

Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST

Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología

In Memoriam: ***Ernesto Paolasso -Enrique Gurfinkel***

- Coordinación General: Julio Bono.

Miembros del Grupo de Trabajo SCA sin elevación del ST:

- JULIO BONO (Sanatorio Allende-Córdoba), ORLANDO CARUSO (Mendoza), RAMIRO CASTELLANOS (Instituto de Cardiología-Tucumán), EDUARDO HASBANI (Centro Privado de Cardiología-Tucumán), HECTOR LUCIARDI (Hospital Centro de Salud-Tucumán), STELLA MACIN (Instituto de Cardiología de Corrientes), JUAN MUNTANER (Centro Modelo de Cardiología-Tucumán), RAMON SUASNABAR (Tandil).

Recibido 21-MAR-2014 – ACEPTADO después de revisión 06-MAYO-2014.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Rev Fed Arg Cardiol. 2014; 43(1): 38.

- **CONTENIDO**

Introducción general, fisiopatología y definición. Clasificación de Angina. Estratificación de riesgo. Conducta terapéutica. Internación. Tratamiento Médico Farmacológico. Medidas Iniciales Terapéuticas. Terapia antiisquémica. Nitratos. B.Bloqueantes. B.Cálcicos. Terapia Antitrombótica. Antiplaquetarios. Aspirina. Inhibidores receptores P2Y12. Inhibidores Glicoproteína IIb/IIIa. Anticoagulantes. Antitrombóticos Indirectos: Inhibidores Indirectos de la Trombina. Heparina No Fraccionada. Heparina Bajo Peso Molecular. Inhibidores Indirectos del Factor Xa: Fondaparinux. Antitrombóticos Directos: Hirudina. Bivalirudina. Anticoagulación oral. Trombolíticos. Statinas. Inhibidores enzimas de conversión. Antagonistas del receptor de la All. Antagonista receptor Aldosterona. Estrategias: Manejo Invasivo. Manejo No Invasivo. Manejo de acuerdo al riesgo del paciente y complejidad del centro. Alta Hospitalaria. Controles Posteriores.

- **INTRODUCCIÓN General**

El diagnóstico y particularmente el tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) tuvo sin dudas importantes avances en la última década.

La "Angina inestable" es un concepto clínico que tiene por objeto definir una de las patologías de más frecuente admisión hospitalaria (1), y en un futuro próximo seguramente la primera causa de admisión (2).

Conforme el llamativo avance en el conocimiento fisiopatológico se aprendió a razonar sus mecanismos íntimos, desarrollar nuevas y más prácticas clasificaciones, optar por las intervenciones apropiadas para cada caso, y valorar la modificación de la natural evolución esta patología (3), con impacto creciente en los costos en salud pública.

Nos encontramos en definitiva ante una patología sumamente atractiva, que continúa presentando aspectos controvertidos, con nuevos recursos terapéuticos e impacto creciente en salud pública.

A las guías y recomendaciones existentes de prestigiosas sociedades científicas, líderes de opinión, como la Sociedad Europea de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiólogos y la Asociación Americana del Corazón, la **Federación Argentina de Cardiología** agrega, con el propósito de adecuar las mismas a nuestra realidad, la clasificación de los centros asistenciales según el nivel de complejidad que los mismos disponen:

- Centros de Nivel A:** Aquellos centros que disponen de Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía Cardíaca y Hemodinamia, además de poder contar con Balón de contrapulsación.
- Centros de Nivel B:** Centros que tienen solo Unidad de Cuidados Intensivos.
- Centros de Nivel C:** Son aquellos centros que disponen de sala de guardia e internación en habitación de planta, y no disponen de la complejidad detallada para los centros A y B.

En el manejo y tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del segmento ST, a cada una de las indicaciones o intervenciones terapéuticas propuestas se

le asigna un nivel de Recomendación (Clase I, II, IIa, IIb y III) y nivel de Evidencia (A, B y C), universalmente aceptado.

El nivel de **Recomendación clase I** señala que el beneficio supera claramente al riesgo, indicando que el tratamiento, intervención o estrategia debería de implementarse. El nivel de **Recomendación clase II** indica que el beneficio supera al riesgo, se interpreta como IIa si es razonable implementar el tratamiento, intervención o estrategia, y IIb cuando en ocasiones pueden considerarse estas medidas. En el nivel de **Recomendación clase III** el tratamiento, intervención, o estrategia no debe administrarse o instrumentarse por ausencia de beneficio o daño.

El **nivel de Evidencia A** los datos provienen de múltiples estudios clínicos aleatorizados o randomizados (ECR) de grandes dimensiones o meta-análisis, en el **nivel de Evidencia B** los datos derivan de un solo estudio clínico aleatorizado o de estudios clínicos no aleatorizados, y el **nivel de Evidencia C** lo aporta el consenso de opinión de expertos o referentes.

- **INTRODUCCIÓN**

El término Síndrome Coronario Agudo (SCA) involucra, con el aporte de la clínica, ECG y marcadores biológicos, un abanico de posibilidades de enfermedad aterosclerótica coronaria que complicada la placa ateromatosa con una trombosis sobreimpuesta genera, según el ECG presente o no elevación del segmento ST, un SCA con elevación del ST (SCACEST) con marcador biológico positivo; o sin elevación del segmento ST ni marcadores biológicos el cuadro de Angina Inestable, y con marcador biológico positivo, el de un Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST, agrupando a estos últimos con la denominación de SCA sin ST (SCASST).

El cuadro de "**Angina inestable**" es un concepto clínico con el objeto de definir una de las patologías de más frecuente admisión hospitalaria¹, La demografía de los SCA ha evolucionado, con una disminución del SCACEST y un aumento progresivo de la incidencia de SCASST².

En las últimas décadas se conoció mejor la fisiopatología de los SCA y la natural evolución de pacientes con este diagnóstico³, además se aprendió a razonar más apropiadamente sus mecanismos fisiopatológicos, desarrollando diferentes clasificaciones clínicas por medio de análisis retrospectivos, estableciendo opciones terapéuticas y determinando rasgos de valor pronóstico.

El movimiento de recursos que esto ha implicado ha dado lugar a distintos análisis económicos⁴ y evaluaciones de costos médicos, producto de los cuales han surgido novedades asistenciales como las denominadas Unidades de Dolor Torácico. Asimismo, el impacto de la información que vincula a esta entidad médica con la comunidad, condujo a destacadas sociedades científicas, fundaciones y colegios médicos a un esfuerzo educativo con el objeto de traducir la información obtenida de la evaluación de distintos escenarios, en sencillas herramientas para el clínico práctico, recomendaciones y guías nacionales con implicancias médico-legales y consensos, que deben adaptarse además a cada realidad geográfica^{5,6}.

Estamos frente a una patología sumamente atractiva que continúa presentando aspectos controvertidos.

Consideraciones generales de la presente guía sobre diagnóstico y tratamiento.

Al momento de confeccionar estas guías, este grupo de trabajo considerara que el SCA abarca dos entidades principales, basándose en la evidencia disponible con la utilidad diagnóstica de nuevos marcadores bioquímicos de necrosis celular.

- **Definiciones:**

Infarto sin elevación del ST.

Requiere de la determinación bioquímica de cualquier marcador biológico (Troponinas o CK bandamio cárdica, mioglobina) que indique necrosis celular miocárdica de cualquier monto omagnitud⁷.

Angina Inestable:

Se presumirá este cuadro ante la falta de detección en la sangre de cualquier marcador biológico mencionado en el párrafo anterior.

Para este grupo de trabajo, la definición de infarto sin elevación persistente del segmento se establece por:

1) *La presencia de dolor anginoso.*

2) *Elevación o caída de los biomarcadores cardíacos (preferentemente troponinas) con un valor mínimo superior al percentilo 99 del límite de referencia superior.*

Una determinación cualitativa positiva de troponinas, considerando que la primera se obtendrá al menos 6 horas luego del inicio de los síntomas anginosos, y/o 2 determinaciones de troponinas cuantitativas en igual lapso, siendo en el caso de la troponina T, >0.1 ; o 2 determinaciones de CPK-MB, que persistan en igual lapso elevadas dos veces por sobre el valor límite superior fijado por el laboratorio de referencia.

- ✓ Nota: Al momento de la generación de la presente guía, los integrantes del grupo de trabajo reconocen que los niveles de corte para normalidad o anormalidad relacionados con las troponinas son objeto de discusión^{8,9}.

Se debe tener presente que existen otras causas de elevación de troponinas, las cuales se detallan en la **Tabla 1**.

- **Cambios electrocardiográficos:**

1- Infradesnivel del ST (llamado clásicamente infarto subendocárdico).

2- Inversión aislada de la onda T (infarto en T).

3- Alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular.

Los pacientes sin cambios en el ECG, deberán ser evaluados con ECG seriados para detectar modificaciones evolutivas.

TABLA 1.

Causas de elevación de troponinas, exceptuado el síndrome coronario agudo.

Insuficiencia renal aguda y crónica.

Insuficiencia cardíaca severa aguda o crónica.

Crisis Hipertensiva

Bradycardia o taquicardia.

Embolismo Pulmonar, con severa Hipertensión pulmonar.

Enfermedad inflamatoria. Ej. Miocarditis.

Accidente cerebro vascular. Ej. Stroke o hemorragia subaracnoidea.

Diseccción aórtica. Enfermedad valvular aórtica. Miocardiopatía hipertrófica.

Contusión cardíaca. Ablación. Cardioversión. Biopsia endomiocárdica.

Hipotiroidismo.

Síndrome Tako-Tsubo.

Enfermedad Infiltrativa: amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, esclerodermia.

Drogas tóxicas miocárdicas: adriamicina, 5 fluorouracilo.

Quemaduras: si afectan más del 30% superficie corporal.

Rabdomiolisis

Pacientes críticos, especialmente con enfermedad respiratoria o sepsis.

Clasificación

Clasificación Clínica:

La característica de inestabilidad con que se presenta una angina inestable han permitido clasificar distintas formas clínicas de presentación:

- **Angina de reciente comienzo:** cuando ha transcurrido menos de dos meses desde el iniciode los episodios de dolor. Cuando el dolor cambia sus características rápidamente haciéndose más intenso, más frecuente, dura mayor tiempo o se acompaña de un deterioro de la capacidad física del sujeto en relación a la tolerancia al esfuerzo, en aquellos con angor crónico estable previo (angor progresivo). Para una mejor categorización de los cambios se aplicara la clasificación de la Sociedad Cardiovascular de Canadá, presentada en la **Tabla 2**.

TABLA 2.

Clasificación funcional de la Angina de Sociedad Canadiense de Cardiología.

- **CLASE I.**

Angina que se presentan a esfuerzos muy superiores a los habituales. No la produce la actividad ordinaria como caminar o subir escaleras.

- **CLASE II.**

Limitación leve de la actividad habitual. Aparece caminando o subiendo escaleras rápidamente, ante el frío, después de comer, con viento o estrés emocional, o aparece únicamente pocas horas después de despertar.

- **CLASE III.**

La angina limita marcadamente la actividad física ordinaria, como caminar 100 o 200 metros en llano o subir 1 piso por escaleras a ritmo habitual.

1. **CLASE IV.**

Imposibilidad de realizar esfuerzo alguno sin angina, la que puede presentarse en reposo.

- **Angina de reposo:** si bien la misma está comprendida en la clasificación mencionada previamente, esta puede resultar en un elemento de riesgo mayor. El dolor aparece en reposo, más de 20 minutos de duración, perdiendo su característica típica de hacerlo únicamente durante los esfuerzos. Esto puede constituir el grado más avanzado de la angina de pecho típica o formar parte de la angina variante o angina de Prinzmetal, debida a vasoespasma coronario¹⁰.

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

Clasificación de Braunwald de Angina Inestable:

La clasificación desarrollada por Braunwald, que se presenta en la **Tabla 3**, constituyó un adelanto importante al correlacionar la forma y tiempos de aparición del dolor con los orígenes primario o secundario (otras causas) del mismo y tomando en cuenta el antecedente terapéutico, lo que permitió estratificar adicionalmente el riesgo de una evolución más tórpida aun, el infarto o la muerte.

