

GUIA DE PRACTICA CLÍNICA

Para el Síndrome Coronario Agudo

Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia

© Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias

Guía de referencia rápida. Guía para el Síndrome Coronario Agudo SGSS – GPC-2013-17

ISBN: 978-958-8838-16-8

Bogotá, Colombia

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

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

Este documento debe citarse: Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de referencia rápida. Guía para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA. Bogotá, 2013. GPC-2013-17

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muñoz

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario General

José Luis Ortiz Hoyos

Jefe de la Oficina de Calidad

COLCIENCIAS

Carlos Fonseca Zárate

Director General

Paula Marcela Arias Pulgarín

Subdirectora General

Arleys Cuesta Simanca

Secretario General

Alicia Rios Hurtado

Directora de Redes de Conocimiento

Carlos Caicedo Escobar

Director de Fomento a la Investigación

Vianney Motavita García

Gestora del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación

INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

Iván Darío Flórez Gómez

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Raquel Sofía Amaya Arias

Subdirección de Difusión y Comunicación

Grupo Desarrollador de la Guía

Líder GAI Síndrome Coronario

JUAN MANUEL SÉNIOR SÁNCHEZ

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

Coordinadora GAI U de A

LUZ HELENA LUGO AGUDELO

Médica, fisiatra, magíster en epidemiología clínica, Universidad de Antioquia

Equipo Desarrollador

NATALIA ACOSTA BAENA

Médica, magíster en ciencias clínicas, Universidad de Antioquia

JORGE LUIS ACOSTA REYES

Médico, magíster en ciencias clínicas, Universidad de Antioquia

JAMES DÍAZ BETANCUR

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

OSCAR HORACIO OSÍO URIBE

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

JESÚS ALBERTO PLATA CONTRERAS

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

CLARA INÉS SALDARRIAGA GIRALDO

Médica, especialista en medicina interna, especialista en cardiología, Universidad de Antioquia

ERIK JAVIER TRESPALACIOS ALIES

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

JUAN MANUEL TORO ESCOBAR

Médico, especialista en medicina interna, magister en epidemiología, Universidad de Antioquia

Implementación de la GAI

MARÍA DEL PILAR PASTOR

Enfermera, magister en salud pública, doctora en ciencias de la salud pública

Revisor Internacional

AGUSTIN CIAPPONI

Coordinador del Centro Cochrane Argentino, Secretario científico de la Asociación de Argentina de Medicina Familiar

Grupo Económico

AURELIO ENRIQUE MEJÍA MEJÍA

SARA ATEHORTÚA BECERRA

MATEO CEBALLOS GONZÁLEZ

MARÍA ELENA MEJÍA PASCUALES

CAROLINA RAMÍREZ ZULUAGA

Guía de Pacientes

MARÍA STELLA MORENO VÉLEZ

Licenciada en nutrición y dietética, Universidad de Antioquia

CLAUDIA MARCELA VÉLEZ

Médica, especialista en gestión de salud pública y seguridad social, magister en ciencias clínicas Universidad de Antioquia

Grupo de apoyo

PAULA ANDREA CASTRO GARCÍA

GILMA HERNÁNDEZ HERRERA

ÁNGELA MARÍA OROZCO GIRALDO

JESENIA AVENDAÑO RAMÍREZ

PAOLA ANDREA RAMÍREZ PÉREZ

Comité editorial

JUAN MANUEL SENIOR SÁNCHEZ

LUZ HELENA LUGO AGUDELO

NATALIA ACOSTA BAENA

PAOLA ANDREA RAMÍREZ PÉREZ

Diseño e Ilustraciones

MAURICIO RODRIGUEZ SOTO

Expertos temáticos externos y representantes de sociedades científicas

WILSON RICARDO BOHÓRQUEZ RODRÍGUEZ

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

FERNÁN DEL CRISTO MENDOZA

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

EDUARDO RAMÍREZ VALLEJO

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

MANUEL URINA TRIANA

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

JUAN JOSÉ VÉLEZ CADAVID

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

SEBASTIÁN VÉLEZ PELÁEZ

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

Entidades Participantes

Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

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

Grupo de Investigación en Rehabilitación en Salud (GRS)

Estrategia de Sostenibilidad UdeA 2013-2014

Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares

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

Alianza CINETS

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	10
Objetivos Generales	10
Objetivos Específicos.....	10
POBLACIÓN.....	11
<i>Grupos que se consideraron.....</i>	11
<i>Grupos que no se consideraron.....</i>	11
Aspectos clínicos centrales.....	11
<i>Ámbito asistencial.....</i>	11
<i>Usuarios</i>	11
Atención inicial y tratamiento pre hospitalario	12
Tratamiento Farmacológico Pre Hospitalario	13
Fibrinólisis Pre hospitalaria	17
Atención de Urgencias y Hospitalización	18
Clasificación del Riesgo.....	18
Métodos diagnósticos con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos	21
Ecocardiografía basal comparada con Angiografía coronaria	21
SPECT vs angiografía coronaria.....	23
Terapia farmacológica en el Síndrome Coronario Agudo con y sin elevación del segmento ST..	24
Terapia anti-agregante.....	24
Aspirina.....	24
Clopidogrel	26
Dosis de carga de clopidogrel.....	26
Dosis de mantenimiento de clopidogrel.....	27
Terapia dual anti-plaquetaria	28
ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente.....	29
Terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias.....	31

ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor	33
ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel	35
Inhibidores de bomba de protones y terapia dual.....	36
Terapia Anticoagulante	37
Heparina no fraccionada vs Heparinas de bajo peso molecular	38
Fondaparinux vs Enoxaparina vs Heparina no fraccionada.....	42
Bivalirudina	44
Beta-bloqueadores.....	45
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas de los receptores de angiotensina II	47
Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa	49
Eplerenona	52
Estatinas desde la sala de urgencias.....	53
Calcio-antagonistas	55
Terapia de Revascularización en SCA sin elevación del ST	60
Estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva	62
Estrategia invasiva temprana en riesgo intermedio y alto	63
Intervención coronaria percutánea temprana con marcadores de alto riesgo vs tratamiento médico estándar	64
Estrategia invasiva temprana inmediata vs diferida.....	68
Estrategia invasiva urgente vs tratamiento médico estándar.....	70
Intervención coronaria con prueba de estrés positiva previa al alta	71
Estatinas previo a estrategia invasiva temprana	73
Terapia de Revascularización SCA con elevación del ST	74
Intervención coronaria percutánea primaria vs fibrinólisis	76
Terapia de reperfusión fibrinolítica primeras 12 horas.....	77
No fibrino-específicos vs fibrino-específicos.....	79
Intervención coronaria percutánea después fibrinólisis exitosa	81
Intervención coronaria percutánea de rescate	82
Intervención coronaria percutánea facilitada	84

Intervención coronaria percutánea después de 12 horas de evolución	86
Terapia fármaco-invasiva.....	88
Stent medicado comparado con stent convencional	89
Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo	92
Terapia farmacológica en prevención secundaria	97
Beta-bloqueadores.....	97
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECAs.....	98
Antagonistas de los receptores de angiotensina II, ARA II	100
Estatinas.....	102
Consumo de estatinas independientemente de sus niveles de colesterol	102
Combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos.....	103
Anti-agregación dual con stent medicado	104
Control de factores de riesgo cardiovasculares.....	108
Programa nutricional.....	110
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	112
Rehabilitación cardíaca.....	113
Monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio	113
Programa de rehabilitación cardíaca.....	114

INTRODUCCIÓN

En Colombia, la enfermedad isquémica cardíaca en la última década ha sido la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la agresión. Entendiendo esta prioridad en nuestro país, en el marco de la convocatoria 500 del año 2009, se estableció la necesidad de desarrollar la primera Guía de Práctica Clínica (GPC) para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en Colombia.

A pesar de los efectos causados por la enfermedad aterosclerótica y en especial de su manifestación en SCA, existe evidencia suficiente para demostrar que una intervención adecuada y respaldada en una GPC, permite modificar la progresión de la enfermedad y minimizar el daño, con la consecuente disminución en la mortalidad y la mejoría en la calidad de vida.

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

La Guía de Atención Integral (GAI) de pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA), tiene como propósito estandarizar el tratamiento integral con el mayor consenso clínico posible a partir de la evidencia científica actual disponible, el conocimiento y la experiencia del Grupo desarrollador; teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes.

El desarrollo de la GPC para SCA fue una investigación integradora realizada para construir recomendaciones basadas en evidencia o pruebas de estudios científicos publicados, con evaluación explícita de la efectividad, daño y costo beneficio. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica encaminada a reducir la brecha existente en el manejo de un evento coronario agudo. Las preguntas se plantearon en cada uno de los aspectos del proceso de atención en salud en el que los usuarios de la guía y los pacientes, tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica de previas guías de práctica clínica, de revisiones sistemáticas, y de estudios primarios publicados en todo el mundo.

El proceso incluyó búsqueda, selección, extracción de información, apreciación crítica de la calidad, elaboración de tablas de evidencia y consenso en la formulación de las recomendaciones. Según las especificidades de algunas preguntas, fue necesario también llevar a cabo RSL para estudios económicos y evaluaciones económicas.

Las recomendaciones fueron clasificadas de acuerdo a la metodología descrita por GRADE *Working Group*. Este sistema, involucra dos conceptos: La calidad de la evidencia y la fuerza con la que se dan las recomendaciones. Ver *tabla 1. Sistema de clasificación GRADE*

La calidad puede ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja” con base en las características metodológicas y el riesgo de sesgo de la evidencia disponible, calificando cada desenlace. Mientras la calidad de la evidencia en algunos desenlaces puede ser baja o moderada, la calidad de la evidencia total es basada en el resumen de todos los desenlaces importantes para el escenario clínico.

