coagulación más empleado para la reversión urgente de la anticoagulación producida por cumarina²⁶⁴. Sin embargo, los concentrados de complejo de protrombina no activados posiblemente sean más efectivos para corregir el INR, no requieren pruebas cruzadas (*crossmatch*), no contienen virus activos, no tienen riesgo de sobrecarga de volumen y la infusión se puede realizar en 15-30 min²⁶⁵. Además, en general, los concentrados de complejo de protrombina se asocian con menos riesgo trombótico que el factor VII recombinante activado, que solo debe emplearse en caso de que los primeros no estén disponibles²⁶⁵. La vitamina K1 debe añadirse al agente de conversión rápida en infusión lenta de 5-10 mg por vía i.v., ya que su acción es más rápida que por vía oral²⁶⁵. Para minimizar el riesgo de reacciones anafilactoides, se debe mezclar la vitamina K1 con un mínimo de 50 ml de fluido i.v. y administrarla durante un mínimo de 20 min mediante bomba de infusión.

5.5.4. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

No existen antídotos específicos para los NACO ni pruebas cuantitativas rápidas (de aplicación sistemática) para determinar sus propiedades anticoagulantes. Tras la interrupción del tratamiento con NACO, cabe esperar una mejoría de la hemostasia en 12-24 h. Para los pacientes con función renal disminuida, puede ser necesario un periodo de eliminación más largo, especialmente después de la administración de dabigatrán. En pacientes con hemorragia activa grave asociada a dabigatrán y especialmente en pacientes con la función renal disminuida, se debe mantener una diuresis adecuada y valorar la indicación de diálisis, aunque en este contexto la diálisis puede resultar compleja y no hay suficiente experiencia²⁶⁶. La hemorragia o el sangrado intracerebral que afecta a algún órgano crítico, como los ojos, requiere que se intente neutralizar inmediatamente el efecto anticoagulante de los NACO administrando concentrados de complejo de protrombina o complejo de protrombina activado (con la adición de factor VII)²⁶⁷. Según estudios con concentrados de complejo de protrombina en modelos preclínicos y en voluntarios sanos, se ha propuesto una dosis inicial de 25 UI/kg, con repetición de la dosis si está clínicamente indicado. Se puede considerar la administración de concentrados de complejo de protrombina activados (50 UI/kg, hasta un máximo de 200 UI/kg/día) si están disponibles. Aunque la información del producto en algunos NACO menciona el uso de plasma fresco congelado para controlar la hemorragia, parece poco probable que este tratamiento pueda contrarrestar los efectos del fármaco²⁶⁵. Por lo tanto, solo se debe administrar plasma en caso de hemorragia mayor o potencialmente mortal con coagulopatía dilucional asociada. La vitamina K1 y la protamina no tienen ningún papel en el manejo de

las hemorragias asociadas a NACO. Se ha propuesto un factor Xa recombinante reconstruido como antídoto para los inhibidores del factor Xa, y otros compuestos se encuentran en la primera fase de desarrollo²⁶⁸.

5.5.5. Complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular

Las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular en pacientes con SCA sometidos a ICP representan aproximadamente el 40-60% de todas las hemorragias²⁶⁹⁻²⁷². Un análisis conjunto de los estudios *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2* (REPLACE-2), ACUTY y HORIZONS-AMI, que incluyó a 17.393 pacientes de ICP, mostró que la HR de mortalidad a 1 año de las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular fue 2 veces superior al de las complicaciones hemorrágicas del acceso vascular (HR = 3,94; IC95%, 3,07-5,15; $p < 0,001$, frente a HR = 1,82; IC95%, 1,17-2,83; $p = 0,008$)^{269,270}. Según los datos del estudio PLATO, la localización más común de las hemorragias mayores no relacionadas con el acceso vascular, en orden decreciente de frecuencia, son el tracto gastrointestinal, la nariz, el tracto urinario, el tejido subcutáneo y la región intracraneal, que en conjunto representan las tres cuartas partes de todas las complicaciones hemorrágicas de este tipo²⁷². En términos generales, las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con el acceso vascular se asocian de forma clara y significativa con la mortalidad por todas las causas o con el criterio compuesto de muerte o IM, y con mayor riesgo de mortalidad comparado con las complicaciones hemorrágicas del acceso vascular.

5.5.6. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con las intervenciones coronarias percutáneas

Dependiendo de la complejidad de la población tratada y de la definición empleada para clasificar las hemorragias, la incidencia de las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento oscila entre el 1,3 y el 12,4%^{148,164,202,221,223,273}. Entre las diferentes definiciones empleadas para clasificar la gravedad de las complicaciones hemorrágicas, la clasificación BARC ofrece una combinación equilibrada de parámetros clínicos y de laboratorio, además de un sistema jerárquico detallado para la cuantificación de la gravedad de los episodios hemorrágicos que se correlaciona fuertemente con el riesgo de muerte^{274,275}. Un análisis conjunto de siete ECDA que incluyó un total de 14.180 pacientes (con EAC estable o SCASEST) mostró que las hemorragias periprocedimiento se asociaron con un incremento de 5 veces de la mortalidad a los 30 días^{276,277}. La hemorragia fue el predictor más fuerte de la mortalidad temprana, mientras que el aumento de riesgo de mortalidad tardía se asoció fundamentalmente con los factores de riesgo CV de los pacientes que sufrieron una complicación hemorrágica²⁷⁶. A diferencia del IM periprocedimiento, las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento aumentan el riesgo de muerte y de complicaciones isquémicas incluso 3 años después de la ICP en pacientes con IMSEST^{273,276}.

Estos hallazgos, junto a la identificación de una serie de predictores independientes no modificables de las complicaciones hemorrágicas periprocedimiento, como sexo femenino, edad avanzada, insuficiencia renal e historia de hemorragia, indican que las hemorragias mayores periprocedimiento pueden ser un marcador de los pacientes con mayor riesgo de muerte, más que un factor desencadenante de complicaciones adversas^{273,278,279}. Las complicaciones hemorrágicas del acceso vascular representan aproximadamente el 40-60% de las hemorragias periprocedimiento^{269,280,281}. En un análisis conjunto a nivel de paciente de siete ECDA, la mortalidad a 1 año de los pacientes con complicaciones hemorrágicas en la zona de acceso vascular fue significativamente más alta que la de los pacientes sin estas complicaciones (el 4,5 y el 2,5% respectivamente; OR = 2,03; IC95%, 1,49-

2,77)²⁸¹. Las modificaciones del régimen antitrombótico periprocedimiento han sido eficaces para la reducción de las hemorragias periprocedimiento^{223,282}. El acceso radial para la coronariografía y la ICP se ha demostrado superior al acceso femoral en pacientes con SCA. En este sentido, el estudio a gran escala MATRIX mostró una reducción significativa de las hemorragias mayores, y también de la mortalidad por todas las causas, en pacientes asignados al grupo de acceso radial, comparados con los pacientes de acceso femoral (véase la sección 5.6.5.2)²⁵¹. En el estudio aleatorizado ISAR-CLOSURE, que incluyó a 4.524 pacientes sometidos a cateterismo diagnóstico, la incidencia de complicaciones de la zona de acceso (incluidas las hemorrágicas) fue del 6,9% tras el uso de dispositivos de cierre vascular y del 7,9% tras la compresión manual. Excepto por una reducción del tiempo necesario para la hemostasia, no se observaron beneficios asociados al uso de dispositivos de cierre vascular²⁸³, y en el contexto de los SCA con tratamiento antitrombótico intensivo, el uso de estos dispositivos tampoco se asoció a una reducción de las complicaciones hemorrágicas²⁸⁰. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso sistemático de dispositivos de cierre vascular con el objetivo de reducir complicaciones hemorrágicas periprocedimiento. Las estrategias para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la ICP se resumen en la tabla 12 (sección 5.4.1 del texto principal).

5.5.7. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la cirugía de revascularización coronaria

Las tasas publicadas de hemorragia durante la CABG en pacientes con SCASEST se sitúan entre el 64 y el 80%, dependiendo de la definición empleada y del tiempo transcurrido desde la interrupción del TAPD hasta la cirugía^{284,285}. Las complicaciones hemorrágicas y las transfusiones sanguíneas durante CABG se han asociado con un aumento de la morbilidad^{286,287}.

Se ha identificado una serie de factores de riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la CABG, como tratamiento antitrombótico, anemia preoperatoria, sexo femenino, edad, tamaño corporal pequeño, disfunción renal o hepática, procedimientos urgentes o emergentes, repetición de la cirugía y disfunción plaquetaria hereditaria o adquirida^{288,289}. El mejor momento para la interrupción del TAPD en pacientes con SCASEST que van a someterse a CABG se trata con más detalle en las secciones 5.6.6.1 y 5.6.6.2. Las hemorragias graves relacionadas con la CABG en pacientes con TAPD requieren la administración de concentrados plaquetarios. Debido al riesgo de trombosis del injerto, el factor VIIa recombinante solo se debe emplear como tratamiento de rescate en pacientes con hemorragia incontrolada a los que ya se ha tratado otras causas corregibles (como hipotermia y déficit de factores de coagulación o de fibrinógeno, etc.)²⁹⁰. Se han propuesto varias estrategias para minimizar el riesgo hemorrágico en pacientes de CABG, como la cirugía sin circulación extracorpórea, la administración de antifibrinolíticos, la hemoconcentración, minicircuitos de derivación cardiopulmonar y recuperadores celulares (*cell-savers*), pero pocas han sido probadas en el contexto de los SCASEST. En un ECDA a gran escala ($n = 4.752$ pacientes, de los que el 39% pasó a cirugía urgente por SCA), la CABG sin CEC se asoció a una tasa reducida de transfusión de productos sanguíneos y reoperación por complicaciones hemorrágicas, comparada con la cirugía con CEC, pero con un aumento del riesgo de repetición temprana de la revascularización y sin diferencias en mortalidad²⁹¹.

5.5.8. Transfusión

La transfusión de glóbulos rojos se emplea en aproximadamente el 10% de los pacientes que se presentan con SCA²⁹². En un estudio retrospectivo de 2.258.711 consultas de pacientes del registro CathPCI (todos pacientes de ICP) la tasa total de transfusiones fue del 2,14%²⁹³. Es más probable que reciban transfusiones sanguíneas las mujeres,

los ancianos, además de los pacientes con anemia basal, DM, disfunción renal avanzada, historia de IM o de insuficiencia cardíaca y EAC multivaso²⁹²⁻²⁹⁴. Independientemente de las complicaciones hemorrágicas, la necesidad de transfusión sanguínea se asocia con un aumento de 4 veces de la mortalidad temprana y de 3 veces de la muerte o el IM en pacientes con SCA²⁹²⁻²⁹⁴. El aumento de la reactividad plaquetaria podría ser causa del exceso de episodios isquémicos²⁹⁵.

El valor de corte del nadir de hemoglobina que indicaría la necesidad de una transfusión no está estandarizado y varía entre hospitales^{293,296-298}. En la mayoría de los estudios que investigaron distintos protocolos de transfusión, una estrategia liberal de transfusión se definió como cualquier transfusión de glóbulos rojos cuando la concentración de hemoglobina fuera < 9,0 g/dl, mientras que en la estrategia restrictiva la concentración de hemoglobina era < 7,0 g/dl²⁹⁶⁻²⁹⁹. Un metanálisis de diez estudios que incluyeron un total de 203.665 pacientes (nueve estudios observacionales y un ECDA con 45 pacientes) con SCA (IMCEST o SCA-IMSEST) mostró que la transfusión sanguínea o la estrategia liberal de transfusión se asociaron a un aumento de la mortalidad por todas las causas (el 18,2 frente al 10,2%; RR = 2,91; IC95%, 2,46-3,44; $p < 0,001$), comparado con la ausencia de transfusión o con la estrategia restrictiva²⁹⁸. Sin embargo, parece que la transfusión o la estrategia liberal de transfusión se asocian a un riesgo significativamente más alto de mortalidad a los 30 días solo cuando el hematocrito nadir es > 25%^{293,298}. Las observaciones de la iniciativa CRUSADE, que incluyó a 44.242 pacientes con SCASEST, mostraron que, entre los pacientes con hematocrito $\leq 24\%$, las transfusiones se asociaron con una tendencia a reducción de la mortalidad intrahospitalaria, comparadas con la ausencia de transfusión (el 11,8 frente al 15,0%; ORa = 0,68; IC95%, 0,45-1,02). En pacientes con hematocrito entre el 25 y el 30%, las transfusiones tuvieron un efecto neutral, y en pacientes con hematocrito > 30% se observó un aumento significativo de la mortalidad³⁰⁰. En un metanálisis de 31 ECDA (en su mayoría con enmascaramiento), que incluyeron un total de 9.813 pacientes (solo una pequeña minoría con SCASEST), no se encontraron diferencias significativas en el criterio clínico primario entre la estrategia liberal y la estrategia restrictiva de transfusión sanguínea³⁰¹.

El ECDA más reciente incluyó a 2.007 pacientes, en su mayoría estables, sometidos a cirugía cardíaca³⁰². En este estudio no se observó una diferencia significativa entre una estrategia liberal y una estrategia restrictiva de transfusión sanguínea en el criterio primario de morbilidad a los 90 días, pero el criterio secundario de mortalidad total aumentó significativamente en el grupo de estrategia restrictiva. Debido a la inconsistencia de los resultados obtenidos y la falta de ECDA con suficiente poder estadístico en el contexto de los SCASEST, para los pacientes anémicos se puede considerar una estrategia restrictiva de transfusión. No se ha investigado el efecto de fármacos que estimulan la eritropoyesis en pacientes con SCA y anemia. Sin embargo, la evidencia disponible sobre estos compuestos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva indica claramente que no tienen efectos beneficiosos en las tasas de mortalidad y pueden ser perjudiciales debido a un mayor riesgo de tromboembolias e hipertensión²⁹⁷.

5.6. Coronariografía invasiva y revascularización

5.6.4. Tratamiento conservador

5.6.4.2. Pacientes con coronariografía normal

El síndrome de *tako-tsubo* (deformación apical) es una miocardiopatía relacionada con el estrés, de etiología indeterminada y caracterizada por dolor torácico, enzimas cardíacas elevadas, coronariografía normal y disfunción del VI aguda y transitoria (frecuentemente apical) que semeja un IM. Aunque normalmente las alteraciones de la movilidad de la pared no se corresponden con un territorio de perfu-

sión coronaria, se debe excluir la etiología coronaria mediante coronariografía. Aunque se ha publicado una incidencia del 2% en pacientes con SCA, la incidencia real podría estar subestimada^{338,339}. En mujeres posmenopáusicas ingresadas por sospecha de SCA, se ha comunicado una incidencia del 5,9%³⁴⁰. Las tres cuartas partes de los pacientes con síndrome de *tako-tsubo* presentan mayores concentraciones de catecolaminas, y se cree que una disfunción vascular que desencadena un espasmo microvascular podría ser el mecanismo subyacente³⁴¹. No hay consenso sobre los criterios diagnósticos y terapéuticos³⁴².

En casos raros, la tromboembolia coronaria está implicada en los SCASEST con angiografía coronaria normal o casi normal. En muchas ocasiones la diferenciación angiográfica de la aterotrombosis coronaria es difícil, si no imposible. Entre las enfermedades subyacentes, se hallan afecciones sistémicas que llevan a trombosis arterial y cardioembolia (especialmente las asociadas con fibrilación auricular o *flutter* auricular) o a embolia sistémica relacionada con foramen oval permeable.

El espasmo coronario es una causa de dolor torácico no precipitado por esfuerzo físico o estrés emocional que suele pasar inadvertida. El espasmo coronario oclusivo focal lleva a la elevación transitoria del ST en el ECG, mientras que el vasospasmo subtotal difuso y también el espasmo microvascular se asocian a depresión del ST y angina en reposo³⁴³. Los espasmos pueden ocurrir en zonas de estenosis focal mínima o extensa. Los pacientes suelen ser más jóvenes y, frecuentemente, fumadores intensos. Los síntomas suelen ser graves e ir acompañados de síncope o elevación de troponina. Los episodios de espasmo tienden a aparecer por la noche. El espasmo puede ser espontáneo o provocado por acetilcolina, una prueba de frío o hiperventilación. Los antagonistas del calcio, solos o en combinación con nitratos, se han demostrado efectivos para la prevención del espasmo coronario¹²⁷. Esta afección se trata extensamente en la Guía de la ESC 2013 sobre el manejo de la EAC estable⁶³.