Este grupo aplicara la Clasificación Clínica sugerida por Braunwald en 1994¹¹ y no la adoptada en el 2000¹², que incluye como única modificación la determinación de

troponina positiva o negativa en el subgrupo IIIB, considerando que el valor de las troponinas en ella hace referencia al pronóstico y no a la clasificación en sí misma.

TABLA 3. **Clasificación de Braunwald de la Angina Inestable.**

ASPECTOS CLINICOS.

A B C.

SEVERIDAD Secundaria, Primaria.

Post- IAM: < 14 días

- **CLASE I.**

Angina (no de reposo).

De reciente comienzo.

Severa o acelerada.

IA: 1, 2, 3.

IB: 1, 2, 3.

IC: 1, 2, 3.

- **CLASE II.**

Angina de reposo,

Episodio hace >48 hs, y <1 mes

IIA: 1, 2, 3.

IIB: 1, 2, 3.

IIC: 1, 2, 3.

- **CLASE III.**

Angina de reposo, episodio hace >48 hs.

IIIA: 1, 2, 3.

IIIB: 1, 2, 3.

IIIC: 1, 2, 3.

Tratamiento.

Clase 1: ausencia de tratamiento adecuado.

Clase 2: bajo tratamiento convencional de la angina crónica estable.

Clase 3: con terapéutica máxima, incluyendo nitroglicerina intravenosa.

Estratificación del Riesgo:

Como se mencionara anteriormente, una vez realizado el diagnóstico clínico, es preciso establecer los rasgos que acompañan a la angina y que, analizados en forma conjunta, permiten establecer el riesgo de complicaciones esperable a menos que no se tomen las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

Este grupo enfatiza que la estratificación debe ser efectuada en forma dinámica. Esto permite declarar que la responsabilidad médica es indelegable. Las estratificaciones que se detallan son básicamente las elaboradas por distintos grupos de trabajo, entendiendo que son complementarias. A los fines de la presente guía y a la luz de la evidencia hoy disponible se han modificado parcialmente y combinado.

En tal sentido, al determinar el riesgo individual, deberá considerarse que un sólo elemento constitutivo de éstas escalas no determina en forma absoluta el riesgo del paciente. Las pautas de estratificación del riesgo de los pacientes con Angina Inestable se sugieren en la **Tabla 4**.

Nuevas estrategias al respecto están actualmente siendo analizadas en vista de recientes observaciones clínicas¹³.

Surgen así, como predictores independientes de muerte más importantes, la edad >65 años (aumento del riesgo relativo o RR 14,5), el sexo masculino (RR 3,7), coexistencia de hipertensión arterial (RR 3,5), deterioro importante de la función ventricular

(RR 8,0), la necesidad de una terapéutica antianginosa máxima en la angina post IAM (angina clase IIIC3) de la clasificación de Braunwald (RR 3,2), cambios dinámicos del segmento ST, como detección plasmática de niveles elevados de Troponinas¹³⁻¹⁵.

TABLA 4.

Estratificación de riesgo de los pacientes con SCASST.

- **PACIENTES DE ALTO RIESGO.**

Factor evaluado. Criterio de riesgo.

Historia.

Edad > 65 años.

Progresión de síntomas anginosos (últimas 48 hs).

Características del Dolor.

Dolor prolongado > de 20 minutos de reposo.

Hallazgos clínicos.

Edema Pulmonar.

Soplo nuevo, o aumento de uno preexistente.

Tercer ruido.

Rales de novo, o aumento de rales previos.

Hipotensión, taquicardia, bradicardia.

Cambios en segmento S-T.

Mayores a 0.05 Mv

Nuevo bloqueo de rama.

Taquicardia ventricular sostenida.

Marcadores biológicos

TnT > 0.05 ng/ml o test cualitativo de TnT* (**Evidencia: Frisc I y II Trial**).

Pacientes de riesgo Intermedio.

Factor evaluado Criterio de riesgo.

Historia.

Edad > 65 años.

Infarto previo, enfermedad cerebro vascular, o periférica, cirugía de revascularización previa.

Uso previo de aspirina.

Cambios en segmento S-T.

Inversión de onda T > 0.02 mv

Ondas Q patológicas.

Marcadores biológicos TnT > 0.01 ng/ml * (**Evidencia: TACTIS TIMI 18 Trial**).

- **PACIENTES DE RIESGO BAJO.**

Factor evaluado Criterio de riesgo.

Características del dolor: Angina de reciente comienzo grado III/IV en últimos 14 días.

Cambios en segmento S-T: ECG normal o sin cambios durante episodio de dolor.

Marcadores biológicos Normales.

Estudios complementarios y test de evocación de isquemia para la estratificación de riesgo:

Como ya fue mencionado, la estratificación del riesgo debe ser un proceso dinámico el cual no solo implica analizar clínicamente las circunstancias que el enfermo enfrenta, sino también, practicar adicionalmente los estudios que se detallan a continuación, cuando los mismos sean necesarios.

El **electrocardiograma** (ECG) puede presentarse sin anomalías, sobre todo fuera de un episodio anginoso, o eventualmente presentar alteraciones del segmento ST (el valor pronóstico del supradesnivel o infradesnivel transitorio, parecen no diferir), o de la onda T. Esta última puede aplanarse o invertirse. Las implicancias del ECG en cuanto a la estratificación del riesgo, se han descripto en la **Tabla 4**.

El **monitoreo electrocardiográfico continuo**, sea ambulatorio (Holter), o con el paciente internado en Unidad Coronaria o en una Unidad Telemétrica, suele detectar cambios isquémicos dinámicos, de los cuales al menos 2/3 son asintomáticos (isquemia silente).

- **Ecocardiograma:** Entre las técnicas de imagen no invasivas, la ecocardiografía es una importante modalidad a implementar en fase aguda, dado que está ampliamente disponible, fácil y rápida ejecutable. La Función sistólica del VI es una variable de pronóstico importante en pacientes con enfermedad arterial coronaria que puede ser evaluada con precisión por ecocardiografía. En manos experimentadas, la hipocinesia segmentaria o la acinesia pueden detectarse con seguridad durante la isquemia.

Este grupo sugiere fuertemente la realización de un ecocardiograma en todos los pacientes internados por SCA sin ST, como método complementario de diagnóstico de cardiopatía isquémica y diagnósticos diferenciales.

- **Test no invasivos en pacientes de bajo riesgo**, para quienes han estado libre de isquemia en reposo, o con bajo nivel de actividad y sin falla cardíaca por un mínimo de 12 a 24 hs. (ecocardiogramas bidimensional, Doppler, estrés, cardioresonancia magnética).

- **Test no invasivos en pacientes con un riesgo intermedio**, para quienes estén libre de isquemia en reposo y ausencia de signos de falla cardíaca por un mínimo de 2 o 3 días.

- **Test con apremio físico** son preferidos en pacientes capaces de realizar ejercicio y en quienes el electrocardiograma está libre de anomalías del segmento ST basales, trastornos de la conducción (bloqueo de rama), hipertrofia ventricular izquierda, defectos de conducción intraventricular, ritmo de marcapasos, preexcitación o efecto digitálico.

- **Test de ejercicio con imágenes** están reservados para pacientes con depresión del segmento ST, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama, defecto de conducción intraventricular, preexcitación, efecto digitálico, capaces de realizar ejercicio.

- **Test farmacológicos con imágenes**, deberán ser considerados cuando existan limitaciones físicas y/o, cuando se detecten trastornos de la conducción tales como el bloqueo de rama izquierda.

Nuevos Biomarcadores.

Un importante número de nuevos biomarcadores se han probado con el fin de mejorar aún más la evaluación de riesgo, así como la exclusión temprana del SCA. Los biomarcadores que más específicamente reflejan los procesos de inflamación vascular o marcadores de estrés oxidativo, tienen el mayor potencial de demostrar los mecanismos subyacentes. Entre estos, mieloperoxidasa, factor 15 de diferenciación de crecimiento y lipoproteínas asociada a fosfolipasa A-2 representan opciones prometedoras.

El diagnóstico precoz de un SCA se puede mejorar mediante mediciones de proteínas unidas a ácidos grasos o albumina que se modifica por isquemia, así como marcadores sistémicos de estrés (copeptin). Asimismo aún no se ha terminado el análisis de las pruebas sobre utilización de troponinas de alta sensibilidad, por lo que actualmente no hay consenso de su uso rutinario¹⁶⁻²⁴.

Podemos realizar una comparación entre los diferentes scores de riesgo para verificar de qué elementos se nutren estos scores en la **Tabla 5**²⁵.

TABLA 5.

Características principales entre los distintos scores de riesgo.

TIMI / GRACE / PURSUIT.

Edad >65 años, Riesgo aumenta con c/década.

Historia de angina. Más de 2 eventos en 24 Hs.

Deterioro de la clase funcional en las 6 semanas previas.

Perfil cardiaco de riesgo.

Tres o más factores de riesgo para enfermedad coronaria.

Historia de insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.

El riesgo aumenta con incremento de la frecuencia cardíaca y la reducción de PAS.

Signos de falla cardíaca.

Hallazgos del ECG Desviación del ST Depresión de ST Depresión de ST

Biomarcadores. Positivos aumentan el riesgo.

Enfermedad coronaria previa. Estenosis del 50%.

Otros exámenes de laboratorio. El riesgo aumenta si los niveles de creatinina están elevados.

Medicación o intervención implementada.

Aspirina dentro de los primeros 7 días

El riesgo aumenta si no se realizó intervención coronaria percutánea.

TABLA 6.

Clasificación del nivel del riesgo de acuerdo al Score de Riesgo GRACE y su valor pronóstico sobre la mortalidad intrahospitalaria.

Nivel de Riesgo según Score de GRACE y Mortalidad Intrahospitalaria.

- Bajo <108, mortalidad <1%
- Intermedio 109-140, mortalidad 1-3%
- Alto >140, mortalidad >8.

CONDUCTA TERAPEUTICA

Internación.

Internar en una Unidad de Cuidados Intensivos, sea Unidad Coronaria o Terapia Intensiva polivalente, a los pacientes que cumplan con criterios de moderado y alto riesgo. **Centros A-B. Centros de complejidad C derivar.**

Centros A-B. Centros de complejidad C derivar.

En Centros C a los pacientes de bajo riesgo internar en observación, repetir ECG seriado y si no se puede descartar SCA sin ST derivar.

Obtener Accesos Intravenosos: Centros tipo A-B-C.

Suplemento de Oxígeno: En caso de cianosis, insuficiencia respiratoria, congestión pulmonar y saturación de oxígeno disminuida. **Centros tipo A-B-C.**

Investigar y corregir situaciones y condiciones precipitantes y/o agravantes: Centros tipo A-B-C. Hipertiroidismo / Anemia / Suspensión de tratamiento intempestivamente (Ej.: Beta-Bloqueantes) / Arritmias de elevada o extremadamente baja respuesta ventricular / Condiciones de stress psíquicos o físicos incrementados en forma desproporcionada a ese paciente / Incorporación de otros tratamientos (Ej.: descongestivos nasales) / Consumo de fármacos vasoespásticos: cocaína / Sínd. febril.

Solicitar Laboratorio basal: Centros tipo A-B-C.

Hemograma / Ionograma plasmático / Uremia plasmática y creatinemia / Glucemia / Recuento de plaquetas, APP, KPTT, RIN / Marcadores de daño miocárdico: CPK, CPK MB, (Centros B-C) Troponinas (Centro A.B).

Monitoreo electrocardiográfico: Centros tipo A-B.

Medidas terapéuticas iniciales.