La enfermedad microvascular coronaria es un síndrome caracterizado por síntomas típicos de angina precipitados por el ejercicio, depresión del ST en la prueba de estrés compatible con isquemia subendocárdica y arterias coronarias no obstruidas en la angiografía. La angina en reposo, con o sin elevación de troponina, puede aparecer debido a un espasmo de la microvasculatura extenso o prolongado³⁴⁴. El dolor torácico puede aumentar en frecuencia o intensidad con el tiempo o puede ocurrir en reposo con signos típicos de angina inestable. Aunque se desconoce la fisiopatología subyacente, se suele asociar a disfunción de la vasodilatación arterial dependiente del endotelio, disminución de la producción de óxido nítrico y aumento de la sensibilidad a la estimulación simpática. Hay cada vez más evidencia de que los pacientes que sufren angina microvascular tienen una respuesta al dolor aumentada. El tratamiento fundamental consiste en tranquilizar al paciente y aliviar los síntomas, para lo cual los nitratos, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio se han demostrado efectivos. Esta enfermedad se trata extensamente en la Guía de la ESC 2013 sobre el manejo de la EAC estable⁶³.

5.6.6. Cirugía de revascularización coronaria

5.6.6.1. Planificación de la cirugía y de la interrupción del tratamiento antitrombótico

La revascularización miocárdica precoz para el IM agudo se asocia a una reducción de la necrosis y el edema miocárdicos y del fenómeno de no reflujo. Debido al inevitable retraso de la cirugía de revascularización y los efectos adversos de la derivación cardiopulmonar y la parada cardiopléjica, la ICP es el procedimiento de elección para los pacientes con SCASEST que requieren revascularización miocárdica inmediata (por presencia de isquemia, inestabilidad hemodinámica, edema pulmonar o arritmias ventriculares recurrentes). En este contexto, la CABG emergente solo se realiza a pacientes en los que la ICP

ha sido fallida o no es viable. Debido a la falta de datos de estudios aleatorizados, el mejor momento para la CABG no emergente en pacientes estabilizados con SCASEST se debe determinar de forma individual. El riesgo de eventos isquémicos mientras se espera la cirugía, relacionados posiblemente con un tratamiento antiagregante subóptimo, se debe sopesar con el riesgo de complicaciones hemorrágicas perioperatorias asociadas a los inhibidores plaquetarios y los efectos perjudiciales de la derivación cardiopulmonar y la parada cardiopléjica en el miocardio isquémico. A los pacientes con riesgo alto de episodios isquémicos recurrentes (con anatomía coronaria crítica o isquemia recurrente) se los debe operar tan pronto como sea posible, sin esperar a la recuperación completa de la función plaquetaria tras la interrupción del TAPD. Para el resto de los pacientes, la CABG parece ser más beneficiosa cuando la cirugía se realiza después de unos días de estabilización médica e interrupción del TAPD.

Una revisión de los datos de altas hospitalarias de California comparó la CABG temprana (< 3 días; n = 4.676) frente a la CABG aplazada ($\geq$ 3 días; n = 4.800) en pacientes que habían sufrido un IM³⁶². La CABG temprana tuvo una tasa de mortalidad más alta que la CABG aplazada (mortalidad sin ajustar, el 5,6 frente al 3,8%; ORa por tendencia = 1,40; IC95%, 1,12-1,74; p < 0,001), con la tasa de mortalidad más alta en los pacientes operados el mismo día del IM (8,2%). Sin embargo, no hubo diferenciación entre los pacientes con IMCEST o IMSEST, y los pacientes de alto riesgo recibieron tratamiento más rápidamente. En cambio, un estudio retrospectivo de pacientes con SCASEST (n = 1.454) sometidos a CABG no encontró ninguna relación importante entre la mortalidad a los 30 días y el tiempo transcurrido hasta la cirugía³⁶³, pero se excluyó del análisis a los pacientes operados durante los primeros 2 días tras el ingreso. La planificación de la cirugía en el contexto de los SCASEST también se evaluó en el estudio ACTION Registry-GWTG³⁶⁴. Se incluyó a los pacientes en un grupo de cirugía temprana ($\leq$ 48 h del ingreso; n = 825) o a cirugía más tardía (> 48 h; n = 1.822) tras el ingreso por IMSEST. A pesar del perfil de riesgo más alto de los pacientes operados más tardíamente, no se identificaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria (cirugía temprana frente a cirugía tardía, el 3,6 frente al 3,8%; p = 0,56) o el criterio compuesto de muerte, IM, insuficiencia cardíaca congestiva o *shock* cardiogénico (el 12,6 frente al 12,4%; p = 0,42).

En pacientes sin signos de isquemia en desarrollo o recurrente, la CABG se debe aplazar durante 5 días tras la interrupción del tratamiento con ticagrelor o clopidogrel y durante 7 días con prasugrel (véase la sección 5.6.6.1). El tratamiento con AAS se debe mantener durante la cirugía, excepto para pacientes con un riesgo hemorrágico especialmente alto (p. ej., en caso de repetición de la CABG o procedimientos combinados complejos) o que rechazan la transfusión sanguínea; para estos puede ser aconsejable interrumpir la administración de AAS 3-5 días antes de la cirugía. Los pacientes con SCASEST que están estables pero tienen un riesgo aumentado de episodios isquémicos en ausencia de TAPD (p. ej., tras el implante reciente de SLF) pueden recibir tratamiento puente con inhibidores de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña (eptifibatida o tirofiban) tras la interrupción de los inhibidores de P2Y₁₂, aunque esta estrategia se ha estudiado fundamentalmente para la prevención de la trombosis del *stent* relacionada con la cirugía no cardíaca¹⁸¹. También se puede administrar cangrelor como tratamiento puente alternativo. La administración de AAS (75-100 mg/día) se debe reanudar a las 6 h de la cirugía en todos los pacientes; en caso de intolerancia a AAS, se puede emplear clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día)¹⁸². En pacientes con implante reciente de SLF, se debe reanudar la administración de inhibidores de P2Y₁₂ tan pronto como lo permita el sangrado posoperatorio.

En resumen, en los pacientes con SCASEST e isquemia o inestabilidad hemodinámica y una indicación de CABG, se debe realizar cirugía de emergencia independientemente del tratamiento antiagregante, mientras que la cirugía de urgencia (normalmente a las 24 h) se debe

reservar para pacientes estables con anatomía coronaria crítica o perfil de alto riesgo. Para los demás pacientes estables que requieren CABG, se debe planificar la cirugía tras un periodo adecuado de interrupción del TAPD.

5.6.6.3. Aspectos técnicos y resultados

En todos los pacientes con SCASEST es necesaria la evaluación del estado de anticoagulación, que incluya la hora y la dosis de los fármacos antitrombóticos administrados más recientemente. La estrategia de manejo perioperatorio de los pacientes estabilizados con SCASEST es similar a la de los pacientes sometidos a CABG por enfermedad coronaria estable. La CABG de emergencia en pacientes con SCASEST puede requerir algunos cambios en el manejo quirúrgico debido a un aumento de riesgo de isquemia miocárdica y complicaciones hemorrágicas. Más concretamente, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente durante la inducción de la anestesia por el riesgo de inestabilidad hemodinámica. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica pueden requerir la instauración de circulación extracorpórea (CEC) antes de proceder a la obtención de conductos quirúrgicos. En estos pacientes se debe revascularizar el miocardio afectado por la lesión culpable lo antes posible. La cirugía con corazón latente, con o sin CEC, se asocia a una reperusión más rápida de la lesión culpable y puede ser la opción preferible para pacientes de alto riesgo³⁷³. En presencia de inestabilidad hemodinámica, no se aconsejan largos procedimientos de obtención de conductos quirúrgicos (p. ej., injertos arteriales bilaterales internos). Del mismo modo, para pacientes que requieren vasopresores, no se recomienda el uso de injertos de arteria radial por el riesgo de espasmo perioperatorio. La CABG sin CEC puede minimizar el riesgo de sangrado excesivo porque requiere menos heparina, pero la inestabilidad hemodinámica podría excluir esta opción. Entre otras opciones para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, están el uso de minicircuitos de derivación pulmonar para limitar la hemodilución, las técnicas de ahorro de sangre y la transfusión de plaquetas.

La CABG sin circulación extracorpórea puede realizarse en pacientes con SCASEST hemodinámicamente estables, aunque los beneficios para esta población no están bien definidos. Un subestudio del estudio ACUTY comparó los resultados de pacientes con SCA y riesgo moderado-alto tratados con CABG convencional (n = 1.154) o con cirugía sin circulación extracorpórea (n = 221)³⁷⁴. Los pacientes del grupo de CABG sin CEC tuvieron una tasa de complicaciones hemorrágicas e IM perioperatorio más baja, pero una tasa de reintervención coronaria temprana más alta. Al año de seguimiento, se observó una tasa similar de morbilidad, con la excepción de una tasa de IMSEST más baja en el grupo de CABG sin CEC. Un metanálisis de ocho estudios (uno de ellos con distribución aleatoria) que comparó la CABG sin CEC (n = 817) con la cirugía convencional (n = 2.184) no demostró un beneficio claro para la CABG sin CEC en pacientes con SCASEST³⁷⁵. La CABG sin CEC se asoció con mayor tasa de revascularización incompleta y no se observaron diferencias en la mortalidad a corto o medio plazo entre los grupos.

En pacientes con isquemia persistente a pesar del tratamiento médico óptimo y pacientes con complicaciones mecánicas del IM (comunicación interventricular o regurgitación mitral por rotura de músculo papilar), se puede implantar un balón de contrapulsación intraaórtico antes de la cirugía. También se puede considerar el implante durante o después de la cirugía en pacientes que requieren soporte inotrópico intensivo. Se debe valorar de forma individualizada el manejo de los pacientes a los que no se puede desconectar adecuadamente de la derivación cardiopulmonar. El uso de oxigenador extracorpóreo de membrana permite evaluar el estado neurológico de los pacientes que requirieron resucitación cardiopulmonar, y además permite determinar si es necesario y adecuado implantar un dispositivo de asistencia del VI o el trasplante cardíaco.

Es difícil estimar con precisión las tasas de morbilidad y mortalidad periprocedimiento, ya que en la mayoría de las series quirúrgicas de pacientes con SCA no se diferencia el SCASEST del IMCEST. Un estudio multicéntrico retrospectivo comunicó una tasa de mortalidad periprocedimiento del 3,2% en 6.260 pacientes (no se comunicó el porcentaje de SCASEST) sometidos a CABG urgente o emergente³⁷⁶. En una comparación por *propensity match* de un estudio monocéntrico en pacientes sometidos a CABG urgente por SCASEST frente a CABG electivo por EAC estable (n = 342 en cada grupo), los pacientes con SCASEST tuvieron un riesgo de mortalidad intrahospitalaria más alto (mortalidad ajustada, el 2,6 frente al 0,3%; p = 0,026)³⁶¹.

5.7. Particularidades de sexo

Comparadas con los varones, las mujeres que se presentan con SCASEST tienen un 30% menos probabilidades de ser referidas a pruebas cardíacas y cateterismo³⁹¹⁻³⁹³. Existen varios factores que podrían explicar esta observación. En primer lugar, las mujeres con SCASEST suelen ser de más edad y tienen más frecuentemente entidades asociadas, como obesidad, ERC, enfermedad cerebrovascular y DM^{23,392,394,395}. En segundo lugar, suelen presentar disnea, fatiga o malestar de mandíbula o cuello, pero menos frecuentemente dolor torácico típico^{23,24,393}. Además, los médicos tienen la percepción de que el riesgo de las mujeres es menor³⁹⁶. Por otra parte, en el contexto de los SCASEST, en las mujeres es menos probable la elevación de troponina cardíaca y el ECG no es concluyente con más frecuencia que en los varones³⁹⁷⁻⁴⁰⁰. Estos factores pueden llevar a que las mujeres con sospecha de SCASEST sean referidas preferentemente a hospitales sin servicio de cardiología intervencionista, con el consiguiente retraso en el diagnóstico y el tratamiento⁴⁰¹.

No hay evidencia convincente de que existan diferencias entre los sexos en lo que se refiere a la seguridad y la eficacia de los tratamientos antitrombóticos disponibles en la actualidad. Además, las mujeres obtienen de la estrategia invasiva temprana el mismo beneficio que los varones^{323,395}. Comparadas con los varones, las mujeres con SCASEST (particularmente las menores de 60 años) tienen el doble de riesgo de muerte intrahospitalaria; esta diferencia se atenúa gradualmente hasta llegar a resultados sin ajustar a 1 año prácticamente idénticos para ambos sexos^{324,402-404}. Estos resultados se confirmaron en el análisis de un registro de 46.455 pacientes consecutivos con SCASEST (el 32% mujeres) en el que no se observaron diferencias en la mortalidad a 1 año entre mujeres y varones en el análisis sin ajustar y ajustado por *propensity score* y medicación al alta³⁹⁵. Además, el estudio MATRIX mostró una ventaja similar del acceso radial, comparado con el acceso femoral, para mujeres y varones²⁵¹. Parece que las mujeres tienen menos riesgo de reestenosis que los varones tras implante de SM o SLF⁴⁰⁵. Los datos de diferentes registros sobre SCA, como el CRUSADE y el *Get With the Guidelines* (GWTG) en Estados Unidos y el MINAP en Reino Unido, indican que el riesgo temprano de las mujeres se relaciona con el uso menos frecuente de la atención médica basada en la evidencia^{403,406,407}. Por lo tanto, se debe promover estrategias para implementar las recomendaciones basadas en la evidencia en mujeres con SCASEST y tomar conciencia de que los riesgos cardiovasculares son equiparables para ambos sexos.

5.8. Poblaciones y condiciones especiales

5.8.1. Pacientes ancianos y frágiles

Los pacientes ancianos constituyen un segmento creciente de la población con SCASEST. Aunque se ha aplicado normalmente una edad de corte de 65 años para definir a este grupo de población, se han propuesto edades más avanzadas de corte como los 75 años o incluso 80^{408,409}. Aunque en los registros europeos sobre SCASEST el porcentaje de pacientes mayores de 75 años era del 27-34%^{408,410}, estos pacientes están infrarrepresentados en los ECDA (el 13% en el estudio

TRITON-TIMI 38 y el 15% en el estudio PLATO)^{148,153}. Además, debido a los sesgos en la selección, los pacientes ancianos incluidos en los ECDA pueden no ser representativos de la población tratada en la práctica clínica cotidiana⁴⁰⁹. A menudo, la presentación clínica de los SCASEST en los pacientes ancianos es atípica, comparado con pacientes más jóvenes. En la presentación atípica de un SCASEST, el síntoma principal es la disnea, mientras que el síncope, el malestar y la confusión son menos frecuentes⁴¹¹. En el ECG, la desviación del segmento ST es menos frecuente en pacientes ancianos que en pacientes más jóvenes⁴¹⁰. La determinación de troponina cardíaca de alta sensibilidad es una herramienta excelente para el diagnóstico temprano del IM en los pacientes ancianos. Sin embargo, la especificidad de la prueba es menor que en pacientes más jóvenes y la elevación de troponina se puede asociar más a menudo a otras enfermedades distintas del SCA⁴¹². La edad es uno de los más importantes predictores de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses en pacientes con SCASEST^{410,413}. En el contexto de la revascularización mediante ICP o CABG, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, como IM, insuficiencia cardíaca, ictus, insuficiencia renal y sangrado, son más frecuentes en los ancianos^{410,414}.

Los pacientes ancianos tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento basado en la evidencia y de ser referidos a una estrategia invasiva que los pacientes más jóvenes. En el registro GRACE, la coronariografía se realizó en el 67% de pacientes menores de 70 años, comparado con el 33% de los pacientes mayores de 80 años⁴¹⁵. En el registro australiano de SCA, la angiografía diagnóstica se realizó en el 70% de los pacientes menores de 75 años, frente al 49% de los mayores de 75⁴¹⁶. En la iniciativa CRUSADE, la revascularización coronaria tuvo lugar en el 40,1% de los pacientes de 75-89 años, frente al 12,6% de los de 90 o más⁴¹⁴. En la *Euroheart Survey* sobre SCA (n = 10.253), la tasa de ICP durante el ingreso inicial disminuyó progresivamente del 71% de los varones menores de 55 años al 61% de los de 75-84 años⁴¹⁰. A pesar de la tasa más baja de revascularización en los ancianos, sus beneficios parecen mantenerse a edades avanzadas, como indica un análisis de subgrupos del estudio TACTICS-TIMI 18⁴¹⁷. En este mismo sentido, un análisis ajustado por *propensity score* del registro alemán sobre SCA indica que, entre los pacientes de edad ≥ 75 años, la estrategia invasiva redujo las tasas de mortalidad intrahospitalaria (el 6,0 frente al 12,5%; ORa = 0,55; IC95%, 0,35-0,86; p < 0,001) e IM no mortal (el 9,6 frente al 17,3%; ORa = 0,51; IC95%, 0,35-0,75; p < 0,001), además de la tasa de mortalidad a 1 año (OR = 0,56; IC95%, 0,38-0,81)⁴⁰⁸. Los datos disponibles sobre el impacto de una estrategia invasiva temprana en los ancianos derivan fundamentalmente de análisis de subgrupos de registros o ECDA. El estudio *Italian Elderly ACS* incluyó a 313 pacientes de edad ≥ 75 años hospitalizados por SCA, aleatorizados a una estrategia invasiva temprana con coronariografía y opción de revascularización en las primeras 72 h o una estrategia inicialmente conservadora (angiografía solo para isquemia recurrente)⁴¹⁸. El criterio primario compuesto de muerte, IM, ictus, rehospitalización por causas CV o hemorragia grave a 1 año no fue significativamente diferente entre el grupo de estrategia invasiva y el de estrategia conservadora (el 27,9 frente al 34,6%; HR = 0,87; IC95%, 0,49-1,56), aunque de una forma u otra estos resultados no pueden excluir una diferencia clínicamente importante.

Una de las razones de que los ancianos reciban una medicación subóptima de los tratamientos basados en la evidencia es que estos pacientes suelen tener contraindicaciones a numerosos fármacos. Así, en un análisis de pacientes nonagenarios con SCASEST, el 10-15% tenía contraindicaciones para AAS, bloqueadores beta y estatinas, cifra que ascendía al 20% con los IECA⁴¹⁴. No obstante, los datos de registros indican que incluso en los pacientes muy ancianos la adherencia a los tratamientos recomendados en las primeras 24 h tras el ingreso por SCASEST reduce la mortalidad intrahospitalaria (adherencia frente a falta de adherencia, el 11,1 frente al 18,9% para pacientes mayores de 90 años y el 6,0 frente al 14,7% para pacientes de 75-89 años; p < 0,001)⁴¹⁴. Este beneficio se observó a pesar del aumento de riesgo

de efectos secundarios relacionados con el tratamiento farmacológico, y especialmente al aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento antitrombótico en los ancianos^{414,419}. Hay que destacar que la elección del fármaco y la dosis de antitrombóticos se debe adaptar con especial atención a la función renal, además de tener en cuenta las contraindicaciones específicas. Las decisiones sobre el manejo del paciente anciano individual deben estar basadas en la evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico, la esperanza de vida estimada, las comorbilidades, la calidad de vida, los propios deseos y preferencias del paciente y la valoración del riesgo-beneficio de la revascularización⁴⁰⁹. Aparte de la edad biológica, en la evaluación de los pacientes con SCASEST se debe considerar otros aspectos, como el deterioro cognitivo y funcional, la dependencia física y la fragilidad, de modo similar a las recomendaciones propuestas para los candidatos a implante de válvula aórtica⁴²⁰. La fragilidad se ha identificado como un potente predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días en los pacientes ancianos con SCASEST⁴²¹.

5.8.2. Diabetes mellitus

Mientras que el 20-30% de los pacientes europeos con SCASEST tiene DM conocida, un porcentaje similar puede tener DM no diagnosticada o una alteración de la tolerancia a la glucosa⁴²²⁻⁴²⁵. En el contexto de los SCASEST, los pacientes diabéticos tienen más edad, más incidencia de enfermedad CV preexistente, hipertensión e insuficiencia renal, además de presentar síntomas atípicos con más frecuencia^{411,426}. Durante la hospitalización, los pacientes diabéticos son más propensos a sufrir complicaciones relacionadas con el SCA, como insuficiencia cardíaca, ictus, reinfarto, insuficiencia renal y hemorragia^{106,426}. Un análisis conjunto de 15.459 pacientes con SCASEST mostró que la DM se asoció de manera independiente con un aumento de riesgo de muerte a los 30 días (el 2,1 frente al 1,1%; OR = 1,78; IC95%, 1,24-2,56; $p < 0,001$) y la mortalidad a 1 año (el 7,2 frente al 3,1%; HRa = 1,65; IC95%, 1,30-2,10; $p < 0,001$)⁴²⁷. Comparados con los no diabéticos, los diabéticos tienen menor respuesta plaquetaria a las dosis convencionales del tratamiento con clopidogrel y AAS y resultados menos favorables después de la ICP y la CABG^{428,429}.

En el contexto de los SCA, tanto los pacientes con DM no diagnosticada como los que tienen intolerancia a la glucosa recientemente detectada tienen mayor riesgo de muerte a los 30 días que los pacientes no diabéticos^{422,430}. Existen controversias sobre la intensidad del control glucémico que sería recomendable para los pacientes diabéticos con SCASEST, ya que se reconoce cada vez más que la hipoglucemia tiene un impacto negativo en los resultados CV⁴³¹. Por ello, la guía de la ESC y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de 2013 recomienda que se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante para pacientes con SCASEST e hiperglucemia significativa (glucemia > 10 mmol/l [> 180 -200 mg/dl]) y que los objetivos de glucosa se adapten a las posibles comorbilidades para evitar la hipoglucemia grave (< 5 mmol/l [< 90 mg/dl])⁴³²⁻⁴³⁴. Como norma general, cuanto más avanzada sea la enfermedad CV, más avanzada la edad del paciente, más larga la duración de la DM y mayor la presencia de comorbilidades, menos riguroso debe ser el control de la glucosa en la fase aguda y en el seguimiento.

Para los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso que se presentan con SCASEST no se ha establecido la modalidad óptima de revascularización porque ningún ECDA ha comparado distintas estrategias en este contexto. La evidencia disponible deriva de estudios comparativos de ICP y CABG en pacientes con EAC multivaso y síntomas estables^{379,435,436}. La elección de la modalidad de revascularización para el paciente diabético individual se debe basar en varios parámetros, como la presentación clínica (isquemia persistente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica), el tipo y la complejidad de la enfermedad coronaria, la accesibilidad de las lesiones coronarias para ICP, la viabilidad de los segmentos distales para CABG, la carga isquémica, la fun-

ción del VI y las comorbilidades. Por último, en el proceso de toma de decisiones se debe integrar alguna clasificación clínica para evaluar la complejidad de la lesión coronaria (como la clasificación SYNTAX) y estimar la mortalidad quirúrgica (p. ej., con la clasificación EuroSCORE II o la de la Sociedad de Cirujanos Torácicos [STS])⁴³⁷. Todos los pacientes con DM y enfermedad multivaso compleja deben ser valorados por el *Heart Team*³⁸⁰. En general, el umbral para CABG debe ser más bajo en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, y en pacientes con EAC multivaso y bajo riesgo quirúrgico, es preferible la opción de CABG en lugar de ICP, especialmente cuando haya enfermedad compleja^{379,435,436}. Para pacientes diabéticos con isquemia o inestabilidad hemodinámica, está indicada la coronariografía inmediata, tras lo cual el equipo cardiológico discutirá caso a caso la mejor opción de revascularización, teniendo en cuenta el riesgo de la cirugía cardíaca en presencia de isquemia. Los SLF han reducido drásticamente la necesidad de repetir la revascularización en pacientes diabéticos y están recomendados como primera opción^{240,241}.

En cuanto al tratamiento antitrombótico, el régimen de tratamiento es similar para los pacientes diabéticos y no diabéticos. En los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO se demostró que los nuevos inhibidores de P2Y₁₂ prasugrel y ticagrelor son superiores al clopidogrel en pacientes diabéticos con SCA^{438,439}. Los inhibidores de la GPIIb/IIIa se asociaron con una reducción de la mortalidad en pacientes diabéticos con SCASEST en la era anterior al uso del clopidogrel, pero se debe estudiar aún su papel en el contexto del tratamiento antiagregante doble⁴⁴⁰. La prevención de la nefropatía inducida por contraste es especialmente importante en los pacientes diabéticos sometidos a ICP (véase la sección 5.8.3). No hay datos suficientes para apoyar la práctica ampliamente utilizada de interrupción de la metformina 24-48 h antes de la angiografía o ICP, ya que el riesgo de acidosis láctica es insignificante. Se debe monitorizar estrechamente la función renal tras la ICP en todos los pacientes tratados con metformina. En caso de deterioro de la función renal de los pacientes tratados con metformina sometidos a coronariografía o ICP, se debe interrumpir el tratamiento durante 48 h o hasta que se recupere la función renal inicial.

5.8.3. Enfermedad renal crónica

Está recomendado evaluar la función renal de todos los pacientes con SCASEST mediante la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe), con especial atención en los ancianos, las mujeres y los pacientes con peso corporal bajo. En el contexto de los SCASEST, los pacientes con ERC tienen peor pronóstico que los pacientes con función renal normal; sin embargo, en ellos se emplean con menos frecuencia tratamientos basados en la evidencia, especialmente en lo que se refiere al tratamiento antitrombótico y la estrategia invasiva temprana^{446,447}. El diagnóstico de SCASEST en pacientes con ERC puede ser más difícil, ya que suelen presentar leves elevaciones de troponina cardíaca y cambios en el ECG asociados a alteraciones de los electrolitos o cardiopatía hipertensiva. Por lo tanto, se debe diferenciar los cambios nuevos en el ECG de alteraciones preexistentes y se debe evaluar los cambios absolutos de troponina cardíaca (aumento o descenso) para diferenciar el IM de otras cardiopatías asociadas con el daño crónico de cardiomiocitos.

En la mayoría de los casos, la elevación de troponina cardíaca no se debe atribuir en principio a un aclaramiento disminuido y considerarla inofensiva, ya que algunas entidades cardíacas, como la enfermedad coronaria crónica o la cardiopatía hipertensiva, son las principales causas de la elevación de troponina cardíaca en este contexto⁴¹. Solo en pacientes con disfunción renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) se puede atribuir la elevación de troponina cardíaca únicamente a un aclaramiento renal disminuido. La determinación de troponina de alta sensibilidad tiene una precisión diagnóstica alta y, por lo tanto, utilidad clínica en pacientes con disfunción renal. En los pacientes con disfunción renal y concentraciones basales de troponina

nina altas ($\geq$ percentil 99), el IM agudo será el diagnóstico más común (en un 45-80%, dependiendo de la prueba empleada)⁵⁹.

El impacto de una estrategia invasiva temprana o del tratamiento antitrombótico en pacientes con SCASEST e insuficiencia renal no se ha estudiado prospectivamente. El registro SWEDEHEART examinó la utilización y el impacto de una estrategia invasiva en los primeros 14 días tras el ingreso en 23.262 pacientes con IMSEST, y observó que a mayor alteración de la función renal, menor era el porcentaje de pacientes sometidos a estrategia invasiva: TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m², el 62%; 60-89 ml/min/1,73 m², el 55%; 30-59 ml/min/1,73 m², el 36%; 15-29 ml/min/1,73 m², el 14%, y < 15 ml/min/1,73 m² o diálisis, el 15% ($p < 0,001$)⁴⁴⁸. Se empleó un modelo de regresión de Cox con ajuste por *propensity score* para la probabilidad de tratamiento invasivo y medicación al alta para evaluar la asociación entre la revascularización temprana y la mortalidad a 1 año en las diferentes fases de disfunción renal. Tras el ajuste, la mortalidad total a 1 año fue el 36% más baja con la estrategia invasiva (HR = 0,64; IC95%, 0,56-0,73; $p < 0,001$); sin embargo, el beneficio disminuyó a la vez que aumentó el grado de disfunción renal, sin observarse un impacto en la mortalidad de los pacientes con TFG < 15 ml/min/1,73 m² o en diálisis (HR = 1,61; IC95%, 0,84-3,09; $p = 0,15$). Para pacientes que van a someterse a coronariografía, está recomendada la hidratación con salino isotónico (12 h antes y 24 h después del procedimiento), además de minimizar la carga total de contraste (< 4 ml de contraste/kg de peso corporal y $< 3,7$ veces el valor de la TFG en mililitros)³⁸⁰.

Se debe prestar especial atención a la elección de los fármacos y dosis de antitrombóticos para pacientes con ERC. Mientras que la mayoría de los anticoagulantes requieren un ajuste de las dosis en presencia de insuficiencia renal, esto no es necesario en el caso de los antiagregantes orales⁴⁴⁹. Los datos sobre la seguridad y la eficacia del uso de inhibidores de P2Y₁₂ en pacientes con ERC de fase 5 (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) son insuficientes. Por lo tanto, en este contexto se debe reservar los inhibidores de P2Y₁₂ para pacientes seleccionados con indicaciones de alto riesgo (prevención de trombosis del *stent*), prestando especial atención al riesgo hemorrágico. En este contexto hay más datos sobre seguridad con el uso de clopidogrel que con ticagrelor o prasugrel.

Existen numerosos fármacos antitrombóticos para uso parenteral, como eptifibatida, tirofiban, bivalirudina, enoxaparina y fondaparinux, que requieren distintos grados de ajuste de las dosis dependiendo de la función renal (tablas 8, 10 y 11 del texto principal y la sección 5.8.3.1). No es necesario el ajuste de dosis de abiciximab. Sin embargo, debido a que el riesgo potencial de complicaciones hemorrágicas aumenta en los pacientes con ERC de fase 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²), se debe evaluar detenidamente la relación riesgo/beneficio antes del uso de abiciximab en los pacientes con ERC. Asimismo, se considerará la reducción de las dosis de NACO en estos pacientes.

5.8.3.1. Ajuste de la dosis del tratamiento antitrombótico

En pacientes con ERC de fase 3 o 4 (TFG 15-59 ml/min/1,73 m²), el aclaramiento de eptifibatida se reduce en un 50% y la concentración plasmática estable es dos veces mayor. Por ello, la dosis de mantenimiento de eptifibatida se debe reducir de 2,0 a 1,0 mg/kg/min en pacientes con TFG < 50 ml/min/1,73 m²; la eptifibatida está contraindicada para pacientes con insuficiencia renal grave. Para los pacientes con ERC de fase 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²), la tasa de infusión de tirofiban se debe reducir de 0,1 a 0,05 mg/kg/min. La HNF no requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC de fase 4 o 5 (TFG < 29 ml/min/1,73 m²). En cambio, debido a que la enoxaparina se elimina fundamentalmente por vía renal, se recomienda aumentar el intervalo de administración de la dosis de mantenimiento (1,0 mg/kg) de 12 a 24 h en pacientes con ERC de fase 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²). En el caso de fondaparinux, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con ERC de fase 2 o 3 (TFG 30-89 ml/min/1,73 m²), pero se debe evitar su empleo en pacientes con TFG < 20 ml/min/1,73 m². Puede

ser necesario reducir la dosis de infusión de bivalirudina a los pacientes con ERC avanzada. En caso de ERC de fase 4 o 5, se debe considerar una reducción de 1,75 a 1,0 o 0,25 mg/kg/h respectivamente. La anticoagulación a largo plazo con warfarina requiere una dosificación cuidadosa y una monitorización más frecuente de la INR en pacientes con ERC⁴⁵⁰.