Oxígeno: No hay pruebas suficientes para recomendar el uso rutinario de oxigenoterapia en pacientes que sufren un IAM no complicado o SCA sin signos de hipoxemia o insuficiencia cardíaca. El oxígeno suplementario ha demostrado que limita el daño del miocardio isquémico en animales, pero la evidencia del beneficio de oxígeno

suplementario de estudios en humanos es limitada. Se recomienda usar oxígeno si la saturación es menor al 90%. **Recomendación I Nivel de evidencia B. Centros A-B-C.**

Morfina: El sulfato de morfina es un potente analgésico y ansiolítico, presenta efectos hemodinámicos, que son potencialmente beneficiosos en SCA sin ST. La morfina produce vasodilatación venosa y puede reducir la frecuencia cardíaca (por medio de aumento del tono vagal) y la presión arterial sistólica y así reducir aún más la demanda de oxígeno del miocardio. La reacción adversa más importante de la morfina es una exageración de su efecto terapéutico, causando hipotensión, especialmente en la presencia de depleción de volumen y/o terapia vasodilatadora. Esta reacción por lo general responde a la posición supina o posición de Trendelenburg o infusión intravenosa de solución salina y atropina cuando se acompaña de bradicardia, y rara vez requiere vasopresores o naloxona para restablecer la presión arterial.

Las náuseas y los vómitos se presentan en aproximadamente el 20% de los pacientes.

La depresión respiratoria es la complicación más grave de la morfina; la hipoventilación severa que requiere intubación ocurre muy raramente en pacientes con SCA sin ST tratados con morfina. Naloxona (0,4 a 2,0 mg IV) puede ser administrado por sobredosis de morfina en la depresión respiratoria severa e hipotensión. Una advertencia sobre el empleo de morfina: el registro **CRUSADE** en 433 hospitales que incluyó 57039 pacientes con SCA sin ST, los que recibieron morfina presentaron un 30% más de probabilidad de muerte (propensity-adjusted OR - 1.41, 95% CI 1.26 to 1.57) que persiste en todos los subgrupos, a pesar del sesgo de selección, estos resultados plantean un aumento en la seguridad con el uso de morfina en este grupo de pacientes. (25^a) Se sugiere el uso de morfina EV si el paciente persista con dolor a pesar del uso endovenoso de NTG. **Recomendación IIa, Nivel de evidencia C. Centros A-B-C.**

Oxígeno: Flujo (4–8 L/min) si la saturación de oxígeno es <90%.

Nitratos: Vía sublingual o endovenoso (precaución si la Pr Sistólica es <90 mmHg).

Morfina: 3–5 mg vía EV o subcutánea, solo en caso de severo dolor de pecho, que no ceden con drogas antiisquémicas.

Tratamiento Médico Farmacológico inicial:

Terapéutica Anti-isquémica.

Nitratos: Su acción es vasodilatadora, a través de la liberación de óxido nítrico por estimulación del GMPcíclico en el músculo liso vascular. Como consecuencia disminuye el consumo de oxígeno del miocardio por venodilatación (reducción de la precarga) y dilatación arterial (disminución de la poscarga). Mediante todos estos mecanismos tiene una acción anti-isquémica importante, la que se manifiesta, entre otros hechos, por la disminución del dolor. Se puede usar nitroglicerina sublingual, oral o transdérmica, mononitrato o dinitrato de isosorbide sublingual u oral en pacientes de bajo riesgo.

En los pacientes de mediano o alto riesgo es imperativo usar nitroglicerina por infusión intravenosa continua, comenzando con 10 mg. /minuto y titulando la dosis mediante la presión arterial y el monitoreo del dolor. Si bien su efectividad en disminuir la duración y frecuencia de los episodios de isquemia miocárdica es innegable, los nitratos no parecen disminuir la tasa de eventos subsiguientes como IAM no fatal o muerte, que en esta población ocurre en aproximadamente el 4,8% de los casos²⁶.

Debe tenerse en cuenta la alta incidencia de tolerancia que tienen los nitritos, lo que disminuye su eficacia luego de 24 hs. de su administración continua.

Nitroglicerina: Por vía intravenosa, en dosis de 5-20 ug/Kg/min.

Debe continuarse hasta alivio del dolor, o ante la recurrencia de isquemia, o inestabilidad hemodinámica en ausencia de hipotensión arterial sostenida. Alcanzado el objetivo, debe suspenderse en forma progresiva.

Debe tenerse precaución de disminuir o suspender la infusión con frecuencia cardíaca por encima de 100 lpm o TAS menor de 100 mmHg. **Opción:** La administración sublingual de nitritos cada 2 horas hasta la remisión de los síntomas. **Recomendación I, Nivel de evidencia C, para centros A-B-C.**

Betabloqueantes.

Aunque existe un efecto de grupo, es frecuente la utilización de **Atenolol** a una dosis de 50 a 100 mg. /día que puede ser repartida en 2 tomas. La evidencia médica sugiere su administración, salvo en casos de contraindicación absoluta, como bradiarritmias, hipotensión arterial, existencia de espasmo coronario documentado o crisis de asma. En caso de duda se podrá usar **Esmolol** intravenoso a la dosis inicial de 0,1 mg./KG./min por infusión continua, betabloqueante de acción fugaz que de ser bien tolerado, permitirá pasar al atenolol por vía oral, pero ante intolerancia suspender el uso de éste grupo de drogas ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Los betabloqueantes actúan principalmente a través de sus efectos crono e inotrópicos negativos y disminuyen tanto la recurrencia como la evolución hacia el infarto y la muerte. Debe intentarse su administración salvo contraindicaciones absolutas. La vía intravenosa es aceptable en pacientes con isquemia en curso (**Atenolol** 5mg o **Carvedilol** 3,125). Iniciar y mantener dosis que permitan obtener una frecuencia cardíaca entre 50-60 por minuto, con una Tensión Arterial Sistólica de 110-120 mm Hg. ⁽²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²⁾.

Bloqueantes Cálcidos.

No son drogas de primera elección. Las formas de acción rápida de las dihidropiridinas están formalmente contraindicadas. Cuando existe al mismo tiempo hipertensión arterial que no se normaliza con la utilización de nitritos y betabloqueantes o cuando, pese al tratamiento a pleno con éstos el dolor no cede, se puede recurrir a los bloqueadores cálcicos como drogas de segunda línea, siempre asociados a los betabloqueantes.

El más usado es el **Diltiazem** a una dosis inicial de 60 mg. cada 8 hs. por vía oral. De existir contraindicaciones para beta bloqueantes, o sospechar espasmo coronario, no lograr estabilizar el angor podrá indicarse **Verapamilo** o **Diltiazem** (tanto por vía intravenosa como oral) ⁽³³⁻³⁴⁾. **Recomendación I, Nivel de Evidencia B.**

Podrá combinarse el Diltiazem con beta bloqueantes para controlar la frecuencia cardíaca con precaución. **Recomendación IIb; Nivel de evidencia B; Centros ABC.**

Dihidropiridinas: como la **Nifedipina** incrementan la mortalidad. Este fármaco está contraindicado en el marco de los Síndromes Coronarios Agudos: **Recomendación III, Nivel de evidencia A; Centros AB-C. Tabla 6.**

TABLA 6. Recomendaciones de drogas antiisquémicas.

Nitratos orales o EV indicados en angina inestable. Nitratos EV es recomendado en pacientes con angina recurrente y/o signos de insuficiencia cardíaca. **Recomendación I.C.**

Beta Bloqueantes en pacientes medicados crónicamente que ingresan por SCA, deben continuar con su administración, salvo que se encuentre con Killip clase >3. **Recomendación I.B.**

B. Bloqueantes orales se encuentran indicados en todo paciente con disfunción ventricular salvo aquellos que tengan contraindicaciones. **Recomendación I.B.**

Bloqueantes Cálcidos para alivio de síntomas de pacientes medicados con nitratos, cuando existan contraindicaciones para los beta bloqueantes. **Recomendación I.B.** Tienen indicación en pacientes con angina vasoespástica. **Recomendación I.C.**

Beta Bloqueantes EV al ingreso de pacientes estable hemodinámicamente (K. Kimball <III) que presentan hipertensión y/o taquicardia. **Recomendación IIa.C.**

Nifedipina u otras **Dihidropiridinas**, no son recomendadas salvo asociadas a Beta Bloqueantes. **Recomendación III.B.**

TERAPÉUTICA ANTITROMBÓTICA.

- **ANTIPLAQUETARIOS.**

Aspirina: Dosis inicial de 200 a 300 mg, seguida de una dosis diaria de 75-150 o 100 mg, siempre por vía oral. Es importante señalar que debe buscarse la dosis más baja y efectiva en los tratamientos crónicos a fin de minimizar las complicaciones de sangrado en el tubo digestivo.

Numerosos estudios demuestran que la aspirina reduce la recurrencia de la angina y la progresión a infarto de miocardio durante el episodio agudo en aproximadamente el 60% de la población, y la mortalidad a un año en un 43% comparada con placebo. Si está absolutamente contraindicada puede reemplazarse por clopidogrel (75 mg.) o ticlopidina (500 mg), aunque la acción terapéutica de ambas se alcanza a las 48-72 hs. de la administración.

Administrar la misma por vía oral, masticable o inyectable (acetil salicilato de lisina). La primera dosis de 325 mg en caso de no estar tomando previamente aspirina, y mantenimiento de 75-150 mg)³⁵. No hay beneficio adicional a largo plazo con aspirina en dosis de mantenimiento superiores a 75 / 150 mg, aunque los autores de los ensayos recomiendan una dosis de carga de 150-300 mg en situaciones clínicas en que se necesita un inmediato efecto antitrombótico.

En caso de intolerancia o alergia a la aspirina se recomienda utilizar clopidogrel.

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

Inhibidores de receptores P2Y12.

Tienopiridinas.

Ticlopidina. Por vía oral en dosis de 250 mg. cada 12 hs. No es recomendable dado el período de latencia hasta obtener concentraciones terapéuticas y la seguridad ofrecida por el clopidogrel. **Tabla 7.**

TABLA 7. Distintos tipos de Inhibidores del receptor P2Y12.

- **Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor.**

Clase: Tienopiridina / Tienopiridina / Ciclopentil triazolpirimidinas (CPTP).

Reversibilidad: Irreversible / Irreversible / Reversible.

Activación: Prodroga, Limitada por metabolismo / Prodroga, Limitada por metabolismo / Droga activa.

Comienzo de acción: 2-4 hs / 30 min / 30 min.

Duración de efecto: 3-10 días / 5-10 días / 3-4 días.

Tiempo a suspender previo a cirugía mayor: 5 días / 7 días / 5 días.

Inhibidores del receptor P2Y12.

Clopidogrel:

El clopidogrel, derivado tienopiridínico relacionado químicamente con la ticlopidina capaz de inhibir la agregación inducida por el ADP. Es una prodroga que necesita del paso hepático para transformarse en su metabolito activo que resulta ser el inhibidor irreversible del receptor P2Y12. Luego de su ingesta, se absorbe rápidamente en el intestino, aunque su absorción intestinal está limitada por la P-Glicoproteína MDR, que a su vez está codificada por el gen ABCB1. Un importante porcentaje del clopidogrel que se absorbe desde el intestino es hidrolizado por esterases plasmáticas quedando inactivado; lo que

significa que el remanente es metabolizado por el hígado. Allí sufre un doble proceso de oxidación mediado por diversas isoformas del citocromo P450 (CYP450) que lo transforman en su metabolito activo^{36,37}.

Nota: El clopidogrel es recomendado en lugar de la ticlopidina, por los efectos colaterales de ésta y en caso de intolerancia a la aspirina. Este grupo de trabajo recuerda que ambos compuestos alcanzan su actividad inhibitoria a las 48 horas de iniciada su administración. Desde los resultados del ensayo **CURE**, (Clopidogrel en Angina Inestable para Prevenir la Recurrencia de eventos isquémicos) en 2001, el control plaquetario dual es de uso extensivo hasta la actualidad.