En cuanto al tratamiento con NACO, se aconseja evaluar la función renal antes de la administración de dabigatrán y monitorizar regularmente la función renal de los pacientes mayores de 75 años o con TFG < 50 ml/min/1,73 m². Dado que el dabigatrán se elimina fundamentalmente por vía renal, lo que puede dar lugar a acumulación y mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, teóricamente los pacientes con ERC podrían beneficiarse de dosis más bajas. Se debe evitar el uso concomitante de dabigatrán e inhibidores de la GPIIb/IIIa en pacientes con ERC de fase 4⁴⁵¹. Es preciso reducir la dosis de rivaroxabán de 20 a 15 mg/día en los pacientes con TFG < 50 ml/min/1,73 m², mientras que su uso no está recomendado para pacientes con ERC de fase 5⁴⁵². Con respecto al apixabán, los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15-29 ml/min/1,73 m²) o con dos o más de los siguientes criterios: creatinina sérica ≥ 133 mmol/l (1,5 mg/dl), edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, deben recibir dosis de apixabán reducidas (2,5 mg dos veces al día). A los pacientes con ERC de fase 5 o en diálisis no se les debe administrar apixabán.

5.8.4. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es una de las complicaciones más frecuentes y mortales de los SCASEST, especialmente en pacientes ancianos, aunque su incidencia puede estar disminuyendo^{84,467}. Tanto la disminución de la FEVI como la insuficiencia cardiaca clínica son predictores independientes de la mortalidad y otras complicaciones cardíacas mayores graves en los SCASEST. Dado que la EAC es la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca con FEVI disminuida y que las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca están aumentando, se espera también un aumento del número de pacientes con disfunción del VI/insuficiencia cardiaca preexistente que se presentan con SCASEST⁴⁶⁸. En el contexto de los SCASEST, la insuficiencia cardiaca en la presentación o durante la hospitalización se asocian a peor pronóstico⁸⁴. El diagnóstico de SCASEST puede ser difícil en pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que una descompensación cardiaca aguda puede causar dolor torácico y elevación de troponina cardiaca incluso en ausencia de EAC obstructiva. Además, el ECG en los pacientes con insuficiencia cardiaca puede no ser interpretable (bloqueo completo de rama o ritmo de marcapasos), por lo que en algunas ocasiones es necesaria la coronariografía para establecer el diagnóstico de SCASEST. La estrategia de revascularización debe estar basada en la anatomía coronaria, la función del VI, las comorbilidades y la estimación del riesgo quirúrgico, según el consenso del equipo cardiológico y las recomendaciones de las guías actuales³⁸⁰. Se debe realizar una ecocardiografía antes del cateterismo cardiaco para obtener información sobre la FEVI, alteraciones de la movilidad de la pared, valvulopatía asociada y llenado ventricular. En pacientes con FEVI disminuida, cualquier tipo de revascularización tiene más riesgo; este riesgo también aumenta por la frecuente asociación con disfunción renal. Sin embargo, no se debe excluir a estos pacientes de una evaluación invasiva. En ausencia de isquemia o inestabilidad hemodinámica que requieran angiografía urgente, el mejor momento para realizar la evaluación invasiva se debe valorar caso a caso.

Con respecto al tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca aguda, se remite al lector a la guía específica⁴⁶⁹. El estudio IABP-Shock II, realizado en pacientes con IM agudo y *shock* cardiogénico, revascularizados o programados para revascularización pero sin complicaciones mecánicas o de más de 12 h de duración, mostró que el uso de balón de contrapulsación intraaórtico no redujo la mortalidad a los 30 días o a los 12 meses, comparado con el tratamiento estándar. Sin embargo, se puede considerar el uso de balón de contrapulsación

intraaórtico en pacientes con complicaciones mecánicas del infarto de miocardio⁴⁷⁰. En pacientes seleccionados sin contraindicación es para trasplante cardíaco, se puede considerar el uso de un dispositivo percutáneo de asistencia ventricular izquierda como tratamiento puente al trasplante. En pacientes que no son candidatos a trasplante cardíaco, se puede emplear este dispositivo de apoyo como tratamiento puente hasta la recuperación del paciente o como apoyo a largo plazo (tratamiento de destino o permanente)⁴⁷¹⁻⁴⁷³. En la guía de la ESC y de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica sobre revascularización miocárdica (2014), se puede encontrar más información sobre dispositivos de apoyo ventricular³⁸⁰.

Los pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca reciben con menos frecuencia los tratamientos basados en la evidencia, incluidos bloqueadores beta e IECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), coronariografía y revascularización^{84,467}. Las recomendaciones derivadas de los estudios tras IM se pueden extrapolar a los pacientes con SCASEST e insuficiencia cardíaca y se encuentran en las guías respectivas⁴⁶⁹. Se comparó el inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina LCZ696, que consiste en un inhibidor de la neprilisina (sacubitril) y un ARA-II (valsartán), con un IECA (enalapril) en el estudio PARADIGM-HF, que incluyó a 8.442 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional de la *New York Heart Association* II-IV y FEVI $\leq 40\%$ ⁴⁷⁴. Del total de pacientes, el 60% tenía miocardiopatía isquémica y el 43%, IM previo. El criterio primario compuesto de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo significativamente en un 20% en el grupo de LCZ696 (el 21,8 frente al 26,5%; HR = 0,80; IC95%, 0,73-0,87; $p < 0,001$)⁴⁷⁴. Los prometedores resultados de este estudio deben confirmarse en el contexto posterior al SCASEST para poder recomendar el tratamiento con LCZ696, en lugar de un IECA o un ARA-II, en pacientes que han sufrido un SCASEST y presentan insuficiencia cardíaca grave y FEVI $\leq 40\%$.

5.8.5. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular en su forma permanente o paroxística es frecuente en los pacientes con SCASEST y la isquemia rara vez es la causa, mientras que el aumento de las presiones de llenado ventricular y la sobrecarga auricular suelen ser los desencadenantes más comunes en este contexto. La aparición de este tipo de arritmia ocurre en el 2-21% de los pacientes con SCASEST. Para más información, véase las guías actuales sobre insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular^{469,493}. La fibrilación auricular aumenta el riesgo de empeoramiento de la isquemia, aparición de insuficiencia cardíaca y complicaciones tromboembólicas.

Los SCA complicados con fibrilación auricular se asocian a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo^{493,494}. Dependiendo de la duración de la fibrilación auricular, la frecuencia cardíaca y el estado hemodinámico y funcional del paciente, se requieren distintas medidas terapéuticas, desde el control de la frecuencia cardíaca a la cardioversión eléctrica urgente. Un reto especialmente complejo para el diagnóstico es que los pacientes con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida pueden presentar concentraciones elevadas de troponina y dolor torácico⁴⁹⁵. En un estudio a gran escala sobre fibrilación auricular, el 9,2% de los pacientes tenían concentraciones de troponina I de alta sensibilidad altas (> percentil 99), y este porcentaje podría ser más alto durante los episodios agudos de fibrilación auricular^{495,496}. La dinámica de la troponina cardíaca en pacientes con fibrilación auricular y ritmo ventricular rápido puede semejar la del IM de tipo 1. Mientras que cifras de troponina muy altas se relacionan con una probabilidad alta de IM de tipo 1 y, por lo tanto, la coronariografía estaría justificada, en la gran mayoría de los casos de fibrilación auricular y elevación de troponina se debe considerar primero la detección de isquemia. El manejo de la anticoagulación y el tratamiento antiagregante se detallan en la sección 5.4 del texto principal.

5.8.6. Anemia

La anemia es frecuente en los pacientes hospitalizados por SCA, y su prevalencia oscila entre el 6,4 y el 45%⁴⁹⁹. La anemia persistente o que empeora en pacientes con SCA tiene fuerte relación con el aumento de mortalidad, IM recurrente y hemorragias mayores⁵⁰⁰. No obstante, se desconoce si la anemia en sí misma es el determinante de resultados más adversos o si es un marcador de comorbilidades, como insuficiencia renal, mala nutrición, sangrado intestinal inducido por fármacos o enfermedad maligna. En el contexto de los SCA, es crítico identificar la causa de la anemia, sobre todo si se debe a una hemorragia oculta, debido a la necesidad de tratamiento antitrombótico. Se debe valorar con especial cuidado la indicación de coronariografía, la vía de acceso (preferiblemente radial) y la necesidad de revascularización, para evitar posteriores pérdidas de sangre^{501,502}. En la elección del tratamiento antitrombótico se debe sopesar el riesgo isquémico y hemorrágico favoreciendo el uso de fármacos con vida media corta o reversibles. En caso de anemia por una causa desconocida o no tratable, se debe restringir el uso de SLF debido a la necesidad de TAPD prolongado. La transfusión sanguínea se trata en la sección 5.5.8.

5.8.7. Trombocitopenia

La trombocitopenia es un predictor independiente de resultados adversos, como muerte, hemorragias mayores y estados protrombóticos potencialmente mortales⁵⁰³⁻⁵⁰⁶. La trombocitopenia significativa se define como un recuento plaquetario $< 100.000/\mu\text{l}$ o una caída relativa $> 50\%$ del recuento basal. Entre las causas de trombocitopenia están la hemodilución y los artefactos *in vitro* de un aumento del consumo, secuestro o destrucción de plaquetas o una disminución de la producción de plaquetas⁵⁰⁷. No se debe extraer las muestras de sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ya que este puede llevar a agregación plaquetaria y pseudotrombocitopenia^{507,508}.

5.8.7.1. Trombocitopenia relacionada con los inhibidores de la GPIIb/IIIa

En un análisis conjunto de pacientes sometidos a ICP, se observó trombocitopenia leve (definida como un recuento plaquetario de $50.000-100.000/\mu\text{l}$) en el 4,2% de los pacientes tratados con abciximab frente al 2,0% de los pacientes del grupo de placebo (OR = 2,13; IC95%, 1,52-3,04; $p < 0,001$), mientras que la trombocitopenia grave (definida como un recuento plaquetario de $20.000-50.000/\mu\text{l}$) se produjo en el 1,0% del grupo de abciximab y el 0,4% del grupo de placebo (OR = 2,48; IC95%, 1,18-5,85; $p < 0,01$)⁵⁰⁹. En un metanálisis de 23 ECDA, se observó un incremento proporcional del 51% en la incidencia de trombocitopenia de cualquier grado asociado al tratamiento con tirofiban frente a placebo (OR = 1,51; IC95%, 1,06-2,16; $p = 0,02$)⁵¹⁰. En un ECDA a gran escala, en el grupo tratado con eptifibatida no se encontró una incidencia de trombocitopenia ($< 100.000/\mu\text{l}$) mayor que con placebo (el 4,9 frente al 4,9%; $p = 0,98$)⁵⁰³, pero algunas series de casos indican que hay relación entre ambos^{511,512}. En una comparación directa entre abciximab y tirofiban, se observó trombocitopenia en el 2,4 y el 0,5% de los pacientes ($p < 0,001$)⁵⁰⁴; en un posterior metanálisis de nueve ECDA, la incidencia de trombocitopenia fue del 0,3% con tirofiban y el 2,4% con abciximab (OR = 0,28; IC95%, 0,08-0,94; $p = 0,04$)⁵¹⁰. En pacientes tratados con inhibidores de la GPIIb/IIIa se debe realizar un recuento plaquetario a las 8-12 h de la primera administración del fármaco o en caso de complicaciones hemorrágicas, y repetir el recuento a las 24 h; si se administra abciximab, es conveniente realizar un recuento plaquetario adicional en las primeras 4 h después de la administración. La infusión de inhibidores de la GPIIb/IIIa se debe interrumpir en caso de una caída del recuento plaquetario a $< 100.000/\mu\text{l}$ o $> 50\%$ del recuento basal. La transfusión de plaquetas está recomendada si hay hemorragia activa asociada a trombocitopenia profunda, pero puede ser ineficaz si siguen en circu-

lación inhibidores reversibles (eptifibatida o tirofiban; $t_{1/2}$ ~2 h para ambos fármacos)⁵⁰⁷. Se puede considerar la transfusión profiláctica de plaquetas en caso de recuentos plaquetarios < 5.000-10.000/ μ l⁵¹³. Para pacientes con hemorragia mayor activa, se puede considerar la suplementación de fibrinógeno con plasma fresco congelado o crioprecipitado. Las medidas de apoyo en caso de trombocitopenia profunda incluyen la administración intravenosa de inmunoglobulina y corticoides⁵¹¹. Los pacientes que contraen trombocitopenia tras la administración de un inhibidor de la GPIIb/IIIa deben ser informados para que eviten nuevas exposiciones al fármaco.

5.8.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina

A diferencia de la trombocitopenia leve no inmunitaria (recuento plaquetario > 100.000/ μ l), que se presenta a las 48-72 h de la administración del tratamiento en el 10-20% de los pacientes tratados con HNF y generalmente se resuelve sin complicaciones a pesar del uso continuo de HNF, la trombocitopenia inducida por heparina es un trastorno protrombótico potencialmente mortal que se produce en aproximadamente el 0,5-3% de los pacientes tratados con este fármaco⁵⁰⁵. Se debe sospechar de trombocitopenia inducida por heparina ante una caída del recuento plaquetario a < 100.000/ μ l (aunque normalmente no a < 10.000-20.000/ μ l)^{508,512,514}. La trombocitopenia inducida por heparina típicamente aparece a los 5-10 días de la primera exposición a HNF o antes (en unas horas) tras una nueva exposición al fármaco los primeros 100 días tras el diagnóstico⁵¹⁵. En ausencia de anticuerpos dependientes de heparina, las reexposiciones que ocurran después no causan necesariamente la reaparición del síndrome⁵¹⁵. El mecanismo subyacente implica la formación de anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que produce una activación plaquetaria intensa, la liberación de micropartículas procoagulantes y un aumento del riesgo de trombosis venosa y arterial potencialmente mortal (aproximadamente en el 50% de los pacientes sin tratar)⁵¹⁴. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, se debe interrumpir inmediatamente la administración de HNF, HBPM u otros productos de heparina (incluidos enjuagues, catéteres impregnados, etc.) e introducir un tratamiento antitrombótico alternativo con anticoagulación no heparínica. El argatroban, un inhibidor intravenoso directo de la trombina, está aprobado para esta indicación. El danaparoid intravenoso está aprobado en Europa, Canadá, Japón y Australia. El fondaparinux y la bivalirudina podrían ser útiles, pero no están aprobados para la trombocitopenia inducida por heparina. La transfusión de plaquetas puede agravar el proceso, dada la activación plaquetaria subyacente.

5.8.8. Pacientes que requieren tratamiento analgésico o antiinflamatorio crónico

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (celecoxib y etoricoxib en Europa), se emplean con frecuencia para el tratamiento sintomático de los trastornos osteoarticulares como la osteoartritis. Todos los AINE son inhibidores de la COX-2, con un grado de inhibición de la COX-1 variable que depende de la selectividad individual de la isoenzima COX⁵¹⁶. Además de la toxicidad gastrointestinal (debida en gran medida a la inhibición de la COX-1), los AINE también producen efectos CV adversos dependientes de la COX-2⁵¹⁷. Entre ellos se incluyen: a) aumento de la presión arterial e interferencia con el efecto reductor de la presión de los fármacos antihipertensivos; b) aumento del riesgo de MACE, derivado fundamentalmente de la duplicación del riesgo de IM, y c) aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁵¹⁸. Mientras que todos los AINE comparten los efectos a y c, el aumento del riesgo de eventos coronarios se ha asociado claramente con el uso de diclofenaco e ibuprofeno, pero no con naproxeno a dosis altas⁵¹⁸. El aumento de este riesgo es proporcional al riesgo basal del paciente y parece que tiene relación con la dosis diaria del inhibidor

de la COX-2. La evidencia de este aumento de riesgo aparece pronto, como indican los estudios sobre el tratamiento a corto plazo con inhibidores de la COX-2 para pacientes sometidos a CABG, y no se atenúa con el uso concomitante de AAS⁵¹⁷. Con base en estos hallazgos, la Agencia Europea del Medicamento ha declarado contraindicado el uso de diclofenaco e ibuprofeno a dosis altas en pacientes con riesgo CV alto. Otros AINE, como el naproxeno, deben usarse con precaución en pacientes de riesgo alto, ya que pueden compartir los mismos mecanismos asociados a efectos adversos. Además, tanto el ibuprofeno como el naproxeno pueden interferir con el efecto antiagregante del AAS a dosis bajas⁵¹⁷.