Recomendaciones:

- **Clopidogrel en pacientes que ingresan con SCASEST:** 300 y 75 mgr en dosis de carga y mantenimiento respectivamente en combinación Aspirina 325 y 80-100 mgr en dosis de carga y mantenimiento respectivamente. Debe ser continuado durante 9 a 12 meses después del reciente episodio de SCA sin elevación del segmento ST. A partir de entonces, es plausible suspender el clopidogrel continuando solo con bajas dosis diarias de aspirina en forma indefinida. **Recomendación I Evidencia A; Centros A-B-C.**

- **Clopidogrel en pacientes sometidos ATC:** Dar una dosis de carga de 600 mg a todos los pacientes sin contraindicaciones, a quienes se les realizará una ATC dentro de las 24 horas de la admisión y hospitalización, procurando que la dosis inicial sea al menos 6 horas antes del procedimiento. (**CURRENT OASIS- 7**)^{38,39}. **Recomendación I, evidencia B; Centros A.**

Nota: Este grupo de trabajo no adhiere a la utilización de dosis de carga de 900 mgr. **Recomendación III, nivel de evidencia A.**

- Si la anatomía coronaria impide la realización de una angioplastia y el paciente ya recibió la carga correspondiente de clopidogrel, este grupo sugiere que si la opción terapéutica es revascularizar al paciente por vía quirúrgica, continuar la terapéutica antitrombótica con aspirina y heparina suspendiendo el clopidogrel al menos hasta 5 días antes de la cirugía coronaria⁴⁰. **Recomendación I, nivel de Evidencia A; Centros A.**

Nota: La reciente advertencia de la FDA sobre clopidogrel, se refiere a la necesidad de realizar pruebas de farmacogenómica para identificar el metabolismo alterado de clopidogrel en los pacientes y por lo tanto el riesgo de una respuesta clínica subóptima. Aunque hay una creciente base de datos de polimorfismos genéticos que pueden afectar el metabolismo de clopidogrel y por lo tanto los resultados clínicos, no existen datos objetivos sobre los que desarrollar recomendaciones específicas sobre el papel de las pruebas genéticas en los cuidados de rutina, ni estrategias probadas para mejorar la seguridad y eficacia de los enfoques farmacológicos específicos.

La monitorización de la función plaquetaria a la cabecera del paciente para ajustar el tratamiento antiagregante plaquetario en comparación con el tratamiento estándar en pacientes a los que se implantan stents liberadores de fármacos, no demostró beneficio, en el estudio ARCTIC, que randomizó 2440 pacientes, de los cuales el 30% eran SCA. La hemorragia, los trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal) y erupción cutánea, son ocasionalmente efectos adversos de clopidogrel. La púrpura trombocitopénica trombótica y discrasias sanguíneas son raras. La desensibilización es una opción para tratar la alergia a clopidogrel.⁴¹⁻⁴⁵

Prasugrel.

El Prasugrel es otra tienopiridina, con similar mecanismo de acción, aunque con un efecto antiagregante más potente, más consistente y de inicio más rápido. Necesita dos pasos en su metabolismo para su activación, pero solamente uno de ellos es dependiente del CYP450, por lo que no se ve afectado tan directamente por las variaciones de sus isoformas.

Existe actualmente evidencia de su utilización en pacientes que cursen un SCASEST conestrategia invasiva planeada. En el estudio **TRITON-TIMI 38** cuando nos enfocamos en el

subgrupo de SCA sin ST, 10074 pacientes, el 74% de 13608 de los pacientes incluidos en el estudio, el punto final primario fue reducido significativamente a favor del prasugrel (9.9% versus 12.1%; adjusted HR: 0.82; 95% CI: 0.73 to 0.93; $P=0.002$) Se sugiere este fármaco en pacientes cursando un SCASEST de riesgo intermedio/alto y que serán sometidos a una ATC, teniendo en cuenta la seguridad de los enfermos al considerar el riesgo de sangrado, con dosis de carga de 60mg y luego 10mg/día al menos 12 meses. De acuerdo a los resultados obtenidos en diabéticos en el estudio TRITON-TIMI 38, se recomienda fuertemente el uso del prasugrel en este grupo de pacientes. **Recomendación I, nivel de Evidencia B; Centros A.**

Se establece una clara advertencia en pacientes con las características enunciadas a continuación, por el inaceptable número de episodios hemorrágicos. ^{46,47}.

- 1.- Mayores a 75 años
- 2.- Menos de 60 kg de peso.
- 3.- Antecedentes de ACV o ataque cerebral transitorio (TIA).

Recomendación III, nivel de evidencia A.

En aquellas circunstancias donde clínicamente exista prueba de resistencia al clopidogrel, definida como evento clínico por trombosis de stent aguda o subaguda el Prasugrel podrá ser una opción considerando las limitaciones que posee en las poblaciones señaladas más arriba. **Recomendación I, Evidencia B; Centros A** ⁴⁸⁻⁵⁰.

No se demostró beneficios con el uso de prasugrel sobre clopidogrel en pacientes con SCA sin ST donde no se realizara una estrategia no invasiva ⁵⁰. **Recomendación IIb, nivel de Evidencia B.**

Ticagrelor. Nuevo antiagregante oral que actúa a través de la inhibición del receptor P2Y₁₂ de la plaqueta, en forma reversible. Tiene una acción más rápida, más potente, predecible y reversible (desaparece en 2-3 días) que el clopidogrel.

Comparado con clopidogrel, Ticagrelor reduce significativamente la tasa de infarto/ictus/muerte cardiovascular sin incrementar la tasa de sangrado mayor. No es una tienopiridina, su acción es reversible y se administra por vía oral dos veces al día, ya que tiene una vida media de 7-12 hs.

En el estudio **PLATO** (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) se incluyeron 18.624 pacientes con SCA, 11598 fueron pacientes con SCA sin ST (16.7% AI y 42.7% IAM in ST), aleatorizados a Ticagrelor oral (dosis de carga de 180mg; dosis de mantenimiento de 90mg cada 12 horas) o clopidogrel (dosis de carga de 300mg; mantenimiento de 75 mg/día) durante un año. A todos los pacientes se les administró además aspirina a dosis bajas. ⁵¹⁻⁵³. A los 12 meses, el punto final primario (muerte CV/infarto/ictus) ocurrió en el 9.8% de los pacientes asignados a Ticagrelor y en el 11.7% de los pacientes asignados a Clopidogrel, reducción de riesgo Absoluto de 1.9%, RRR: 16% ($p<0.001$) el beneficio de ticagrelor fue consistente a través de la mayoría subgrupos estudiados. No se detectaron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor entre los dos fármacos (11.6% con Ticagrelor y 11.2% con Clopidogrel; $p=0.43$), aunque el Ticagrelor se asoció a un aumento de tasa de sangrado mayor no asociado con cirugía coronaria (4.5% vs. 3.8%; $p=0.03$).

Un análisis en 5216 pacientes ingresados con SCA estaba previsto el manejo no invasivo (28% del total de PLATO población de estudio). En comparación con clopidogrel, el ticagrelor se asoció con una menor incidencia de punto final primario (12,0% frente a 14,3%; HR: 0,85, IC95%: P 0,04) y mortalidad total sin aumentar, sangrado mayor. Estos

resultados señalan el beneficio de una inhibición intensa de P2Y12 con ticagrelor, se aplica a pacientes, independientemente de la estrategia prevista.

Este grupo de trabajo sugiere el uso de Ticagrelor, carga de 180mg lo antes posible y mantenimiento de 90mg C/12hs, al menos 12 meses, en pacientes con SCA SIN ST que vayan a intervencionismo. **Recomendación I, Nivel de evidencia B; Centros A.**

Se sugiere también el uso de Ticagrelor en igual dosis en pacientes con SCA SIN ST donde se planea una estrategia inicial no invasiva. **Recomendación I, Nivel de evidencia B; Centros A-B-C.**

TABLA 8. Recomendaciones de agentes antiplaquetarios orales.

Recomendaciones: Clase, Nivel.

Aspirina debe ser tomada por todos los pacientes sin contraindicaciones con dosis inicial de 150-300 mgr, y mantenimiento entre 75-100mgr/día. **Recomendación I.A.**

Inhibidor P2Y12 podría ser agregado a la aspirina, tan rápido como sea posible y mantener su indicación durante 12 meses, a menos que haya contraindicaciones, tales como excesivo riesgo de sangrado. **Recomendación I.A.**

Inhibidores de bomba de protones (preferentemente no omeprazol) en combinación con terapia dual antiplaquetaria, es recomendada en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, aconsejándose a los pacientes con múltiples factores de riesgo (infección c / Helicobacter pílori, edad >65 años, uso corriente de corticoides o anticoagulantes). **Recomendación I.A.**

La suspensión prolongada o permanente de inhibidor P2Y12 en el marco de los 12 meses posteriores al evento índice (SCA) es desaconsejado a menos que esté clínicamente indicado. **Recomendación I.C.**

Ticagrelor (180mgr carga/ 90mgr c/12 hs) es recomendado en todos los pacientes con moderado riesgo de eventos isquémicos (Ej. troponinas elevadas) observando estrategia de tratamiento inicial e incluyendo aquellos pacientes pre-tratados con clopidogrel el cual podría ser discontinuado cuando se comience con Ticagrelor). **Recomendación I.B.**

Prasugrel (60 mgr carga/10mgr mantenimiento) para pacientes que nunca tomaron antes inhibidores P2Y12, especialmente diabéticos, en quienes su anatomía coronaria se conoce y en los cuales se les realizó ATC.

No indicar si hay alto riesgo de sangrado que ponga en riesgo la vida u otras contraindicaciones. **Recomendación I.B.**

Clopidogrel en dosis de 600mgr (o una dosis supletoria de 300mgr al momento de ATC, a continuación de dosis de carga de 300 mgr) se recomienda para pacientes con estrategia invasiva programada, cuando el Ticagrelor o Prasugrel no es una opción. **Recomendación I.B.**

Dosis alta de mantenimiento de Clopidogrel (150 mgr/día) deberían ser considerados para los primeros 7 días en pacientes manejados con ATC y sin incremento de riesgo de sangrado. **Recomendación IIa.B.**

El incremento de la dosis de mantenimiento de Clopidogrel, se basa en el testeo de la función plaquetaria. No se recomienda de manera rutinaria, pero puede considerarse en casos seleccionados. **Recomendación IIb.B.**

Inhibidores de las Glicoproteínas IIb/IIIa.

Los inhibidores de la GP IIb/IIIa han demostrado ser efectivos en pacientes con SCA sin ST de alto riesgo que van a intervencionismo con angioplastia coronaria. Estos fármacos fueron muy utilizados en la década pasada. Sin embargo, el beneficio es infusión dependiente y su utilización con la extensión del bloqueo plaquetario dual oral los han ubicado en un nuevo lugar en la práctica clínica. Existe actualmente evidencia suficiente sobre la utilidad de los inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa en pacientes con angina,

particularmente en aquellos que serán sometidos a angioplastia, o por recurrencia de un nuevo episodio anginoso, por reaparición de inestabilidad hemodinámica, o por presentar clínicamente un riesgo elevado. Los tres agentes disponibles actualmente son:

1- **Eptifibatide**, del que se administran 130-180 mg/Kg. en bolo IV siguiendo luego con una infusión continua de 2 mg/Kg. hasta un máximo de 72 hs.

2- **Tirofiban**, el que se aplica en un régimen de 0,4 mg/Kg./min durante 30 minutos en infusión continua y luego se procede a mantener una infusión continua de 0,1 mg/Kg./min hasta un máximo de 48 hs. Estos fármacos deben asociarse siempre a heparina más aspirina.

3- **Abciximab** del que se administra un bolo de 0.25 mg por kg de peso, seguido de una infusión de 10ug por minuto durante 12 horas.

Conducta No Invasiva: Este consenso sugiere que, si se decide aplicar una estrategia no intervencionista, **NO** existe evidencia suficiente al momento actual, para utilizar Tirofiban y Eptifibatide en aquellos enfermos con elevación plasmática de troponinas, o que califiquen como de alto riesgo.

Este grupo de trabajo fuertemente No recomienda su utilización en fase clínica, donde no se practicará procedimiento percutáneo, debido a que en el balance riesgo beneficio, el alto riesgo hemorrágico contraindica su utilización. **Recomendación III, nivel de evidencia A; Centros A-B-C.**

Estos fármacos solo pueden ser indicados en forma asociada a la aspirina y heparina no fraccionada.