5.8.9. Cirugía no cardíaca

La evaluación y el manejo CV óptimo de los pacientes que van a someterse a cirugía no cardíaca se tratan en una guía reciente y la interrupción del tratamiento antiagregante de pacientes con *stents* coronarios se trata en la sección 5.2.6 del texto principal de esta guía¹⁷⁹. El SCASEST perioperatorio puede ocurrir en un 5-11% de los pacientes^{519,520}. El IM de tipo 1 (relacionado con una causa coronaria, como rotura de placa u oclusión trombótica) causa la elevación posoperatoria de troponina en una minoría de los casos, mientras que la causa principal de mionecrosis perioperatoria es el IM de tipo 2 (secundario a un desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno)⁵¹⁹. Debido a que la mayoría de los pacientes con IM perioperatorio no sufren síntomas isquémicos y que los episodios sintomáticos y asintomáticos tienen un pronóstico igualmente adverso, se debe considerar la monitorización sistemática de la troponina cardíaca después de la cirugía en pacientes con riesgo^{519,520}. La mortalidad intrahospitalaria asociada al IM perioperatorio oscila entre el 12 y el 25%⁵¹⁹. En el estudio POISE, la mortalidad a los 30 días fue del 11,6% de los pacientes con IM perioperatorio, comparado con el 2,2% de los pacientes sin infarto de miocardio⁵¹⁹. Si no existen contraindicaciones relacionadas con la enfermedad que requiere la cirugía o con el procedimiento quirúrgico en sí mismo, los pacientes con SCASEST sometidos a cirugía no cardíaca deben recibir el manejo estándar, además del tratamiento específico de la etiología (p. ej., corrección de la anemia, hipovolemia, infección). Dado que puede haber limitaciones para el tratamiento antiagregante y anticoagulante impuestas por la cirugía o por la enfermedad subyacente, el tratamiento antitrombótico debe ser individualizado de acuerdo con el equipo quirúrgico y teniendo en cuenta la estimación del riesgo-beneficio. Para los pacientes con IMSEST y riesgo hemorrágico del tratamiento antitrombótico superior a los beneficios, el tratamiento farmacológico consiste en bloqueadores beta y nitratos. Para pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente isquémico, está indicada la coronariografía inmediata. La coronariografía puede ser útil incluso en pacientes con una contraindicación (temporal) al tratamiento antiagregante o anticoagulante para estimar el riesgo isquémico y evaluar cuál es el mejor momento para realizar la revascularización y también la modalidad de revascularización.

11. AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Veronica Dean, Nathalie Cameron, Catherine Despres y a todo el equipo de la ESC dedicado a las GPC por su inestimable apoyo durante el desarrollo del proyecto.

12. APÉNDICE

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (CPG)

José Luis Zamorano (coordinador) (España), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Lina Badimon (España), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno

(España), Scipione Carerj (Italia), Veronica Dean (Francia), Çetin Erol (Turquía), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Marco Roffi (Suiza), Adam Torbicki (Polonia), Antonio Vaz Carneiro (Portugal) y Stephan Windecker (Suiza).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST

Alemania: Sociedad Alemana de Cardiología, Franz-Josef Neumann; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Sociedad Macedonia de Cardiología, Sasko Kedev; **Armenia:** Asociación Armenia de Cardiólogos, Aram Chilingaryan; **Austria:** Sociedad Austriaca de Cardiología, Franz Weidinger; **Azerbaiyán:** Sociedad Azerbaiyana de Cardiología, Ruslan Najafov; **Bélgica:** Sociedad Belga de Cardiología, Peter R. Sinnaeve; **Bosnia-Herzegovina:** Asociación de Cardiólogos de Bosnia-Herzegovina, Ibrahim Terzić; **Bulgaria:** Sociedad Búlgara de Cardiología, Arman Postadzhiyan; **Croacia:** Sociedad Croata de Cardiología, Davor Miličić; **Chipre:** Sociedad Chippriota de Cardiología, Christos Eftychiou; **Dinamarca:** Sociedad Danesa de Cardiología, Lia Bang; **Egipto:** Sociedad Egipcia de Cardiología, Adel El Etriby; **Eslovaquia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Martin Studenčan; **España:** Sociedad Española de Cardiología, José A. Barrabés; **Estonia:** Sociedad Estonia de Cardiología, Toomas Marandi; **Finlandia:** Sociedad Finlandesa de Cardiología, Mikko Pietilä; **Francia:** Sociedad Francesa de Cardiología, René Koning; **Georgia:** Sociedad Georgiana de Cardiología, Alexander Aladashvili; **Grecia:** Sociedad Cardiológica Helena, Kostantinos Tsioufis; **Hungría:** Sociedad Húngara de Cardiología, Dávid Becker; **Islandia:** Sociedad Islandesa de Cardiología, Thorarinn Guðnason; **Israel:** Sociedad del Corazón del Israel, Shlomi Matetzky; **Italia:** Federación Italiana de

Cardiología, Leonardo Bolognese; **Kazajstán:** Asociación de Cardiólogos de Kazajstán, Aisulu Mussagaliyeva; **Kirguistán:** Sociedad de Cardiología de Kirguistán, Medet Beishenkulov; **Letonia:** Sociedad Letona de Cardiología, Gustavs Latkovskis; **Lituania:** Sociedad Litvana de Cardiología, Pranas Serpytis; **Luxemburgo:** Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Bruno Pereira; **Malta:** Sociedad Maltesa de Cardiología, Caroline Jane Magri; **Moldavia:** Sociedad Moldava de Cardiología, Aurel Grosu; **Marruecos:** Sociedad Marroquí de Cardiología, Saadia Abir-Khalil; **Noruega:** Sociedad Noruega de Cardiología, Alf Inge Larsen; **Países Bajos:** Sociedad Holandesa de Cardiología, Ron J.G. Peters; **Polonia:** Sociedad Polaca de Cardiología, Andrzej Budaj; **Portugal:** Sociedad Portuguesa de Cardiología, Jorge M. Vieira Mimoso; **Reino Unido:** Sociedad Cardiovascular Británica, Neil Swanson; **República Checa:** Sociedad Checa de Cardiología, Petr Widimsky; **Rumanía:** Sociedad Rumana de Cardiología, Carmen Ginhina; **Rusia:** Sociedad Rusa de Cardiología, Oleg Averkov; **Serbia:** Sociedad de Cardiología de Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Suecia:** Sociedad Sueca de Cardiología, Claes Held; **Suiza:** Sociedad Suiza de Cardiología, Hans Rickli; **Túnez:** Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Mohamed Sami Mourali; **Turquía:** Sociedad Turca de Cardiología, Enver Atalar; **Ucrania:** Asociación Ucraniana de Cardiología, Alexander Parkhomenko.

**Filiaciones de los coordinadores de sección:

Jean-Philippe Collet, ACTION study Group, Institut de Cardiologie, INSERM-UMRS 1166, Pitié-Salpêtrière Hospital (AP-HP), Sorbonne Universités UPMC (Paris 6), F-75013 París, Francia, Tel: +33 1 42 16 30 13, Fax: +33 1 42 16 29 31. *Correo electrónico:* jean-philippe.collet@psl.aphp.fr

Christian Mueller, Department of Cardiology, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basilea, Suiza, Tel: +41 61 265 25 25, Fax: +41 61 265 53 53. *Correo electrónico:* christian.mueller@usb.ch

Marco Valgimigli: Thoraxcenter, Erasmus MC, s Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, Países Bajos, Tel: +31 10 7033938, Fax: +31 10 7035258. *Correo electrónico:* m.valgimigli@erasmusmc.nl

El texto CME de la Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–67.
3. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with

acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial investigators. *Circulation*. 2000;102:1101–6.

4. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–25.
5. Larsen AI, Galbraith PD, GhaliWA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005;95:261–3.
6. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252–7.
7. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013;127:2452–7.
8. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:552–6.
9. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C.

- Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*. 2013;165:371–8, e373.
10. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med*. 2012;125:1205–13, e1201.
 11. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286:2405–12.
 12. 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.
 13. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014;129:293–303.
 14. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004–13.
 15. Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60–74.
 16. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–94.
 17. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124:40–7.
 18. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafraici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707–13.
 19. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285–93.
 20. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. 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.
 21. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522–3.
 22. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90:248–53.
 23. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011;32:3107–14.
 24. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Wicki K, Zellweger C, Hoeller R, Moehring B, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Meller B, Stallone F, Henseler S, Bassetti S, Geigy N, Osswald S, Mueller C. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174:241–9.
 25. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96:1803–8.
 26. Grani C, Senn O, Bischof M, Cippa PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battagay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open*. 2015;5:e007442.
 27. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000586.
 28. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes 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.
 29. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:465–70.
 30. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858–67.
 31. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tired L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868–77.
 32. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, Mockel M, Bickel C, Peetz D, Lackner K, Baldus S, Munzel T, Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306:2684–93.
 33. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56:642–50.
 34. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, Schaub N, Stelzig C, Freese M, Heinzelmann A, Meune C, Balmelli C, Freidank H, Winkler K, Denhaerynck K, Hochholzer W, Osswald S, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012;126:31–40.
 35. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55:1303–6.
 36. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, Moehring B, Wildi K, Mosimann T, Mueller M, Meller B, Hochgruber T, Ziller R, Sou SM, Murray K, Sakarikos K, Ernst S, Gea J, Campodarve I, Vilaplana C, Haaf P, Steuer S, Minners J, Osswald S, Mueller C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*. 2013;168:3896–901.
 37. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32:404–11.
 38. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, Collinson P, Gray A, Hall AS. The Randomised Assessment of Treatment Using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*. 2011;97:190–6.
 39. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour ruleout and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*. 2012;172:1211–8.
 40. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136–45.
 41. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*. 2012;125:491–8, e491.
 42. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–69, 3069a–3069k.
 43. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–926.
 44. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60–8.
 45. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tired L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2096–106.
 46. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, Giavarina D, Lotze U, Eggers KM, Dupuy AM, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Maisel A, Mueller C, Labarere J. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:18–27.
 47. Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torgerson R, Chen F, Epstein SE, Miro O, Llorens P, Giannitsis E, Lotze U, Lefebvre S, Sebbane M, Cristol JP, Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Eggers KM, Charpentier S, Twerenbold R, Mueller C, Biondi-Zoccai G, Waksman R. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;113:1581–91.
 48. Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von Recum J, Tajic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*. 2015;36:369–76.
 49. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, DeFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkageng AT Jr, Anand I, Wu AH, Papassotiropoulos J, Hartmann O, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:150–60.
 50. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA,

- Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeier S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013;166:30-7.
51. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, Wibberley C, Nuttall M, Mackway-Jones K. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1332-9.
 52. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2569-78.
 53. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h15.
 54. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, Gimenez MR, Bergsma N, Haaf P, Druey S, Puelacher C, Moehring B, Freese M, Stelzig C, Krivoshei L, Hillinger P, Jager C, Herrmann T, Kreutzinger P, Radosavac M, Weidmann ZM, Pershyna K, Honegger U, Wagener M, Vuillomenet T, Campodarve I, Bingisser R, Miro O, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*. 2015;187:E243-52.
 55. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, Schindler C, Puelacher C, Wildi K, Reichlin T, Haaf P, Merk S, Honegger U, Wagener M, Druey S, Schumacher C, Krivoshei L, Hillinger P, Herrmann T, Campodarve I, Rentsch K, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med*. 2015;128:861-70.e4.
 56. Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*. 2011;377:1077-84.
 57. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade JH, Flaws D, Hammitt CJ, Beam DM, Ardagh MW, Troughton R, Brown AF, George P, Florkowski CM, Kline JA, Peacock WF, Maisel AS, Lim SH, Lamanna A, Richards AM. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2091-8.
 58. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, Aldous S, Meller B, Tate JR, Reichlin T, Hammitt CJ, Zellweger C, Ungerer JP, Rubini Gimenez M, Troughton R, Murray K, Brown AF, Mueller M, George P, Mosimann T, Flaws DF, Reiter M, Lamanna A, Haaf P, Pemberton CJ, Richards AM, Chu K, Reid CM, Peacock WF, Jaffe AS, Florkowski C, Deely JM, Than M. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1242-9.
 59. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041-50.
 60. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, Lepper W, Foster WA, Wei K. Myocardial contrast echocardiography versus thrombolysis in myocardial infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:920-7.
 61. Grenne B, Eek C, Sjöli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96:1550-6.
 62. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:3-5.
 63. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel M, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
 64. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:202-9.
 65. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:278-89.
 66. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol*. 2011;107:161-7.
 67. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, Molinaro S, Lorenzoni V, Sartorio D, Senior R. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but nondiagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1333-41.
 68. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletas AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1427-32.
 69. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletas AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:531-7.
 70. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, Abbasa S, Bamberg F, Ferencik M, Schmidt EJ, Brown DF, Hoffmann U, Brady TJ. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*. 2008;118:837-44.
 71. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009;119:1671-81.
 72. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2693-700.
 73. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, Chan ES, Ang ES, Yo SL, Jacob E, Goh A, Tan SB, Chua T. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:1002-12.
 74. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:233-43.
 75. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, Douglas PS. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:364-76.
 76. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:863-71.
 77. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, Hoffmann U, Lesser JR, Mikati IA, O'Neil BJ, Shaw LJ, Shen MY, Valeti US, Raff GL. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1414-22.
 78. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
 79. Litt H, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, Leaming JM, Gavin LJ, Pacella CB, Hollander JE. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-403.
 80. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:880-92.
 81. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:861-71.
 82. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
 83. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
 84. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. 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.
 85. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. 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.
 86. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*. 2004;117:145-50.

87. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. 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.
88. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Lopez-Sendon J, Langer A, van de Werf F, Steg PG, Yan AT. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013;166:290-7.
89. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:2303-11.
90. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2014;35:365-75.
91. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro R, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2001-6.
92. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
93. de Araujo Gonçalves 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.
94. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425.
95. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van deWerf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. 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.
96. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J*. 2013;165:441-50.
97. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1403-15.
98. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, Kleiman NS, Armstrong PW. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. *Am Heart J*. 2004;148:62-71.
99. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. 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.
100. Piccini JP, White JA, Mehta RH, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Tricoci P, Pollack CV Jr, Montalescot G, Van de Werf F, Gibson CM, Giugliano RP, Califf RM, Harrington RA, Newby LK. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2012;126:41-9.
101. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, Macfarlane PW, Sommargren C, Swiryn S, Van Hare GF. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology, and cardiovascular disease in the young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*. 2004;110:2721-46.
102. Dressler R, Dryer MM, Coletti C, Mahoney D, Doorey AJ. Altering overuse of cardiac telemetry in non-intensive care unit settings by hardwiring the use of American Heart Association guidelines. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1852-4.
103. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the grace registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:580-9.
104. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzensichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2556-66.
105. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854-64.
106. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873-82.
107. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:222-31.
108. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162:81-8.
109. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events: meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J*. 2001;22:1997-2006.
110. 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.
111. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. 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.
112. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1411-21.
113. 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.
114. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:251-6.
115. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131:2143-50.
116. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:678-81.
117. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010;122:88-95.
118. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:2088-93.
119. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915-21.
120. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDRW. *Am Heart J*. 2011;161:864-70.
121. Theroux P, Teymans 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.
122. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986;57:899-906.
123. 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.
124. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish Studies on Verapamil in Myocardial Infarction (DAVIT I and II). *Drugs*. 1991;42(Suppl 2):43-53.
125. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. 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.
126. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120:685-92.
127. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*. 1988;78:1-9.
128. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van deWerf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32:2922-32.

129. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. *Lancet*. 1990;336:827-30.
130. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1983;309:396-403.
131. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105-11.
132. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealey BJ, Tanzer PH. Aspirin, sulfipyrazole, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1369-75.
133. 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.
134. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930-42.
135. Savi P, Labouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM. P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;283:379-83.
136. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:174-83.
137. 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.
138. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
139. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*. 2011;306:1215-23.
140. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
141. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. 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.
142. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849-56.
143. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209-15.
144. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
145. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373:309-17.
146. Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:112-6.
147. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, Silvain J, Vignallou JB, Huerre Y, de la Briolle A, Allan JC, Beygui F, Barthelemy O, Montalescot G, Collet JP. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*. 2011;306:1765-74.
148. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
149. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:363-72.
150. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Montalescot G. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation*. 2009;119:2854-7.
151. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
152. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation*. 2009;120:2577-85.
153. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
154. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-93.
155. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, Storey RF, Wojdyla DM, Lewis BS, Maurer G, Wallentin L, James SK. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013;128:1055-65.
156. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:2945-53.
157. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2 T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2001;85:401-7.
158. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318-29.
159. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV Jr, Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330-41.
160. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tautz J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303-13.
161. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382:1981-92.
162. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
163. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1542-51.
164. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolillo P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.
165. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation*. 2014;130:1904-14.
166. Valgimigli M. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome is clinically justified. *Circulation*. 2014;130:1891-903.
167. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382:614-23.
168. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305:1097-105.
169. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2159-64.
170. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret

- P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaute E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367:2100-9.
171. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010;376:1312-9.
 172. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1925-34.
 173. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009;119:2553-60.
 174. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob MH, So DY. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012;379:1705-11.
 175. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1708-13, 1713a-1713b.
 176. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-7.
 177. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencblich B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714-22.
 178. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. 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.
 179. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Høft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431.
 180. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:73-92.
 181. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010;104:285-91.
 182. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby JJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Birkko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:265-74.
 183. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
 184. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.
 185. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
 186. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinler J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.
 187. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endovascular zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-8.
 188. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicoletta EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-22.
 189. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.
 190. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-26.
 191. Colombo A, Chieffo A, Frasier A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, Oteo Dominguez JF, Steffanon L, Tarantini G, Presbitero P, Menozzi A, Pucci E, Mauri J, Cesana BM, Giustino G, Sardella G. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086-97.
 192. Schulz-Schupke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hohenberg E, Wohrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-63.
 193. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellant P, Schneeberger M, Maillard L, Bressollette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuyx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Bosch J, Morice MC. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-86.
 194. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129:304-12.
 195. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaute E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-INTERRUPTION): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1577-85.
 196. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heesch C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
 197. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:678-85.
 198. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
 199. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
 200. Wang TY, White JA, Tricoci P, Giugliano RP, Zeymer U, Harrington RA, Montalescot G, James SK, Van de Werf F, Armstrong PW, Braunwald E, Califf RM, Newby LK. Upstream clopidogrel use and the efficacy and safety of early eptifibatide treatment in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (early ACS) trial. *Circulation*. 2011;123:722-30.
 201. Judge HM, Buckland RJ, Holgate CE, Storey RF. Glycoprotein IIb/IIIa and P2Y₁₂ receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40 l release and procoagulant responses. *Platelets*. 2005;16:398-407.
 202. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISARREACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.

203. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:468–76.
204. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1734–41.
205. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203–16.
206. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:20–33.
207. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinler J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–13.
208. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–17.
209. Moukharbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125:375–80.
210. 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.
211. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaire E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553.
212. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;14:91–101.
213. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2:245–9.
214. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001;103:658–63.
215. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:163–70.
216. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. 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.
217. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, Mahaffey KW, Cohen M, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2077–86.
218. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464–76.
219. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339–49.
220. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, Edfors R, Jacobson SH, Andell P, Wallentin L, Jernberg T. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:707–16.
221. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial. *Lancet*. 2007;369:907–19.
222. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA*. 2007;298:2497–506.
223. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehili J. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980–9.
224. Kastrati A, Neumann FJ, Mehili J, Byrne RA, Ilijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359:688–96.
225. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Galdes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
226. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
227. Oler A, Whoolley 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.
228. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. 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.
229. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labina M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. 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.
230. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89–96.
231. Brenner SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, Steinhilb SR, Wolski KE, Topol EJ. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of 4 recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:994–8.
232. Gilard M, Blanchard D, Helft K, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Bosch A. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCoagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol*. 2009;104:338–42.
233. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:818–25.
234. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (EACC) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155–79.
235. Beyer-Westendorf J, Gelbrich V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888–96.
236. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Vandendriessche T, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015;10. pii: 20140202-08. doi:10.4244/EIJY14M06_07. [Epub ahead of print]
237. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietila M, Ylitalo A, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Biancari F, Airaksinen KE. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110:30–5.

238. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-41.
239. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:522-34.
240. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schallig MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
241. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
242. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-91.
243. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith JT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DI, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113-21.
244. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310:1462-72.
245. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airoldi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C, ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-15.
246. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JC, van 't Hof AW, ten Berg JM. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an openlabel, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
247. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schu'pke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619-29.
248. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1185-93.
249. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981-9.
250. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaou JV, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669-76.
251. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuehler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-76.
252. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6625.
253. Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth*. 2012;109(Suppl 1):i39-i46.
254. Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*. 1983;61:1081-5.
255. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;7:82-90.
256. Hansson EC, Shams Hakim C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014;112:570-5.
257. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, Sartori S, Small DS, Jakubowski JA, Fuster V, Badimon JJ. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*. 2013;11:100-6.
258. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1159-66.
259. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarin discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:9-16.
260. Ageno W, Crowther M, Steidl L, Ullrich C, Mera V, Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Venco A. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2002;88:48-51.
261. Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:732-3.
262. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:293-300.
263. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagioni L, Schnurr T, McGinnis J, Gent M, Hirsh J, Ginsberg J. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356:1551-3.
264. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, Iorio A, Key NS, Lim W, Marietta M, Prisco D, Sarode R, Testa S, Tosetto A, Crowther M. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: treatment. *Am J Hematol*. 2009;84:584-8.
265. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e445-88S.
266. Liesenfeld KH, Staab A, Hartter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:453-62.
267. Eerenberg ES, KamphuisenPW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.
268. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-51.
269. Verheugt FW, Steinhilbl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:191-7.
270. Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ, Byrne RA, Hoppmann P, Cassese S, Ott I, Fusaro M, Ibrahim T, Tada T, Richardt G, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J*. 2013;166:534-40.
271. Vranckx P, Campo G, Anselmi M, Bolognese L, Colangelo S, Biondi-Zoccai G, Moreno R, Piva T, Favero L, Prati F, Nazzaro M, Diaz Fernandez JF, Ferrari R, Valgimigli M. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2012;8:71-8.
272. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-44.
273. Lopes RD, Subherwal S, Holmes DN, Thomas L, Wang TY, Rao SV, Magnus Ohman E, Roe MT, Peterson ED, Alexander KP. The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2044-53.
274. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, KrucoffMW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.
275. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehili J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schomig A, Kastrati A. Validation of the bleeding academic research consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125:1424-31.
276. Ndrepepa G, Guerra E, Schulz S, Fusaro M, Cassese S, Kastrati A. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:35-42.
277. Baber U, Kovacic J, Kini AS, Sharma SK, Dangas G, Mehran R. How serious a problem is bleeding in patients with acute coronary syndromes? *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:312-9.
278. Ndrepepa G, Berger PB, Mehili J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690-7.

279. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815–23.
280. Leibundgut G, Pache J, Schulz S, Berger PB, Ferenc M, Gick M, Mehilli J, Kastrati A, Neumann FJ. Collagen plug vascular closure devices and reduced risk of bleeding with bivalirudin versus heparin plus abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention for non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2013;26:623–9.
281. Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tolg R, Stoyanov KM, Gick M, Ibrahim T, Fiedler KA, Berger PB, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:354–61.
282. Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;303:2156–64.
283. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S, Ibrahim T, Linhardt M, Haas K, Hoppe K, Bottiger C, Groha P, Bradaric C, Schmidt R, Bott-Flugel L, Ott I, Goedel J, Byrne RA, Schneider S, Burgdorf C, Morath T, Kufner S, Joner M, Cassese S, Hoppmann P, Hengstenberg C, Pache J, Fusaro M, Massberg S, Mehilli J, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1981–7.
284. Shi J, Ji H, Ren F, Wang G, Xu M, Xue Y, Chen M, Qi J, Li L. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013;148:538–47.
285. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Morrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672–84.
286. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, Grover FL, Gammie JS, Ferguson TB, Peterson ED. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:583–90.
287. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:87–93; discussion 93–84.
288. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Joiner K, Clough ER. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1761–81.
289. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF 3rd. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1780–90.
290. Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:95–9.
291. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vijayanath P, Reddy S, Tao L, Olavegeascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or onpump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489–97.
292. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555–62.
293. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2014;311:836–43.
294. Nikolsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:624–32.
295. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignallou JB, Barthelemy O, O'Connor SA, Luyt CE, Brechot N, Mercadier A, Brugier D, Galier S, Collet JP, Chastre J, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1289–96.
296. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
297. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;159:746–57.
298. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:132–9.
299. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT randomized pilot study). *Am J Cardiol*. 2011;108:1108–11.
300. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;155:1047–53.
301. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354.
302. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:997–1008.
303. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165–75.
304. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial). *Eur Heart J*. 2012;33:2035–43.
305. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Patterns of presentation and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2009;113:198–206.
306. Kerensky RA, Wade ME, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1456–63.
307. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:609–16.
308. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:915–22.
309. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045–51.
310. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13–8.
311. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Tian J, Hu S, Soeda T, Lee H, McNulty I, Park SJ, Jang Y, Prasad A, Lee S, Zhang S, Porto I, Biasucci LM, Crea F, Jang IK. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014;167:59–67.
312. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940–9.
313. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, Chew DP, Karha J, Brenner SJ, Moliterno DJ, Ellis SG, Topol EJ, Bhatt DL. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:849–54.
314. Sgarbossa EB, Birnbaum Y, Parrillo JE. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: current concepts for the clinician. *Am Heart J*. 2001;141:507–17.
315. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuba N, Hata T. Electrocardiographic features in patients with acute myocardial infarction associated with left main coronary artery occlusion. *Heart*. 2004;90:1059–60.
316. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med*. 2008;359:2071–3.
317. Tahvanainen M, Nikus KC, Holmvang L, Clemmensen P, Sclarovsky S, Birnbaum Y, Kelbaek H, Huhtala H, Tilsted HH, Eskola MJ. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2011;44:495–501.
318. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Hirata K, Mizukoshi M, Yoshikawa J, Bouma BE, Akasaka T. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1608–13.
319. Kato M, Dote K, Sasaki S, Kagawa E, Nakano Y, Watanabe Y, Higashi A, Itakura K, Ochiuni Y, Takiguchi Y. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2013;165:506–11.
320. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J*. 2013;34:1335–44.
321. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med*. 2005;352:2235–7.
322. 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.
323. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.
324. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in

- patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435-45.
325. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, McCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014;10:31-7.
 326. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32:32-40.
 327. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:261-70.
 328. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95:807-12.
 329. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Randé JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947-54.
 330. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1416-24.
 331. Amsterdard EA, Kirk JD, Blumke DA, Dieckers D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1756-76.
 332. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, Hochman JS, Gibson CM, Theroux P, Harrington RA, Van de Werf F, White HD, Califf RM, Newby LK. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J*. 2014;35:37-45.
 333. Solomon MD, Go AS, Shilane D, Boothroyd DB, Leong TK, Kazi DS, Chang TI, Hlatky MA. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2249-57.
 334. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteș M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309.
 335. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Morrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527.
 336. Williams B, Menon M, Satran D, Hayward D, Hodges JS, Burke MN, Johnson RK, Poulouse AK, Traverse JH, Henry TD. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2010;75:886-91.
 337. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, Garberich RF, Bart BA, Olson RE, Boisjolie CR, Harvey KL, Arndt TL, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*. 2013;34:2683-8.
 338. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: state-of-the-art review. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:122-34.
 339. Bellandi B, Salvadori C, Parodi G, Ebert AG, Petix N, Del Pace S, Boni A, Pestelli F, Fineschi M, Gioni A, Cresti A, Giuliani G, Venditti F, Querceto L, Gensini GF, Bolognese L, Bovenzi F. [Epidemiology of Tako-Tsubo cardiomyopathy: the Tuscany registry for Tako-Tsubo cardiomyopathy]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012;13:59-66.
 340. Sy F, Basraon J, Zheng H, Singh M, Richina J, Ambrose JA. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;112:479-82.
 341. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Wiedera C, Franke J, Fijalkowski M, Nowak R, Fijalkowska M, Volkman I, Katus HA, Wollert KC, Bauersachs J, Erne P, Luscher TF, Thum T, Templin C. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:999-1006.
 342. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*. 2010;35:240-3.
 343. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute coRONary syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:523-7.
 344. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*. 1998;351:1165-9.
 345. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777-87.
 346. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482-90.
 347. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalzone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:20-8.
 348. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Gotberg M, Hardhammar P, Ioanes D, Kallryd A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskar V, Todt T, Zellerroth E, Ostlund O, James SK. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1111-20.
 349. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-20.
 350. Rao SV, Hess CN, Barham B, Aberle LH, Anstrom KJ, Patel TB, Jorgensen JP, Mazzaferri EL Jr., Jolly SS, Jacobs A, Newby LK, Gibson CM, Kong DF, Mehran R, Waksman R, Gilchrist IC, McCourt BJ, Messenger JC, Peterson ED, Harrington RA, Krucoff MW. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:857-67.
 351. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferre J, Huber K, Niemela K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and working groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*. 2013;8:1242-51.
 352. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
 353. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Randomized Intervention Trial of unstable Angina I. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:743-51.
 354. 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. *Lancet*. 2000;356:9-16.
 355. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, Holmes DR, Mack M, Morice MC, Stahle E, Colombo A, de Vries T, Morel MA, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128:141-51.
 356. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, Xu K, Parise H, Mehran R, Serruys PW, Stone GW. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYNERGY between PCI with TAXUS and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2165-74.
 357. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, Chen J, Spertus JA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Krumholz HM. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of Medicare patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:903-7.
 358. Meadows ES, Bae JP, Zagar A, Sugihara T, Ramaswamy K, McCracken R, Heiselman D. Rehospitalization following percutaneous coronary intervention for commercially insured patients with acute coronary syndrome: a retrospective analysis. *BMC Res Notes*. 2012;5:342.
 359. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*. 2011;108:617-24.
 360. Martensson S, Gyrð-Hansen D, Prescott E, Andersen PK, Zwisler AD, Osler M. Trends in time to invasive examination and treatment from 2001 to 2009 in patients admitted first time with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina in Denmark. *BMJ Open*. 2014;4:e004052.

361. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1577–83, e1571.
362. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:503–11, e501–3.
363. Deyell MW, Ghali WA, Ross DB, Zhang J, Hemmelgarn BR. Timing of nonemergent coronary artery bypass grafting and mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2010;159:490–6.
364. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:419–27.
365. Lim E, Ali Z, Ali A, Routledge T, Edmonds L, Altman DG, Large S. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery. *BMJ.* 2003;327:1309.
366. Vavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation.* 1991;83:1526–33.
367. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:2667–74.
368. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA, Teoh KH. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J.* 2008;29:1057–71.
369. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, Stacel T, Mazur W, Wojakowski W, Gocol R, Gaszewska-Zurek E, Zurek P, Pytel A, Wos S. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:204–9.
370. Biancarli F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:665–75, e664.
371. Nijjer SS, Watson G, Athanasios T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J.* 2011;32:2970–88.
372. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGETCABG) study. *Circulation Cardiovasc Interv.* 2012;5:261–9.
373. Rastan AJ, Eckenstein JL, Hentschel B, Funkat AK, Gummert JF, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation.* 2006;114:1477–85.
374. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1059–67.
375. Harling L, Moscarelli M, Kidher E, Fattouch K, Ashrafian H, Athanasios T. The effect of off-pump coronary artery bypass on mortality after acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169:339–48.
376. Stamou SC, Hill PC, Haile E, Prince S, Mack MJ, Corso PJ. Clinical outcomes of nonelective coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:28–33.
377. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1190–7.
378. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year followup of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381:629–38.
379. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Ramnathan J, Ramanathan K, Sousa JE, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375–84.
380. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte K, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014;35:2541–619.
381. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2389–97.
382. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A, Box JW, Simoons ML, Deckers J, Topol EJ, Holmes DR Jr. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:685–92.
383. Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A, Bates ER, Topol EJ. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation.* 1999;100:2067–73.
384. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* 1999;131:47–59.
385. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–96.
386. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatius S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013;382:1879–88.
387. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-L Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med.* 2010;363:2310–9.
388. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004587.
389. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119:3198–206.
390. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1165–71.
391. Yan AT, Yan RT, Tan M, Fung A, Cohen EA, Fitchett DH, Langer A, Goodman SG, Canadian Acute Coronary Syndromes 1 and 2 Registry Investigators. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1009–16.
392. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA, Johnston N, Huynh T, Grondin FR, Schenck-Gustafsson K, Yan AT. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2012;163:66–73.
393. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ, Investigators N. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA.* 2012;307:813–22.
394. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2002;287:210–5.
395. Alfredsson J, Lindback J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidencebased care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J.* 2011;32:3128–36.
396. Chew DP, Juergens C, French J, Parsonage W, Horsfall M, Brieger D, Quinn S. An examination of clinical intuition in risk assessment among acute coronary syndromes patients: observations from a prospective multi-center international observational registry. *Int J Cardiol.* 2014;171:209–16.
397. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, Ballantyne CM, de Lemos JA. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1441–8.
398. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, Fitzgerald G, Jackson EA, Eagle KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95:20–6.
399. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. 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.
400. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Sabatine MS, Rifai N, Giugliano RP, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Antman EM, Braunwald E. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation.* 2004;109:580–6.

401. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, VachW, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304:763–71.
402. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114:1380–7.
403. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–10.
404. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med*. 2009;169:1767–74.
405. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schuhlen H, Dirschinger J, Schomig A. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2003;24:1523–30.
406. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynsky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. 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.
407. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The myocardial ischaemia national audit project 2003–2010. *Eur Heart J*. 2012;33:630–9.
408. Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2873–8.
409. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–69.
410. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. 2006;27:789–95.
411. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. 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.
412. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32:1379–89.
413. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart*. 2010;96:1095–101.
414. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Rumsfeld JS, Gibler WB, Peterson ED, Cohen DJ. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥ 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1790–7.
415. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, Huang W, Brieger D. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2008;29:1275–82.
416. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*. 2012;2:e000540.
417. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. 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.
418. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, Steffenino G, Bonechi F, Mossuti E, Manari A, Tolaro S, Toso A, Daniotti A, Pisciotta F, Morici N, Cesana BM, Jori MC, De Servi S. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:906–16.
419. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Aijian RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv304 [Epub ahead of print].
420. Afialo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747–62.
421. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2397–404.
422. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, Giugliano RP, James SK, Tanguay JF, Pollack CV Jr, Harrington RA, Braunwald E, Newby LK. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2013;165:918–25, e912.
423. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J. Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96:363–5.
424. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140–4.
425. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93:72–7.
426. 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.
427. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–75.
428. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*. 2009;32:531–40.
429. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798–813.
430. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990–7.
431. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010;31:1557–64.
432. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26:1255–61.
433. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti P, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
434. Verges B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattan S, Cosson E, Ducrocq G, Elbaz M, Frederich A, Gourdry P, Henry P, Lairez O, Leguerrier AM, Monpere C, Moulin P, Verges-Patois B, Roussel R, Steg G, Valensi P. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*. 2012;38:113–27.
435. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:1006–13.
436. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDIA (Coronary Artery Revascularization in DIabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432–40.
437. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2748–57.
438. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626–36.
439. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006–16.
440. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschens C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman N, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767–71.
441. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106–11.
442. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25:190–8.

443. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, van Domburg RT, Serruys PW. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2007;28:26–32.
444. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S, Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V, Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:317–28.
445. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000354.
446. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtsen ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1587–92.
447. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*. 2010;268:40–9.
448. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120:851–8.
449. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–67.
450. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:291–305.
451. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125:2649–61.
452. Kubitz D, Becka M, MueckW, Halabi A, Maatouk H, Klause N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:703–12.
453. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. 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.
454. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147:304–10.
455. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038–46.
456. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328–34.
457. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:924–30.
458. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:456–62.
459. Asplund P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491–9.
460. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007;115:3189–96.
461. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1859–69.
462. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One*. 2010;5:e15070.
463. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:2042–9.
464. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, Hu ZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:459–67.
465. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121:357–65.
466. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol*. 2011;27:768–72.
467. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109:494–9.
468. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–59.
469. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
470. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638–45.
471. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117–26.
472. Kirklin JK. Long-term mechanical circulatory support: could it really have a public health impact? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:198–200.
473. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:584–603; discussion 597–588.
474. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
475. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–34.
476. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511–5.
477. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebelt H, Bushnaq H, Silber RE, Werdan K. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock—review of the current evidence. *Artif Organs*. 2012;36:505–11.
478. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. 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.
479. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–906.
480. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772–6.
481. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
482. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–90.
483. CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
484. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–8.
485. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–7.
486. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital

- admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–25.
487. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
 488. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. 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.
 489. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–83.
 490. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–37.
 491. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in HEart Failure Trial (SCD-HEFT). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1059–65.
 492. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, Zareba W, McNitt S, Klein HU, Guetta V. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1237–42.
 493. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
 494. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenk B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
 495. Lippi G, Picanza A, Formentini A, Bonfanti L, Cervellin G. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;173:579–80.
 496. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Mohan P, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;129:625–34.
 497. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492–501.
 498. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huthier ML, Richardson DW, and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781–8.
 499. Young JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109:506–10.
 500. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;31:50–8.
 501. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klink WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008;94:1019–25.
 502. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349–56.
 503. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, Tuttle R, Kleiman NS, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers J, Diaz R, Karsch KR, Gretler D, Kitt M, Simoons M, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation*. 1999;99:2892–900.
 504. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*. 2004;109:2203–6.
 505. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Steg PG, Granger CB, FitzGerald G, Agnelli G. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2009;103:175–80.
 506. Vora AN, Chenier M, Schulte PJ, Goodman S, Peterson ED, Pieper K, Jolicœur ME, Mahaffey KW, White H, Wang TY. Long-term outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168:189–96, e181.
 507. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135–43.
 508. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. *N Engl J Med*. 2007;356:891–3.
 509. 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.
 510. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31:35–49.
 511. Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatide-induced thrombocytopenia: with thrombosis and disseminated intravascular coagulation immediately after left main coronary artery percutaneous coronary angioplasty. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:86–91.
 512. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Tolt LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2013;27:137–45.
 513. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol*. 2010;47:235–42.
 514. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368:737–44.
 515. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344:1286–92.
 516. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:422–32.
 517. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. 2014;129:907–16.
 518. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–79.
 519. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:523–8.
 520. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearce RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwier M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307:2295–304.
 521. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750–8.
 522. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
 523. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–14.
 524. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, Arnold JM, Moye L, Pfeffer M. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:229–36.
 525. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gattlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
 526. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489–97.
 527. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
 528. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, GretenH, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
 529. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
 530. 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.

531. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59.
532. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; Reach Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340–9.
533. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bo'hm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2159–219.
534. Piepoli MF, Corra U, Abreu A, Cupples M, Davos C, Doherty P, Hofer S, Garcia-Porrero E, Rauch B, Vigorito C, Voller H, Schmid JP. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol*. 2015;180:114–9.
535. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659–72.
536. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
537. 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.
538. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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.
539. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–62.
540. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–13.
541. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682–92.
542. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:369–74.
543. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63–70.
544. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
545. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001800.
546. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:620–40.
547. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized fever trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500–8.
548. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849–57.
549. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923–34.
550. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van deWerf F, Gore JM, Steg PG, Granger CB, Dabbous OH, Kline-Rogers E, Eagle KA. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007;93:1552–5.
551. 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.



Alcaldía de Manizales

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN

SE-FPSM-0605

Manizales, Martes 17 de agosto de 2021

Señores

JUZGADO CUARTO ADMINISTRATIVO DE CIRCUITO DE MANIZALES

RAD. 170013333004-2018-00235-00

MEDIO DE CONTROL: NULIDAD y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO

Asunto: DECRETO DE PRUEBAS AI 666.

Teniendo en cuenta la orden impartida mediante Auto interlocutorio 666 donde se solicita se indique si la BONIFICACIÓN reconocida en la Resolución 171 del 12 de marzo de 2018, corresponde a bonificación por servicios o bonificación mensual, se procedió por parte de la Oficina de Prestaciones Sociales de la Secretaría de Educación Municipal a revisar la hoja de vida de la señora SULMA INES SUAREZ CORRALES y en especial la carpeta donde se encuentran contenidos los documentos presentados en la solicitud de AJUSTE A LA PENSIÓN DE INVALIDEZ y se evidencian dos certificados de salarios radicados bajo los consecutivo 8671 del 12 de octubre de 2016 y 8757 del 21 de octubre de 2016, no obstante, a pesar de que este último certificado se encuentra en la carpeta de la docente, no corresponde a la señora SULMA INES SUAREZ CORRALES sino a la docente BLANCA NIDIA ZULUAGA HERRERA.

Por lo anterior, se procedió a solicitar a la OFICINA DE RECURSOS HUMANOS se expida certificado de salarios con los factores devengados efectivamente por la docente SULMA INES SUAREZ CORRALES el último año antes a la configuración de la invalidez (7 de marzo 2014-fecha de retiro).

Del certificado de salarios con consecutivo 9583-2021 del 12 de agosto de 2021 se certifica que la señora SULMA INES SUAREZ CORRALES solo devengaba asignación básica, prima de servicios y prima de navidad.

Adjunto los certificados de salarios anteriormente citados.

Atentamente,

ANGIE CATHERINE IMBACUAN VEGA
Abogada Prestaciones Sociales Magisterio
Secretaria de Educación Municipal
Alcaldía de Manizales

ALCALDÍA DE MANIZALES

Calle 19 N° 21-44 Propiedad Horizontal CAM. Teléfono 887 97 00 ext.71500
Código postal 170001 – Atención al Cliente 018000968988.
www.manizales.gov.co

MANIZALES
+GRANDE

USO OFICIAL - ALCALDÍA DE MANIZALES

USO OFICIAL - ALCALDÍA DE MANIZALES

FONDO NACIONAL DE PRESTACIONES SOCIALES DEL MAGISTERIO
FORMATO UNICO PARA LA EXPEDICION DE CERTIFICADO DE SALARIOS
CONSECUTIVO NO. 9583-2021

I. DATOS DE LA SECRETARIA DE EDUCACION

NOMBRE SECRETARIA: SECRETARIA DE EDUCACION DE MANIZALES NIT ENTIDAD NOMINADORA 890801053-7
DEPARTAMENTO CALDAS

II. DATOS PERSONALES DEL DOCENTE

1 Primer Apellido SUAREZ Segundo Apellido CORRALES
Primer Nombre SULMA Segundo Nombre INES
2 Tipo de Documento: CC ☒ CE ☐ Número de Documento: 24329583
GRADO DE ESCALAFON 14
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO EDUCATIVO ACTUAL INSTITUCION EDUCATIVA MARISCAL SUCRE SEDE A

III. SITUACION LABORAL

1 REGIMEN DE CESANTIAS 2 REGIMEN DE PENSIONES
Anual ☒ Retroactivo ☐ Nacional ☒ Nacionalizado ☐ Vigencia 812/2003 ☐
3 CARGO: Docente ☒ Directivo Docente ☐ Cual? ☐
4 NIVEL: Preescolar ☐ Primaria ☒ Básica Secundaria ☐
5 ACTIVO: S ☐ N ☒
6 TIPO DE NOMBRAMIENTO: Periodo de Prueba ☐ Propiedad ☒ Provisionalidad ☐
Otro ☐ Cual? ☐

V. SALARIOS DEVENGADOS

FACTORES SALARIALES	DESDE:	01 - 01 - 2014
	HASTA:	07 - 03 - 2014
Asignacion Basica		2,381,197.00
Prima de Servicios		370,408.00
Prima de Navidad		402,011.00
TOTAL		3.153.616.00

VI. DATOS DE QUIEN CERTIFICA

Nombre Completo LUZ MARINA GIRALDO C.
Tipo de Documento CC ☒ CE ☐ Numero de Documento 24645724
Cargo SECRETARIA DE DESPACHO

12/08/2021

FECHA EXPEDICIÓN

FIRMA DEL FUNCIONARIO QUIEN CERTIFICA

RESOLUCION No.

0000171

12 MAR 2018

Por medio de la cual se **AJUSTA LA PENSION DE INVALIDEZ**

LA SECRETARIA DE EDUCACION DEL MUNICIPIO DE MANIZALES, en nombre y representación de la Nación – Fondo Nacional de Prestaciones Sociales del Magisterio, en ejercicio de las facultades que le confiere el artículo 56 de la Ley 962 de 2005 y Decreto 2831 de 2005

CONSIDERANDO

Que esta entidad mediante Resolución No. 0749 de 09-09-2014, reconoció **LA PENSION DE INVALIDEZ** al (a) señor (a) **SULMA INES SUAREZ CORRALES c.c. 24.329.583**, docente de vinculación **NACIONAL**, en cuantía de \$2.634.485 efectivamente a partir del 02-04-2013

Que la anterior resolución se notificó debidamente al señor **SULMA INES SUAREZ CORRALES c.c. 24.329.583** el 09-09-2014 quedando el acto administrativo en firme.

Que mediante radicación No. 2017-PENS-490171 de 03-10-2017, el docente solicitó se le revisará la liquidación de **LA PENSION DE INVALIDEZ** por **INCLUSION DE FACTORES SALARIALES** – reconocida mediante resolución No. 0749 de 09-09-2014

Que es norma aplicable la Ley 71-88, entre otras.

FACTOR SALARIAL VALOR

SUELDO MENSUAL	\$2.711.939
PRIMA DE NAVIDAD	\$ 228.688
PRIMA DE VACACIONES	\$ 109.770
BONIFICACION	\$ 27.119

SALARIO BASE DE LIQUIDACION PROMEDIO \$3.488.375

Que el nuevo valor de la Pensión de Invalidez revisada es de \$3.488.375

Que la Resolución No. 0749 de 09-09-2014 debe ser modificada en cuanto al valor a reconocer que es de **\$3.488.375** a partir de 28-02-2014

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Modificar en la parte resolutive artículo primero de la Resolución No. 0749 de 09-09-2014 por la cual se reconoció UNA PENSION DE INVALIDEZ al señor **SULMA INES SUAREZ CORRALES c.c. 24.329.583** el cual quedará así: "Reconocer y pagar a **SULMA INES SUAREZ CORRALES c.c. 24.329.583** una **PENSION DE INVALIDEZ** por valor de \$3.488.375 a partir de 28-02-2014

ARTICULO SEGUNDO: PRESENTA PRESCRIPCION DE MESADAS DESDE EL 10-03-2014 hasta 02-10-2014



ALCALDÍA DE MANIZALES
Calle 19 N. 21 - 44 Propiedad Horizontal CAM
Teléfono 887 97 00 Ext. 71450
Código portal 170001
Atención al cliente 018000 968988
① Alcaldía de Manizales ② Ciudad Manizales



PARAGRAFO 1: El pago de la Reliquidación Pensional reconocida en el presente artículo, se realizará a través de la fiduciaria LA PREVISORA S.A.