Conducta Invasiva: Este grupo de trabajo sugiere que, si se decide aplicar una estrategia intervencionista, existen evidencias suficientes al momento actual, para utilizar los siguientes fármacos: Abciximab, Tirofiban, y Eptifibatide en aquellos enfermos, que califiquen como de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, con una conducta invasiva y **terapia dual (Clopidogrel o Ticagrelor)** este grupo sugiere el uso de Inhibidores de la GP IIb/IIIa. **Recomendación I, nivel de Evidencia B, Centros A.**

Estos fármacos solo pueden ser indicados en forma asociada a la aspirina y heparina no fraccionada. En aquellos pacientes cuya estratificación de riesgo no corresponde a la mencionada previamente, la utilización de estos compuestos queda a criterio y juicio del operador del procedimiento, pero en general esta comisión no recomienda su utilización por alto riesgo hemorrágico. **Centros A-B.**

- **ANTICOAGULANTES:**

Los anticoagulantes se utilizan en el tratamiento del SCASEST para inhibir la generación y / o actividad de trombina, lo que reduce los eventos relacionados con trombo. Existe suficiente evidencia de que la anticoagulación es efectiva. Además de la inhibición de las plaquetas, la combinación con un anticoagulante es más eficaz que el tratamiento individual. Distintos anticoagulantes, que actúan a diferentes niveles de la cascada de coagulación, se han investigados o están bajo investigación en el SCASEST.

Figura 1.

Mecanismo de Acción de los Antitrombóticos: Anticoagulantes y Antiplaquetarios.

Se recomienda el uso de antitrombóticos en todo paciente con SCA sin ST tratados con terapia antiagregante dual. **Recomendación I, nivel de Evidencia A; Centros: A-B-C.**

La anticoagulación debe ser seleccionada de acuerdo con el riesgo isquémico y hemorrágico, eficacia, y perfil de seguridad de agente elegido.

1. Inhibidores indirectos de la coagulación (necesita antitrombina para su plena acción). Figura 1.

- Inhibidores Indirectos de la trombina:

Heparina No Fraccionada (HNF) y Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM).

- Inhibidores indirectos factor Xa: HBPM y Fondaparinux.

2. Inhibidores directos de la coagulación.

- Inhibidor Directo del Factor Xa: Apixaban, Rivaroxaban, Otamixaban.

- Inhibidor Directo de la trombina (DTI): Bivalirudina, Dabigatran.

Anticoagulantes Antitrombónicos Indirectos (Tabla 9).

El efecto beneficioso del uso intravenoso de la HNF ha sido documentado en varios estudios menores, pero recientemente ensayos clínicos importantes han demostrado que con el uso por vía subcutánea de HBPM, además de permitir un manejo simplificado de estos anticoagulantes, ya que no necesitan un control continuo de laboratorio.

Este consenso señala: el uso de antitrombónicos indirectos asociados a aspirina con las siguientes recomendaciones:

Heparina No Fraccionada:

Se recomienda dosis ajustada al peso, en una bolo inicial de 60-70 UI / kg con un máximo de 5.000 UI, seguido de una infusión inicial de 12-15 UI / kg / h, hasta un máximo de 1000 UI / h. Este régimen se recomienda para alcanzar el valor objetivo de KPTT. La ventana terapéutica es estrecha, se requieren controles frecuentes de KPTT, con un objetivo óptimo de 50-75 s, correspondiente a 1,5-2,5 veces el límite superior de lo normal. A mayores valores de KPTT, el riesgo de sangrado se incrementa, sin un mayor beneficio antitrombótico. Se sugiere un monitoreo adecuado con aPTT (al menos 3 controles en 24 horas). La utilización debe ser por un periodo no menor a 72 horas en ausencia de una intervención percutánea. **Recomendación I, nivel de Evidencia A; Centros A-B.**

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

Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM).

Existe evidencia de que las HBPM son al menos equivalentes a la HNF, tales como 1 mg./Kg de Enoxaparina, de 120 UI de Deltaparina o de 87-95 UI/kg de Nadroparina cálcica, todas aplicadas cada 12 hs., se obtienen resultados similares e incluso superiores. Enoxaparina en particular, ha demostrado una reducción global de la tasa de eventos combinados sobre la heparina sódica. Las HBPM no deberán utilizarse por menos de 72 horas ni más de 8 días. **Recomendación I, nivel de Evidencia A; Centros A-B-C.**

Se sugiere fuertemente el uso de estos antitrombónicos en aquellos pacientes que presenten desviaciones del segmento ST como infradesnivel documentado o supradesnivel transitorio y resuelto, sin suponer esto último un infarto agudo de miocardio en curso.

En comparación con HNF, enoxaparina significativamente reduce las probabilidades de:

- Infarto de miocardio no fatal,
- Muerte o IM no fatal,
- Muerte o infarto de miocardio o revascularización urgente.

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

Se debe considerar extender su uso a las siguientes situaciones clínicas:

1. Signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de presunción isquémica.
2. Angor prolongado y nuevas ondas T negativas en más de dos derivaciones.
3. Pacientes que en estudio cinecoronariográfico (CCG) efectuado por angina inestable presentan imágenes altamente sospechosas de trombo coronario.
4. Que el criterio del médico actuante presuma enfermedad coronaria activa, llegado el enfermo al Centro Asistencial bajo tratamiento previo con beta bloqueantes y aspirina.

5. En los pacientes que presentan recurrencia isquémica durante su internación.

Recordar:

1- El monitoreo de la HNF EV en Unidad Coronaria se realizará con determinaciones de KPTT a las 6 hs del inicio y como mínimo una determinación diaria. En caso de no encontrarse en rango óptimo repetir cada 6 a 12 hs.

Ante cambios clínicos del paciente (Angina recurrente o refractaria, sangrado o inestabilidad hemodinámica) solicitar nuevo KPTT cada 6 hs. salvo 2 mediciones en rango adecuado.

2- Las heparinas de bajo peso no requieren monitoreo salvo insuficiencia renal (Cl. Creatinina < 30 ml. /min.): solicitar anti Xa: 0.8 - 1 U. / ml.

3- Solicitar como mínimo un recuento plaquetario bajo terapéutica con heparina. En aquellas circunstancias en la cual un enfermo se encuentre dentro del laboratorio de hemodinámica se recomienda que el método de laboratorio ideal para el uso de heparina intra-procedimiento es el tiempo de coagulación activado (TCA). Ante la no disponibilidad de este método, el KPTT es una alternativa válida.

TABLA 9. Agentes Antitrombóticos indirectos.

Druga / Condición Clínica / Contraindicaciones / Dosis.

Heparina no Fraccionada.

Angina de Intermedio y Alto riesgo / Sangrado activo mayor, trombocitopenia severa, trombocitopenia inducida por heparina previa, imposibilidad de monitorear el estado de la coagulación con intervalos apropiados / Bolo: 70-80 U/Kg Infusión: 15-18 U/Kg titulado para mantener una PTT 1,5 veces del control.

Enoxaparina Angina de Intermedio y Alto riesgo / Sangrado activo mayor, trombocitopenia severa, Trombocitopenia inducida por heparina previa, Hipersensibilidad a la Heparina o productos de cerdo / 1 mgr/kg. sc dos veces al día por 48hs. o hasta la estabilidad del paciente. Para pacientes de alto riesgo se puede considerar un bolo adicional de 30 mg.

Dalteparina Angina de Intermedio y Alto riesgo / Idem / 120 UI/kg sc cada 12 hs.

Nadroparina Angina de Intermedio y Alto riesgo / Idem / 0,1 ml/10kg sc cada 12hs.

Consideraciones en pacientes bajo tratamiento con HNF:

Bolo sin IIb/IIIa: 100 U. /kg para TCA >300 seg.

Bolo con IIb/IIIa: 70 U. /kg para TCA 200-250 seg.

Bolo si recibió heparina o trombolíticos pre-angioplastia (ATC): Si TCA: >300 seg: nada; 226-299 seg: 50 U /kg; 225-150 seg: 75 u. /kg; <150 seg: 100 U /kg.

Consideraciones en pacientes bajo tratamiento con HBPM:

Pre -ATC: no administrar 12 hs. previas: **Nivel A.**

Momento de retirar introductores:

1- Retirar con valor TCA <170 seg, o KPTT <1.5 del valor basal.

2- Compresión manual hasta asegurar hemostasia local.

Extremar cuidados si se usaron inhibidores GP IIb/IIIa. Se podrían utilizar dispositivos de cierre arterial.

3- Compresión mecánica o vendaje compresivo por 6 horas adicionales.

4- Deambulación a las 24 hs. si se usaron inhibidores GP IIb/IIIa y evitar esfuerzos por 48 hs adicionales.

Conducta ante una Hemorragia Mayor con Inhibidores GP IIb/IIIa:

- a- Suspender la droga.
- b- Solicitar KPTT y revertir con sulfato protamina.
- c- Indicar concentrados plaquetarios si se utilizó Abciximab, recordar que el efecto de los inhibidores reversibles desaparece en 6 hs.
- d- Si se localiza en sitio de punción comprimir la zona afectada.

Manejo de las Trombocitopenias con Inhibidores GP IIb / IIIa.

- a- Suspender infusión GP IIb / IIIa si el recuento plaquetario $<90.000/mm^3$.
- b- Suspender heparina, ya que no es posible discernir cuál es el responsable de la trombocitopenia.

Intervención quirúrgica urgencia bajo inhibidores GP IIb/IIIa.

- a- Suspender infusión inhibidor de la GP IIb / IIIa.
- b- Revertir efecto heparínico con sulfato de protamina si no es una cirugía de revascularización miocárdica.
- c- Si se administró Abciximab indicar concentrados de plaquetas, algunos autores sugieren uso de APROTININA 5.000.000 KIU.
- d- Recordar que con los inhibidores reversibles su efecto antiagregante desaparece a las 6 hs. por lo que no requieren transfusión plaquetas.

Intervención Quirúrgica de Emergencia o Hemorragia Mayor en un paciente tratado con Heparinas Bajo Peso Molecular.

- a- Diferir cirugía dentro de lo posible a 12 hs. última aplicación.
- b- Sulfato de protamina y plasma fresco congelado revierten en forma parcial su efecto. Recordar que la incidencia de hemorragia mayor es de baja frecuencia.

Indicaciones para uso de Antitrombóticos en la sala de hemodinamia durante la Angioplastia Transluminal Coronaria.

HNF: Nivel A.

- Bolo sin IIb/IIIa: 100 U. /kg. para TCA > 300 seg.
- Bolo con IIb/IIIa: 70 U. /kg. para TCA 200-250 seg.
- Bolo si recibió heparina o trombolíticos pre - ATC:
 - Si TCA: >300 seg: nada.
 - 226 - 299 seg: 50 U. /kg.
 - 225 - 150 seg: 75 u. /kg.
 - < 150 seg: 100 U. /kg.

HBPM: Pre -ATC: no administrar 12 hs. previas: Nivel A.

Nota: Advertencia sobre Heparinas de Bajo Peso Molecular:

Este grupo de trabajo pone en alerta a la comunidad científica que existen en el mercado productos bio similares no testeados en ensayos clínicos. Al ser productos biológicos, se desconocen los efectos inmunológicos que puedan eventualmente aparecer en la población. **Recomendación IIa, Nivel de Evidencias B; Centros: A-B.**

Fondaparinux.

Fondaparinux, es un pentasacárido sintético, inhibidor indirecto del Factor X activado, con una capacidad de unión altamente específica con la antitrombina. Su biodisponibilidad es del 100% tras la administración subcutánea y tiene una vida media más larga que la HNF o HBPM. No hay ningún antídoto actualmente disponible. Sus efectos no se revierten con protamina, pero puede ser eficaz para tal objetivo, el factor VIIa recombinante. Tiene un

efecto mínimo sobre las pruebas estándar para monitorizar la terapia antitrombótica y tiene una incidencia del 2.9% de trombocitopenia con la dosis de 2,5mg./día.

La dosis estándar para los pacientes con SCA es 2.5 mg / día por vía subcutánea. Con esta dosis, el 64 al 77% es excretado por orina sin modificarse durante hasta 72hs. La eliminación total se reduce en un 25% en la insuficiencia renal crónica leve con un clearance de creatinina entre 50-80ml/m y del 40% cuando es de 30-50ml/m y del 55% cuando es menor a 30ml/m. La eliminación renal también disminuye en mayores de 75 años en un 25% y en un 30% cuando pesan menos del 50kgs.

Este fármaco fue investigado en el ensayo OASIS-5, con pacientes con SCASEST (edad media 66 años) fueron asignados al azar a fondaparinux (N = 10.057; 2,5 mg s/c, con una media de tratamiento duración de 5,4 días) o enoxaparina (N = 10.021; 1 mg / kg dos veces al día, S/C; media del tratamiento duración de 5,2 días). La aspirina (97%) y clopidogrel (67%) se administraron en dos brazos del ensayo.

Los resultados primarios incluyeron sangrado mayor a los 9 días o la muerte, IM o isquemia refractaria a los 9 días y los resultados secundarios fueron evaluados a los 30 días. En comparación con enoxaparina, fondaparinux mostró de manera significativa:

- Reducción del riesgo de sangrado mayor a los nueve días (el resultado primario de seguridad) (2,2% con fondaparinux vs, 4,1% con enoxaparina, HR 0,52 [IC 95%: 0,44 a 0,61], p <0,001) y a los 30 días (3,1% con fondaparinux vs 5,0% con enoxaparina: HR 0,62 [IC 95%: 0,54 a 0,72], p <0,001).

- Reducción en el riesgo combinado de muerte, infarto, isquemia refractaria o hemorragia mayor a los nueve días. 7,3% fondaparinux vs. 9,0% con enoxaparina HR 0,81 [IC 95%: 0,73 a 0,89], p <0,001) y a los 30 días (10,2% fondaparinux vs 12,4% enoxaparina: HR 0,82 [IC 95%: 0,75 a 0,89], p <0,001).

- Reducción del riesgo de muerte a los 30 días (2,9% fondaparinux vs 3,5% enoxaparina, HR 0,83 [IC 95%: 0,71 a 0,97], p = 0,02).

Para este grupo de trabajo, fondaparinux puede aplicarse con **Recomendación I, evidencia B; Centros A - B - C.**

Anticoagulantes Antitrombóticos directos.

Hirudina: es un inhibidor directo de la trombina circulante como también de la unida a la fibrina. Las ventajas de esta droga son que no necesita unirse a la antitrombina III, que la anticoagulación es más constante y que requiere menos controles (aPTT). No existen recomendaciones actuales para su utilización.

Hirulog o Bivalirudina: es un inhibidor directo de la trombina soluble y unida al coágulo. Tiene un rápido inicio de acción y tiene una vida media de 25 minutos, por lo que se administra por vía intravenosa. Se degrada principalmente por la escisión proteolítica, y un componente significativo se elimina también por excreción renal.

Los ensayos que compararon la Bivalirudina con heparina + IGP sugieren que la Bivalirudina pueden ofrecer una protección anti isquémica equivalente con sangrado reducido. El ensayo **ACUITY** reclutó 13.819 pacientes con SCASST que fueron descritos como SCA de "moderado a alto riesgo". Los autores concluyeron que pacientes sometidos a angiografía precoz el uso de Bivalirudina sola (pero con el rescate de GPI si está clínicamente indicado) se asoció con tasas de isquemia que fueron similares a las de los pacientes que recibieron heparina o Bivalirudina +IGP, con una tasa de sangrados significativamente menor. La Bivalirudina también redujo las complicaciones hemorrágicas en el **REPLACE-2** trial. En la práctica actual, se utiliza como anticoagulante durante ATC, como alternativa a la combinación de heparina y IGP, iniciado en el momento de la ATC. También está aprobado para su uso en pacientes con SCASST con intervención invasiva urgente o temprana (angiografía coronaria con ATC / CRM / tratamiento médico como se

indica). Se inicia antes de la angiografía en combinación con aspirina y clopidogrel y se continúa luego de ATC en los que se someten a este procedimiento.

Cuando se inicia la ATC, la dosis recomendada es un bolo inicial de 0,75 mg y una infusión de 1.75mg/kg/hrs. durante la ATC. Luego de la misma, continuar con 0.25mg/kg/hrs. Opcionalmente se puede continuar si es clínicamente apropiado.

Cuando se inicia antes de la angiografía, se recomienda un bolo de 0,1 mg / kg e infusión de 0.25mg/kg/hrs. Si se continúa con una ATC administrar un bolo adicional de 0,5 mg / kg y luego proseguir con una infusión de 1.75mg/kg/hrs durante la misma. Después de la ATC, una infusión de 0.25mg/kg/hrs puede ser opción seguir, pero en general no es necesario. Para los pacientes que son manejados médicamente o van a cirugía coronaria después de la angiografía, la infusión también puede ser continuada opcionalmente.

Sin embargo, estos resultados obtenidos con la bivalirudina con disminución de eventos isquémicos dependen de la antiagregación plaquetaria basal que tiene el paciente. Se observó en el estudio ACUITY, que cuando ésta no se utiliza con una tienopiridina (generalmente clopidogrel) puede aumentar el riesgo de eventos isquémicos.

Este grupo sugiere su utilización en pacientes con SCA que están pre-tratados con clopidogrel y que serán sometido a una angiografía temprana (<24 horas desde el ingreso)⁵⁵. **Nivel de Recomendación: I, Nivel de Evidencias B; Centros: A.**

Trombolíticos.

Han demostrado su inutilidad en este cuadro clínico. Existe fuerte evidencia de que estos fármacos pueden incrementar la mortalidad un 14%. **Nivel de Recomendación: III, Nivel de Evidencias A; Centros: A-B-C.**

Anticoagulación Oral.

Anticoagulación y Doble Anti agregación Plaquetaria (DAP) con aspirina y un inhibidor P2Y12 se recomienda como tratamiento de primera línea en la fase inicial de SCASEST. La anticoagulación está limitada a la fase aguda, mientras que se recomienda para DAP 12 meses con o sin implantación de stent. *Un número importante de pacientes (6-8%) con SCASEST tienen indicación para la anticoagulación a largo plazo con un antagonista vitamina K (AVK) oral, debido a varias patologías, tales fibrilación auricular con riesgo embólico alto o intermedio, válvulas cardíacas mecánicas o tromboembolismo venoso. La terapia dual (es decir, ácido acetilsalicílico o clopidogrel más un AVK) o triple terapia (DAP más AVK, se asocia con un aumento de tres a cuatro veces de complicaciones hemorrágicas mayores.*

Si la terapia con AVK debe administrarse en combinación con clopidogrel y / o dosis baja de aspirina a largo plazo, está justificado un RIN con valores en el rango de 2.0-2.5 y controles estrictos para evaluar sangrados, como el 50% de los sangrados son digestivos debe instalarse terapia de protección gástrica. **Recomendación I. Nivel de Evidencia A.**

En pacientes con fibrilación auricular que presentan un SCASEST en quienes se debe implementar DAPT + ACO a largo plazo se debe valorar el HAS-BLEED. En pacientes con bajo o intermedio riesgo de sangrado, con stent metal o stent liberadores de drogas, se recomienda, 6 meses de DAPT, aspirina no más 100mg y clopidogrel 75mg + ACO con warfarina/acenocumarol (RIN-2.0-2,5) de 6 a 12 meses ACO + clopidogrel 75mg o aspirina 100mg. En pacientes con alto riesgo de sangrado el stent con drogas debería ser evitado, se recomienda 4 semanas de DAPT + ACO (RIN 2.0-2,5), 6 a 12 meses ACO + clopidogrel 75mg o aspirin 100mg. o menos.

No existen en la actualidad firmes recomendaciones para nuevos ACO acerca de la triple terapia dada la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en pacientes sometidos a un procedimiento intervencionista percutáneo. Dada la falta de datos, no es razonable utilizar nuevos ACO en lugar de warfarina.

Antitrombóticos Directos por vía oral:

En los últimos años se están evaluando, aún en fase de investigación, nuevos compuestos con capacidad directa de inhibir el factor Xa por lo que no están aprobados para su utilización en este escenario, dado los resultados obtenidos a la fecha.

Rivaroxaban en el estudio **ATLAS-2 ACS** mostró una reducción significativa de muerte por toda causa, infarto o ACV cuando se agregó a la terapia habitual con aspirina y clopidogrel, no obstante un importante aumento del sangrado mayor en el análisis de seguridad.

Apixaban, otro inhibidor del Factor Xa, en el estudio **APPRAISE-2** se comparó contra aspirina y clopidogrel como terapéutica antitrombótica habitual. Este estudio debió ser suspendido precozmente por incremento de sangrado.

Estos 2 estudios plantean la no conveniencia de la triple terapia (antiagregación dual + anticoagulación) por aumento de las tasas de sangrado.

Dabigatran: Inhibidor directo factor Xa, aún en fase de investigación clínica en el escenario de los SCA sin ST.

Estatinas.

Ver manejo de los lípidos.

Inhibidores de la Enzima de Conversión.

Existe evidencia de tipo A sobre la neutralidad en términos de eficacia sobre el placebo con la utilización de estos fármacos en poblaciones con indicación de cinecoronariografía de urgencia.

Los IECA son beneficiosos para reducir el remodelado ventricular y mejorar la supervivencia de los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida (con o sin insuficiencia cardíaca clínica) después de un IAM. Por lo tanto, su uso inicial en el contexto de los SCA estuvo limitado a los pacientes con función sistólica ventricular izquierda deprimida.

Posteriormente, varios estudios clínicos indicaron que los IECA tenían efecto antiaterogénico en pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis o enfermedad aterosclerótica establecida, independientemente de la función ventricular izquierda y más allá de su efecto en la presión arterial.

Los metaanálisis de los mayores estudios clínicos realizados con el objetivo principal de demostrar el efecto antiaterogénico de los IECA demostraron una reducción del riesgo de muerte a 4 años de un 14% en este contexto clínico. La prescripción de IECA debe restringirse a las dosis de eficacia probada. La aplicabilidad de estos hallazgos, aunque se ha documentado en el contexto de la enfermedad arterial coronaria, se ha extendido a todos los pacientes con SCA y EEST.

Con deterioro de la función sistólica ventricular izquierda, el uso de un IECA por vía oral debe iniciarse en el primer día después del ingreso, en ausencia de contraindicaciones. El tratamiento debe iniciarse durante la hospitalización.

Recomendaciones sobre el uso de IECA.

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

Los IECA deben considerarse para todos los demás pacientes para prevenir la recurrencia de los episodios isquémicos. **Recomendación IIa, evidencia B.**

Los fármacos y las dosis recomendadas son las de eficacia probada.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Los estudios clínicos recientes han documentado claramente que los antagonistas del receptor de la angiotensina II (**ARA-II**) pueden utilizarse en pacientes con infarto agudo de miocardio con función sistólica ventricular izquierda reducida.

Pueden emplearse en lugar de los IECA. A diferencia de los IECA, no hay datos firmes sobre su uso como agentes antiaterogénicos.

En los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida, el tratamiento con ARA-II debe iniciarse el primer día después del ingreso, en ausencia de contraindicaciones.

Recomendaciones sobre el uso de ARA-II.

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

Antagonistas del receptor de aldosterona.

La **espironolactona** ha demostrado ser beneficiosa para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca severa crónica (clases III y IV de la NYHA).

El uso crónico de espironolactona conlleva, en una minoría de pacientes, el desarrollo de ginecomastia relacionada con la unión del fármaco a los receptores de progesterona.

La **eplerenona** es un nuevo antagonista del receptor de aldosterona, con una afinidad por el receptor de progesterona 1.000 veces menor que la espironolactona.

La eplerenona se ha evaluado en un estudio clínico aleatorizado y controlado por placebo en pacientes que habían sufrido un IM (con o sin elevación del segmento ST) y disfunción sistólica ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes mellitus.

El empleo de eplerenona oral en etapa aguda, junto con un tratamiento médico e invasivo óptimos, se asoció a mejor resultado clínico (morbilidad y mortalidad). Los antagonistas del receptor de aldosterona no deben usarse en caso de insuficiencia renal severa (creatinina sérica >2,5 mg/dl [221 μmol/l] en varones y >2 mg/dl [177 μmol/l] en mujeres), hiperpotasemia o imposibilidad de realizar exámenes seriados para monitorizar la concentración de potasio.