ARTICULO TERCERO: Cancelar al docente las diferencias causadas entre lo reconocido por esta Resolución y la 0749 de 09-09-2014 que le reconoció la Pensión.

PARAGRAFO: Las diferencias causadas entre esta prestación y la prestación principal ya pagada, serán canceladas a través de la FIDUCIARIA LA PREVISORA S.A.

ARTICULO CUARTO: El Fondo Nacional de Prestaciones Sociales del Magisterio descontará el 12% del valor de cada mesada, de conformidad con las ley 1122 de 2007.

ARTICULO QUINTO: Las demás partes y artículos de la Resolución No. 0749 de 09-09-2014 no sufren modificación alguna.

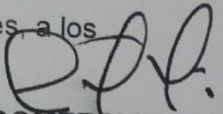
ARTICULO SEXTO: Adjuntar copia de esta resolución a la resolución No. 0749 de 09-09-2014.

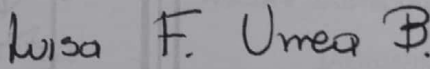
ARTICULO SEPTIMO: Notificar al interesado haciéndole saber que contra la presente resolución procede el recurso de reposición, el cual debe interponerse dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a la fecha de notificación ante la Secretaría de Educación Municipal.

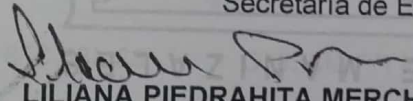
ARTICULO OCTAVO: La presente resolución rige a partir de la fecha de su expedición.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Manizales, a los

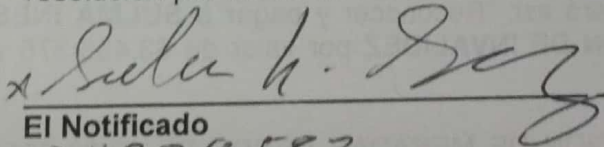

JUAN CARLOS GÓMEZ MONTOYA
Secretario de Despacho
Secretaría de Educación


LUISA FERNANDA URREA BUITRAGO
Profesional Especializado
Secretaría de Educación

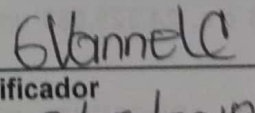

LILIANA PIEDRAHITA MERCHAN
Técnico Operativo
Coordinadora Prestaciones Sociales

NOTIFICACIÓN PERSONAL

A la Oficina de Prestaciones Sociales de la Secretaría de Educación, compareció el señor (a):
SULMA INES SUAREZ CORRALES c.c. 24.329.583, quien se informó y recibió copia de la resolución por medio de la cual se reconoce el **AJUSTE DE LA PENSION DE INVALIDEZ**.


El Notificado

A24329583
RENUNCIO A TERMINOS


El Notificador

3/05/2018



ALCALDÍA DE
MANIZALES

ALCALDÍA DE MANIZALES
Calle 19 N. 21 - 44 Propiedad Horizontal CAM
Teléfono 887 97 00 Ext. 71450
Código portal 170001
Atención al cliente 018000 968988

Ⓜ Alcaldía de Manizales Ⓜ Ciudad Manizales





RESOLUCION No.

09 SEP 2014

749

Por medio de la cual se reconoce una PENSION DE INVALIDEZ.

LA SECRETARIA DE EDUCACION DEL MUNICIPIO DE MANIZALES, en nombre y en representación de la Nación-Fondo de Prestaciones Sociales del Magisterio, en ejercicio de las facultades que le confiere el Artículo 56 de la Ley 62 de 2005, Ley 91 de 1989 y Decreto 2831 de 2005, y

CONSIDERANDO

Que mediante solicitud radicada bajo el No. 2014-PENS-015231 de 2014-08-06, el (la) **SULMA INES SUAREZ CORRALES** c.c. 24.329.583, solicita reconocimiento y pago de una PENSION DE INVALIDEZ, por los servicios prestados como docente NACIONAL, quien laboraba en la INSTITUCION EDUCATIVA MARISCAL SUCRE del Municipio de Manizales.

Que el peticionario aportó los siguientes documentos:

- Fotocopia Legible de la cédula de ciudadanía
- Certificado de Salarios en original donde el consta el salario devengado al momento de la incapacidad.
- Certificado original del grado de inválidez, expedida por la entidad médico-asistencial a la cual se encuentra afiliado.
- Manifestación expresa del peticionario sobre si devenga o no pensión alguna del estado.

Que los factores que sirvieron como base de liquidación son:

SUELDO	\$2.634.485
SALARIO BASE DE LIQUIDACION	\$ 2.634.485



ALCALDIA DE MANIZALES
CALLE 19 N 21 - 44 PROPIEDAD HORIZONTAL CAM
TEL: 8879700 EXT: 71500
www.manizales.gov.co



- Que de acuerdo al certificado médico expedido por COSMITET LTDA Pereira, de 04 de febrero de 2013, entidad que presta el servicio Médico Asistencial, el porcentaje de pérdida de la capacidad laboral es del 99.0 %, el cual le da derecho a disfrutar de una PENSION POR INVALIDEZ equivalente al 100% del salario devengado al momento de presentarse la invalidez.

Que la docente adquiere el status el 02-04-2013, con una mesada de \$2.634.485 y es retirada del servicio mediante la Resolución No. 312 de 07 de marzo de 2014, expedida por la Secretaría de Educación Municipal.

- Que de acuerdo con el certificado expedido por la Secretaría de Educación de Manizales, el docente devengó salarios, en consecuencia la mesada por valor de \$2.634.485 será efectiva a partir de 07-03-2014 fecha en que cesó el auxilio económico.
- Que esta pensión es incompatible con la percepción de salarios o cualquier clase de pensión.
- Que para el disfrute de esta pensión se exige el retiro del servicio.
- Que esta pensión se incluirá en nómina durante el tiempo en que el (la) docente permanezca en estado de incapacidad laboral el porcentaje exigido por la ley y se declarará extinguido cuando recupere la capacidad laboral.
- Que esta pensión se reajustará anualmente de conformidad con la Ley 71 de 1988 y el artículo 14 de la Ley 100 de 1993, aplicable en virtud de la Ley 238 de 1995.
- Que el proyecto de Acto Administrativo fue aprobado por la entidad fiduciaria que administra los recursos del Fondo Nacional de Prestaciones Sociales del Magisterio.
- Que son disposiciones aplicables entre otras Decreto 3135 de 1968, Decreto 1848 de 1969, la Ley 91 de 1989, Ley 812 de 2003, decreto 3752 de 2003.

EN VIRTUD DE LO EXPUESTO,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer y pagar a la docente **SULMA INES SUARES CORRALES** c.c. No. 24.329.583, una Pensión de Invalidez por valor de \$2.634.485 a partir de 08-03-2014..

ARTICULO SEGUNDO: El Fondo Nacional de Prestaciones Sociales del Magisterio, pagará al interesado las sumas a las que se refieren los artículos anteriores, a través de la entidad Fiduciaria, previas las deducciones ordenadas por la ley.

PARAGRAFO: Cuando el cobro lo realice por intermedio de tercera persona, deberá comprobar su supervivencia.

ARTICULO TERCERO: PRESENTA EMBARGO PROFERIDO POR EL JUZGADO PRIMERO DE EJECUCION CIVIL MUNICIPAL DE MANIZALES DECRETADO CON EL OFICI 1519 DE 2013-07-12 POR EL 50% INSTAURADO POR LA COOPERATIVA CÍDECAL.

ARTICULO TERCERO: El beneficiario deberá someterse cada año a la evaluación médica en la entidad que presta el servicio médico-asistencial para establecer el aumento o disminución de la pérdida de capacidad laboral. En el evento en que el control médico no se realice, se dificulte o se haga imposible por oposición de pensionado sin razones válidas, se suspenderá el pago de la PENSION DE INVALIDEZ, mientras dure la mora en someterse a dicho control médico.

ARTICULO QUINTO: El fondo Nacional de Prestaciones Sociales del Magisterio descontará del valor de cada mesada pensional para efectos de la prestación del

servicio médico asistencial en beneficio del jubilado, el 12% en virtud de la Ley 812 de 2003.

ARTICULO SEXTO: Contra la presente resolución procede el Recurso de Reposición, el cual podrá interponerse dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a la fecha de notificación ante el Secretario Municipal de Manizales,

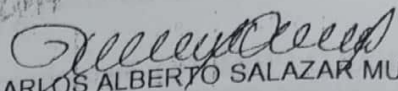
ARTICULO SEPTIMO: La presente resolución, rige a partir de la fecha de su expedición.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Manizales, a los

10 de SET 2014

FABIO HERNANDO ARIAS OROZCO
Secretario de Despacho
Secretaria de Educación


CARLOS ALBERTO SALAZAR MURIEL
Profesional Especializado
Secretaria de Educación

NOTIFICACIÓN PERSONAL

A la Oficina de Prestaciones Sociales de la Secretaria de Educación Municipal compareció el señor (a): SULMA INES SUAREZ CORRALES c.c. 24.329.583 de Manizales, quien se informó y recibió copia de la resolución por medio de la cual se reconoce PENSION POR INVALIDEZ.

Resolución No. 422 de 10 de SET 2014

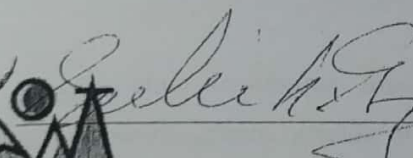
El Notificado

24329583

El Notificador

RENUNCIO A LOS TÉRMINOS LEGALES PARA INTERPONER RECURSO DE REPOSICIÓN CONTRA LA PRESENTE RESOLUCIÓN.



 Manizales sept. 12/14
ALCALDIA DE MANIZALES
CALLE 19 N 21 - 44 PROPIEDAD HORIZONTAL CAM
TEL: 8879700 EXT: 71500
www.manizales.gov.co



FONDO NACIONAL DE PRESTACIONES SOCIALES DEL MAGISTERIO
FORMATO UNICO PARA LA EXPEDICION DE CERTIFICADO DE SALARIOS
CONSECUTIVO NO. 8671

284

I. DATOS DE LA SECRETARIA DE EDUCACION

NOMBRE SECRETARIA:	NIT ENTIDAD NOMINADORA
SECRETARIA DE EDUCACION DE MANIZALES	890801053-7
DEPARTAMENTO	
CALDAS	

II. DATOS PERSONALES DEL DOCENTE

1 Primer Apellido	Segundo Apellido
SUAREZ	CORRALES
Primer Nombre	Segundo Nombre
SULMA	INES
2 Tipo de Documento: CC ☒ CE ☐	Número de Documento: 24329583
GRADO DE ESCALAFON 14	
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO EDUCATIVO ACTUAL	INSTITUCION EDUCATIVA MARISCAL SUCRE SEDE A

III. SITUACION LABORAL

1 REGIMEN DE CESANTIAS	2 REGIMEN DE PENSIONES
Anual ☒ Retroactivo ☐	Nacional ☒ Nacionalizado ☐ Vigencia 812/2003 ☐
3 CARGO: Docente ☒ Directivo Docente ☐ Cual?	
4 NIVEL: Preescolar ☐ Primaria ☒ Básica Secundaria ☐	
5 ACTIVO: S ☐ N ☒	
6 TIPO DE NOMBRAMIENTO: Periodo de Prueba ☐ Propiedad ☒ Provisionalidad ☐	
Otro ☐ Cual?	

V. SALARIOS DEVENGADOS

FACTORES SALARIALES	DESDE:	01 - 01 - 2012
	HASTA:	31 - 12 - 2012
Asignacion Basica		2.236.261,00
Prima de Navidad		2.652.992,00
Prima de Vacaciones Docentes		1.273.436,00
TOTAL		6.162.689,00

FACTORES SALARIALES	DESDE:	01 - 01 - 2013
	HASTA:	31 - 12 - 2013
Asignacion Basica		2.381.197,00
Pago Incapacidad Comun Ambulatoria		1.756.323,00
Prima de Navidad		2.744.255,00
Prima de Vacaciones Docentes		1.317.242,00
TOTAL		8.199.017,00

Nombre Completo

LILIANA PIEDRAHITA M.

Tipo de Documento

CC

☒ X

CE

☐

Numero de Documento

30313972

Cargo

COOR PRESTACIONES S.

12/10/2016

FECHA

FIRMA DEL FUNCIONARIO QUIEN CERTIFICA

Elaboro: SAMUEL A. ORREGO S.

Reviso: LILIANA PIEDRAHITA M.

Aprobo: LILIANA PIEDRAHITA M.

FONDO NACIONAL DE PRESTACIONES SOCIALES DEL MAGISTERIO
FORMATO UNICO PARA LA EXPEDICION DE CERTIFICADO DE SALARIOS
CONSECUTIVO NO. 8757

421
26

I. DATOS DE LA SECRETARIA DE EDUCACION

NOMBRE SECRETARIA: SECRETARIA DE EDUCACION DE MANIZALES NIT ENTIDAD NOMINADORA 890801053-7
DEPARTAMENTO CALDAS

II. DATOS PERSONALES DEL DOCENTE

1 Primer Apellido ZULUAGA Segundo Apellido HERRERA
Primer Nombre BLANCA Segundo Nombre NIDIA
2 Tipo de Documento: CC ☒ CE ☐ Número de Documento: 24432374
GRADO DE ESCALAFON 14
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO EDUCATIVO ACTUAL SEDE PRINCIPAL BOSQUES DEL NORTE

III. SITUACION LABORAL

1 REGIMEN DE CESANTIAS 2 REGIMEN DE PENSIONES
Anual ☐ Retroactivo ☒ Nacional ☐ Nacionalizado ☒ Vigencia 812/2003 ☐
3 CARGO: Docente ☒ Directivo Docente ☐ Cual? ☐
4 NIVEL: Preescolar ☒ Primaria ☐ Básica Secundaria ☐
5 ACTIVO: S ☒ N ☐
6 TIPO DE NOMBRAMIENTO: Periodo de Prueba ☐ Propiedad ☒ Provisionalidad ☐
Otro ☐ Cual? ☐

V. SALARIOS DEVENGADOS

FACTORES SALARIALES	DESDE:	01 - 01 - 2014
	HASTA:	31 - 12 - 2014
AA-Asignacion Adicional Preescolar 15%		410.859,00
Asignacion Basica		2.711.939,00
Bonif. Mensual 1junio/14-31 diciembre/15		27.119,00
Prima de Navidad		3.346.190,00
Prima de Servicios		727.704,00
Prima de Vacaciones Docentes		1.606.171,00
TOTAL		8.829.982,00
FACTORES SALARIALES	DESDE:	01 - 01 - 2015
	HASTA:	31 - 12 - 2015
AA-Asignacion Adicional Preescolar 15%		434.305,00
Asignacion Basica		2.866.699,00
Bonif. Mensual 1junio/14-31 diciembre/15		28.667,00
Prima de Navidad		3.612.924,00
Prima de Servicios		1.664.835,00
Prima de Vacaciones Docentes		1.734.203,00
TOTAL		10.341.633,00

Elabora: ANDRES F. RAMIREZ

Reviso: LILIANA PIEDRAHITA M

Aprobo: LILIANA PIEDRAHITA M

VI. DATOS DE QUIEN CERTIFICA CONT. SAC-8757 BLANCA NIDIA ZULUAGA HERRERA c.c No 24'432.374

Nombre Completo

LILIANA PIEDRAHITA M.

Tipo de Documento

CC

☒

CE

☐

Numero de Documento

30313972

Cargo

COORDINADORA DE PRESTACIONES

21/10/2016

FECHA

FIRMA DEL FUNCIONARIO QUIEN CERTIFICA

Elaboro: ANDRES F. RAMIREZ

Reviso: LILIANA PIEDRAHITA M.

Aprobo: LILIANA PIEDRAHITA M.

Humano-(46,5.1)- Certificado de Salarios FPM

FmtFecha dd/MM/yyyy

Página 2 de 2