Recomendaciones para los antagonistas del receptor de aldosterona.

El bloqueo del receptor de la aldosterona debe considerarse en pacientes con IM tratados con IECA y bloqueadores beta, con fracción de eyección ventricular izquierda <40% con diabetes o insuficiencia cardíaca como co-morbilidades, siempre en ausencia de disfunción renal significativa o hiperpotasemia. ***Recomendación I, evidencia B.***

Estrategia de Manejo en SCA sin ST.

La estratificación del riesgo debe realizarse lo antes posible para identificar a los individuos de alto riesgo rápidamente y reducir el retraso a una estrategia invasiva precoz. Sin embargo, los pacientes con SCASEST representan una población heterogénea en términos de riesgo y pronóstico. Muchos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y meta-análisis evaluaron los efectos de una rutina invasiva vs conservadora o selectiva en el corto y largo plazo. El beneficio de revascularización es difícil de comparar y tiende a ser subestimado en estos ensayos debido a diferentes proporciones de entrecruzamiento de la rama conservadora a la invasiva (varían desde el 28% hasta un máximo de 58%). Diferentes meta-análisis de ECA compararon la angiografía de rutina seguida de revascularización con una estrategia invasiva selectiva, mostraron reducir las tasas de muerte e IAM combinada, con una tendencia no significativa en reducir el número de muertes y una reducción significativa de IAM, con estrategia invasiva de rutina.

Un reciente meta-análisis, basado en datos de pacientes individuales del **FRISC-2**, **ICTUS** (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes), y **RITA-3** (Randomized Intervention Trial of unstable Angina-3), estudios que comparan estrategias invasivas de rutina versus estrategia selectiva muestra una reducción en las tasas de mortalidad e IM no fatal a 5 años de seguimiento, con diferencias significativa (RR 34%) en pacientes de alto riesgo, y con tendencia no significativa en riesgo intermedio e incluso en los de bajo riesgo.

Estos resultados avalan el uso de una estrategia invasiva de rutina en SCASST, en servicios que reúnan la experiencia y resultados requeridos por los estándares internacionales, que avalan fuertemente la estratificación de riesgo en la toma de decisiones en este cuadro clínico.

Estrategia médica no invasiva:

Esta comisión asume que la **estrategia no Invasiva** es aquella que, salvando las situaciones que se detallan más abajo, intentará utilizar una estrategia farmacológica agresiva con el propósito de estabilizar el cuadro clínico y realizar un test de evocación de isquemia durante la fase hospitalaria luego de al menos 72 horas de terapéutica combinada antitrombótica y antiisquémica adecuada y de acuerdo al resultado indicar coronariografía⁵⁶. Se recomienda una estratificación de riesgo minuciosa debido a la población heterogénea en términos de riesgo y pronóstico.

Estrategia Invasiva:

Esta comisión asume que la **estrategia Invasiva** es aquella en que se indica la angiografía diagnóstica a todo paciente de muy alto, alto y moderado riesgo e indicar la revascularización de acuerdo a la anatomía coronaria sin necesidad de realizar un test de evocación de isquemia durante la fase hospitalaria. La precocidad con que se realice la coronariografía dependerá del grado de severidad del riesgo.

Tiempo en Estrategia Invasiva.

El momento óptimo de la angiografía y revascularización en SCASST se ha estudiado en múltiples estudios. Sin embargo, los pacientes con muy alto riesgo, es decir, aquellos con angina refractaria, falla cardíaca grave, arritmias ventriculares, o inestabilidad hemodinámica, generalmente no se incluyen en ECA. Estos pacientes deben ser evaluados rápidamente para estrategia invasiva independientemente de los hallazgos en ECG o biomarcadores. Se deberá hacer dentro de las 2hs cuando tenga criterios de muy alto riesgo.

Angiografía de Urgencia (Menos 2hs).

Se sugiere indicar una angiografía de urgencia a los pacientes que presentan muy alto riesgo isquémico:

- a) Inestabilidad Hemodinámica.
- b) Certeza de bloqueo de rama izquierda agudo.
- c) Insuficiencia Cardíaca isquémica.
- d) Inestabilidad eléctrica que induzca inestabilidad hemodinámica.
- e) Angina post infarto agudo de miocardio asociado a cambios eléctricos a distancia.
- f) Angina refractaria al tratamiento médico óptimo.

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

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

Existe debate de si la angiografía temprana seguida de revascularización en forma rutinaria disminuye eventos duros. Hay una creciente evidencia que sugiere un beneficio de la estrategia invasiva dentro de las 24 h en pacientes de riesgo alto. El estudio **TIMACS**

reveló una reducción significativa del 38% en muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 6 meses en los pacientes de alto riesgo (score GRACE ≥ 140), con una estrategia invasiva temprana (≤ 24 h) en comparación con una estrategia diferida (≥ 36 h). No se observó diferencias significativas en los pacientes con un riesgo bajo a intermedio perfil (score GRACE ≤ 140).

Recientemente el estudio **LIPSIA-NSTEMI Trial**, en 600 pacientes con SCASEST, aleatorizada a estrategia inmediata (menos 2hs después de randomizado, $n=201$), tiempo medio de angiografía 1,1 hora, o estrategia invasiva diferida ($n=200$, ventana de tiempo 10-48hs, media 18,3 hs.) o estrategia invasiva con estabilización médica ($n=201$, media al estudio 67,2hs), demuestra que la estrategia invasiva inmediata es segura, que no confiere ventajas sobre estrategia invasiva temprana o electiva.

En resumen, el momento de la angiografía y revascularización debe basarse en el perfil de riesgo del paciente. En los pacientes de alto riesgo con un riesgo GRACE ≥ 140 o con al menos un criterio mayor riesgo alto, **estrategia invasiva temprana dentro de 24 horas** parece ser el tiempo razonable.

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

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

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

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

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

En pacientes con bajo riesgo clínico (score GRACE ≤ 140), la estrategia invasiva puede ser retardada sin mayor riesgo, pero puede ser realizada en la misma internación, preferentemente en las primeras 72 hs. En Centros B y C, el traslado no es de urgencia pero puede ser planeado a las 72hs de la admisión, si presenta criterios de la Tabla 10.

Recomendación 1 Nivel de evidencia A. Centros A.

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

TABLA 10. Estrategia Invasiva de acuerdo al riesgo del paciente y al tiempo de Implementación de la coronariografía.

Centros A: Estrategia Invasiva de Urgencia: menos de 2 hs.

- a) Inestabilidad Hemodinámica.
- b) Insuficiencia Cardíaca isquémica
- c) Inestabilidad eléctrica que induzca inestabilidad hemodinámica.
- d) Angina post infarto agudo de miocardio asociado a cambios eléctricos a distancia.
- e) Angina refractaria al tratamiento médico óptimo. f) BCR1 agudo.
- g) Insuficiencia mitral nueva o agravamiento de preexistente
- h) Supra-desnivel del ST transitorio.

Centros A: Estrategia Invasiva Temprana, menos de 24 hs.

- a) Un criterio de alto riesgo: 1- Cambios dinámicos en ECG; 2- Elevación de troponinas.
- b) Score GRACE mayor a 140.

En centros B: Estrategia invasiva dentro de las 72hs o previo al alta. Derivar a Centro A, dentro 72 horas

- a) Recurrencia de síntomas.
- b) Fracción eyección de ventrículo izquierdo reducida (LVEF $< 40\%$).
- c) Cirugía revascularización miocárdica previa.
- d) Diabetes Mellitus. -- e) Insuficiencia renal.
- f) ATC en los últimos 6 meses.

Figura 3: Flujograma del manejo del SCASEST de acuerdo al riesgo del paciente y a la complejidad del Centro en donde se encuentre.

Balón de Contrapulsación Intra Aórtico:

Cuando persiste el angor refractario al tratamiento médico con o sin inestabilidad hemodinámica se sugiere estabilizar la falla hemodinámica y/o el angor refractario preferentemente con la utilización del Balón de Contrapulsación Intra -Aórtico incluso durante el procedimiento de cateterismo y dejarlo con el mismo, si el enfermo es pasible de tratamiento quirúrgico. En este caso se dejará insertado hasta que éste se lleve a cabo o el paciente se estabilice en caso de que el procedimiento quirúrgico por algún motivo se resuelva posponer.

Recomendaciones para la elección de una estrategia de revascularización: ATC o cirugía de revascularización miocárdica.

- Informar a los pacientes claramente sobre los riesgos y beneficios de los tratamientos que se ofrecen. La información debe ser adecuada al riesgo subyacente del paciente de un futuro evento cardiovascular adverso y cualquier comorbilidad.
- Aconsejar a los pacientes sobre la elección de la estrategia de revascularización (ATC o cirugía), teniendo en cuenta los hallazgos angiográficos coronarios, comorbilidades, y los beneficios y riesgos de cada intervención.
- Cuando se ha definido por alguna estrategia de revascularización, definir la misma (ATC o CRM) en discusión con participación de clínico cardiólogo, cirujano cardíaco, hemodinamista y demás integrantes del sistema sanitario para realizar una acción más favorable a las necesidades del paciente. Informar la elección de estrategia de revascularización seleccionada con el paciente, escuchando también su decisión ⁵⁷⁻⁵⁸.

Alta Hospitalaria: Estas guías sugieren fuertemente la indicación por escrito a los pacientes de las recomendaciones indicadas.

Los informes provenientes de registros internacionales, atribuyen a la falta de precisas indicaciones médicas el hecho de que el 88% de las recomendaciones indicadas no sean seguidas en forma absoluta ⁵⁹⁻⁶⁰.

Las indicaciones generales comprenden la escritura clara, legible, con la explicación adicional sobre:

Medicación: dosis, frecuencia, efectos colaterales.

Alertar sobre la aparición de nuevos síntomas (disnea, síncope, etc.).

Alertar sobre la aparición de nuevos eventos anginosos o de cambios en el patrón de angina: El entrenamiento del paciente sobre cómo actuar, con la utilización de nitratos sublinguales u otras formas farmacéuticas, así como reducir el tiempo desde la aparición de un síntoma hasta la consulta, es altamente recomendable por este grupo.

Controles Pre alta: No existen evidencias que, estudios de valoración de la función ventricular o evocación de isquemia en aquellos sujetos externados en forma asintomática luego de un procedimiento de revascularización percutánea o quirúrgica, deba practicarse antes de los 6 meses del mismo.

Si el paciente fue sometido a una **angioplastia coronaria**, el alta podría plantearse a las 24 hs del procedimiento si no han ocurrido complicaciones.

A todos los pacientes dados de alta se deberá reanalizar cuidadosamente:

- Evolución continua del enfermo para la detección precoz de la recurrencia de la isquemia miocárdica y valoración de la función ventricular.
- Decisión acerca de la indicación de angiografía y/o revascularización coronaria.
- Diseño de la estrategia e inicio del tratamiento de prevención secundaria.

Los pacientes que luego del ingreso, manejo, evaluación, estratificación de riesgo y tratamiento permanecen asintomáticos por un lapso no menor de 48 hs. pueden ser dados de alta del hospital.

El **alta precoz** se reserva para pacientes que reúnen las siguientes características:

1. Pacientes tratados con angioplastia exitosa precoz, sin lesiones de otros vasos, con buena función ventricular y ausencia de complicaciones.
2. Pacientes tratados médicamente, y que han permanecido asintomáticos durante la internación, con buena función ventricular y ausencia de isquemia (espontánea o inducible).

Controles post-ALTA:

Control de factores de riesgo:

- 1) dejar de fumar.
- 2) plan de ejercicio diario.
- 3) dieta hipolipemiante.
- 4) control de peso.
- 5) control de hipertensión arterial (en valores no superior a 130/85)
- 6) control de glucemia en los diabéticos.

Estudios Funcionales de Control:

A. Pacientes tratados con angioplastia exitosa precoz, sin lesiones de otros vasos, con buena función ventricular y ausencia de complicaciones:

No existe evidencia que sugiera que los mismos deben realizarse antes del mes 6.

Existe evidencia de tipo B para no indicar una prueba de provocación de isquemia en los primeros 30 días.

En pacientes con SCA sin ST, tratados con stent (Metal o con droga) se debe indicar aspirina indefinidamente. **Recomendación I, Nivel de evidencia A; centros A.** Asociado a Inhibidores de P2Y12, Clopidogrel 75mg/día, Prasugrel 10mg/día o Ticagrelor 90mg c/12hs (con ticagrelor se sugiere dosis no mayores a 100mg/día de aspirina) al menos 12 meses desde el SCASEST. **Recomendación I, Nivel de evidencia B.**

Existe evidencia tipo A para la prescripción de estatinas en TODOS los pacientes y mantener niveles plasmáticos de LDL colesterol menores a 70 mg/dl.

B. Pacientes tratados médicamente, y que permanecieron asintomáticos durante la internación, con buena función ventricular y ausencia de isquemia (espontánea o inducible):

En pacientes con SCA sin ST tratados médicamente se debe indicar aspirina indefinidamente. **Recomendación I, Nivel de evidencia A.**

Asociado a Inhibidores de P2Y12, Clopidogrel 75mg/día, Prasugrel 10mg/día, o Ticagrelor 90mg c/12hs (Con ticagrelor se sugiere dosis no mayores a 100mg/día de aspirina) al menos 12 meses. **Recomendación I, Nivel de evidencia B; para todos los centros.**

Existe evidencia tipo A para la prescripción de estatinas cuando los niveles plasmáticos de LDL colesterol supere los 120 mg/dl.

Existe evidencia tipo A para la prescripción de estatinas en TODOS los pacientes y mantener niveles plasmáticos de LDL colesterol menores a 70 mg/dl.

C. Programa de Rehabilitación y retorno a la actividad física:

Después de un SCASEST es preciso realizar una evaluación de la capacidad funcional y de la capacidad integral de rehabilitación cardíaca.

Todos los pacientes (independientemente de su edad) deben recibir consejos sobre supatología y ofrecer un programa de rehabilitación cardíaca con ejercicio.

Los programas de rehabilitación cardíaca deben prestar una gama de opciones, y los pacientes deben ser alentados a asistir a todos los que de acuerdo a su capacidad funcional puedan realizar y no deben ser excluidos de todo el programa si deciden no concurrir a determinados ejercicios.

Si un paciente tiene afecciones clínicas cardíacas u otros que pueden empeorar durante el ejercicio, estos deben ser tratados si es posible antes de que el paciente se someta al programa de rehabilitación cardíaca. Para algunos, aquel programa puede ser adaptado por un profesional sanitario debidamente calificado.

A los pacientes estables con disfunción ventricular izquierda, con seguridad se les puede ofrecer un programa de rehabilitación cardíaca.

- **ABREVIATURAS**

ACC: American College of Cardiology.

ACr: aclaramiento de creatinina.

ADP: difosfato de adenosina.

AHA: American Heart Association.

AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroides.

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

AVK: antagonista de la vitamina K.

ATC: intervención coronaria percutánea.

BNP: péptido natriurético tipo B.

CCS: Canadian Cardiovascular Society.

CK: creatinincinasa.

CK-MB: fracción miocárdica de la creatinincinasa.

COX: ciclooxigenasa.

CPG: Comité para las Guías de Práctica Clínica.

DPG: difosfoglicérico.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

ECG: electrocardiograma.

Factor Xa: factor X activado.

GP IIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

HNF: heparina no fraccionada.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IC: intervalo de confianza.

IDT: inhibidores directos de la trombina.

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

IM: infarto de miocardio.

IMC: índice de masa corporal.

INR: razón normalizada internacional.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

METS: equivalentes metabólicos.

MPO: mieloperoxidasa.

NIC: nefropatía inducida por contraste.

NNT: número necesario de pacientes que se debe tratar.

NT-pro BNP: N-terminal del pro péptido natriurético tipo B.

OR: odds ratio.

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

PF4: factor plaquetario 4.

RM: resonancia magnética.

RR: relación de riesgo.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

TC: tomografía computarizada.

TCA: tiempo de coagulación activado.

TEV: tromboembolia venosa.

TFG: tasa de filtración glomerular.

TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

TnIc: troponina cardiaca I.
TnTc: troponina cardiaca T.
t-PA: activador del plasminógeno tisular.
TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.
TVP: trombosis venosa profunda.

- **ACRONIMOS**

ACUTE-2: (Combinación Antitrombóticos Usando Tirofiban and Enoxaparina).
ACUITY: (Estrategia de cateterización y urgente intervención en agudos).
ASPIRE (Arixtra Study in Percutaneous Coronary Interventions).
BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation).
CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events).
CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment).
CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study).
CARDS: Cardiology Audit and Registration Data Standards.
CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance).
CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation).
CRUSADE (Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines).
CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events).
DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction).
EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition In patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes).
ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy).
ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events).
FRISC (Fast Revascularization during In Stability in Coronary artery disease).
FRISC-2 (Fragmin and Fast Revascularization during In Stability in Coronary artery disease II).
GRACE: (Global Registry of Acute Coronary Events).
GUSTO: (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries).
GUSTO-2: (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II).
GUSTO-4: (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries IV).
GUSTO-4-ACS: (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes).
HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metopropol Trial).
HOPE (Heart Outcomes Prevention evaluation study).
ICTUS: (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome).
IMPACT-2: (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II).
INTERACT: (Integrilin and Enoxoparin Randomized Assessment on Acute Coronary Syndrome Treatment).
IONA: (Impact of Nicorandil in Angina).
ISAR: (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen).
ISAR-COOL: (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off).
ISAR-REACT-2: (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2).
MATE: (Medicine vs. Angiography in Thrombolytic Exclusion).
MINAP: (National Audit of Myocardial Infarction project).
OASIS: (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes pilot study).

OASIS-5: (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5).
OASIS-6: (Organization for the Assessment of Strategies For Ischemic Syndromes 6).
PRISM: (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management).
PRISM-PLUS: (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms).
PROVE-IT: (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial).
PURSUIT: (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy).
RESTORE: (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis).
RITA-3: (Randomized Intervention Trial of Unstable Angina 3).
STEEPLE: (The Safety and Efficacy of Enoxaparin In PCI Patients In International Randomized Evaluation).
SYNERGY: (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors).
TACTICS-TIMI-18: (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy).
TARGET: (Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcomes).
TENACITY: (Tirofiban Novel Dosing vs. Abciximab with Evaluation of Clopidogrel and Inhibition of Thrombin Study).
TIMI: (Thrombolysis in Myocardial Infarction).
TIMI-11A: (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11A).
TIMI-11B: (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11B).
TIMI-3B: (Thrombolysis in Myocardial Ischaemia Phase III).
VANQWISH: (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital).

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E, Fuster V: Unstable Angina. Definition, pathogenesis, and classification. In Fuster V, Toss R, Topol EJ, (editors): atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia, JB Lippincot, **1996**: 1285-98.
2. Gurfinkel E, Bozovich G, Mejail I, Cerdá M, Oxilia A, Mautner B: Time Significance of Acute Thrombotic Reactant Markers in Patients with and without Silent Myocardial Ischemia and overt Unstable Angina. *Am J Cardiol* **1995**; 76: 121-4.
3. Van der Wal AC, Becker A, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* **1994**; 90: 1662-8.
4. Ross R: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* **1999**; 340: 115-26.
5. Gurfinkel E, Bozovich G: Chlamydia pneumoniae: inflammation and instability of the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* **1998**; 140 (S1): S31-S35.
6. Lopez-Virella MF, Virella G: Immunological and microbiological factors in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Immun Immunopathol* **1985**; 37: 377-86.
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **1992**; 326 (4): 240-250.
8. Fowler NO. Preinfarction angina: a need for an objective management. *Circulation* **1971**; 44: 755-8.
9. Raimondi E, Gurfinkel E, Bozovich G, et al.: Coronary Artery Disease in Argentina. In Gjertson DW, Terasaki PJ, ed. H.L.A. American Society for Histocompatibility and Immunogenetic. USA **1998**.
10. Maseri A. Unstable Angina. In Ischemic Heart Disease (eds) Attilio Maseri. Churchill Livingstone, NY. **1995**: 533-77.
11. Braunwald E. Unstable Angina: A classification. *Circulation* **1989**; 80: 410-4.
12. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* **2000**; 102(1):118-22.
13. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. 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* **2000**; 36: 970-1062.
14. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. A method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA* **2000**; 284: 835-42.
15. Hamm CW, Ravkylde J, Gerhardt W. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* **1992**; 327:146-150.
16. Ravkylde J, Nissen H, Horder M. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **1995**; 25: 574-81.
17. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkylde J. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* **1997**; 96 (8): 2578-85.
18. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* **1996**; 93: 1651-7.
19. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac Release of Cytokines and Inflammatory Responses in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **1995**; 92: 748-55.
20. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **2003**; 108: 1440-5.
21. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* **2008**; 29: 1096-1102.
22. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55: 2590-8.
23. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* **2010**; 159: 570-6.
24. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt 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.
25. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* **2005**; 26: 865-72.

- 25a.** Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* **2005**;149: 1043.
- 26.** Kaplan K, Davison R, Parker M et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* **1983**; 51: 694-7.
- 27.** Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* **1985**;27: 335-71.
- 28.** Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* **1986**;2: 57-66.
- 29.** 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.
- 30.** Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* **2010**;17:1-10.
- 31.** Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2005**;366:1622-32.
- 32.** 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**;60:1 8A-25A.
- 33.** 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.
- 34.** Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* **1991**;68: 429-33.
- 35.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* **2009**;373: 1849-60.
- 36.** 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. ESC Guidelines Page 49-56 Downloaded from eurheartj.oxfordjournals.org at Hacettepe University (HACEB).
- 37.** Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* **2010**;304: 1821-30.
- 38.** The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2010**;363: 930-42.
- 39.** Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* **2010**;376:1233-43.
- 40.** Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi J, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* **2010**;122: 2619-33.
- 41.** Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* **2006**;113: 2906-13.
- 42.** Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goesser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* **2006**; 80: 486-501.
- 43.** Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos 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.
- 44.** 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-

segmentelevationmyocardial 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.

45. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler 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.

46. 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.

47. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* **2009**;374: 989-97.

48. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**;357: 2001-15.

49. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* **2007**;116: 2923-32.

50. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48: 475-84.

50a. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without evascularization. *N Engl J Med* **2012**; 367 (14):1297-1309.

51. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris 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.

52. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**;361: 1045-57.

53. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi N, Kontry F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L, the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet* **2010**; 375: 283-93.

54. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow 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.

55. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW, Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* **2009**;53: 1965-72.

56. Krumholz HM, Anderson JL, Ho NM, Kosiborod MN, Masoudi FA, Brahmajee K, Bachelder BL, Fesmire FM, Fihn SD, Foody JM. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* **2008**;118:2596-2648.

57. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2007**; 28 (13): 1598-660.

58. J. Núñez J, J. Sanchis J, V. Bodí V. Invasive revascularization strategy in non-ST-segment acute coronary syndromes: The debate continues. *Med Clin (Barcelona)* 2009; 133: 717-23.

59. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Núñez E. Conservative, true selective invasive, and routine invasive strategies in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 56 (19): 1609.

- 60.** Qayyum R, Khalid MR, Adomaityte J, Papadakos SP, Messineo FC Systematic review: comparing routine and selective invasive strategies for the acute coronary syndrome. *Ann Intern Med* **2008**; 148(3):186-96.
- 61.** Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L; FIR Collaboration. 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.
- 62.** Ruiz-Nodar JM, Cequier A, Lozano T, Vázquez FF, Möller I, Abán S, Marqués JT, Llopis FG, Alvarez P, Bethencourt A, Zarauza J, de la Villa BG, Burgos V, Ferreiro JL, García JM, Rodríguez AG, de la Tassa CM; GYSCA registry researchers. Influence of hospital type on treatment and prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* **2010**;63 (4): 390-9