Las recomendaciones se califican en “fuertes” o “débiles”; cada una puede ser a favor o en contra una intervención. Las implicaciones de una recomendación fuerte o débil se describen en la **tabla 1**.

OBJETIVOS

Objetivos Generales

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

Objetivos Específicos

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

POBLACIÓN

Grupos que se consideraron

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

Grupos que no se consideraron

- Angina estable crónica
- Angina variante o de Prinzmetal
- Dolor torácico de origen no coronario

Aspectos clínicos centrales

Ámbito asistencial

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

Usuarios

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

Aspectos clínicos cubiertos por la Guía:

1. Atención Pre-hospitalaria
2. Manejo en Urgencias
3. Atención Hospitalaria e Intervencionismo
4. Prevención Secundaria

Aspectos clínicos no cubiertos por la Guía:

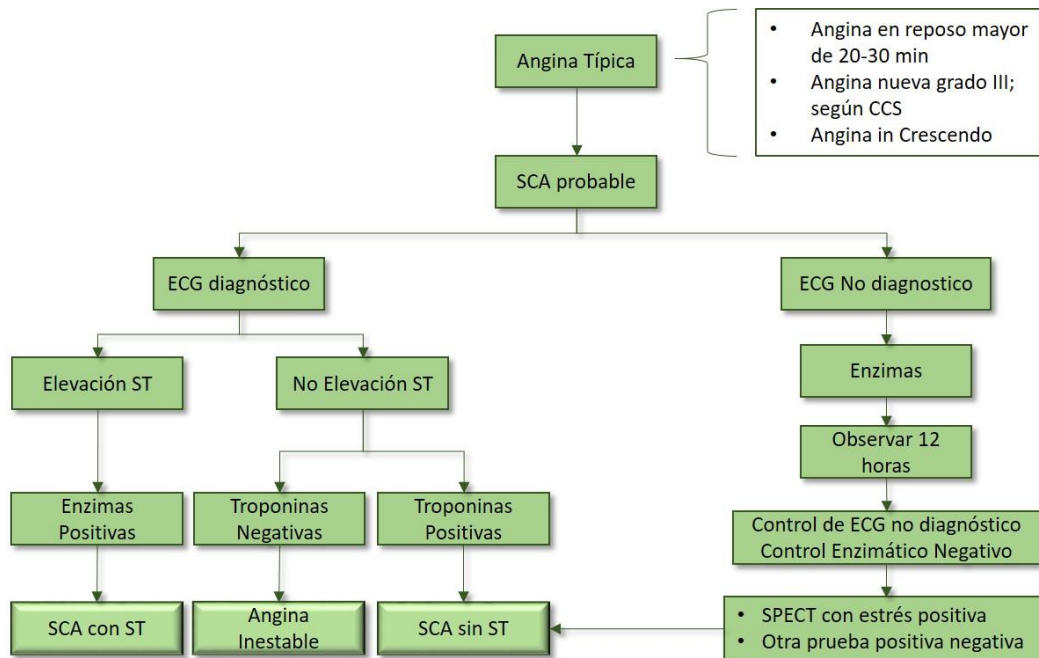
1. Prevención Primaria
2. Dolor torácico inespecífico
3. Técnica de revascularización percutánea
4. Técnicas de revascularización quirúrgica
5. Complicaciones mecánicas de los síndromes coronarios agudos
6. Complicaciones del ritmo en el curso del síndrome coronario agudo

Tabla 1: Sistema de clasificación GRADE

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

Atención inicial y tratamiento pre hospitalario

Grafica 1: Diagnóstico inicial en SCA probable



CCS = Canadian Cardiovascular Society, clasificación de la angina grado III, con síntomas en actividades de la vida cotidiana.

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

Pacientes con síntomas atípicos y sospecha de SCA, que se presenten al servicio de urgencias y cuyos estudios iniciales son negativos, podrían beneficiarse de la realización de otras pruebas: angiografía tomográfica, imagen de perfusión miocárdica o ecocardiografía de estrés.

De igual manera, el seguimiento clínico, electrocardiográfico y enzimático en periodos cortos (6-8 horas) en unidades de dolor de pecho, aportan datos importantes para establecer el diagnóstico.

Tratamiento Farmacológico Pre Hospitalario

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

Recomendaciones

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

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

Descripción de la evidencia

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

mortalidad a 7 y 30 días y a 1 año. Todos los estudios anteriores fueron realizados en el escenario hospitalario.

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

Clopidogrel: Algunos estudios han encontrado que el uso temprano de clopidogrel en pacientes con SCA sin ST es mejor que su uso tardío (1). Ninguno de estos estudios ha evaluado el inicio del clopidogrel pre-hospitalariamente. El estudio PCI-CURE (9) evaluó el uso de clopidogrel (iniciado en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria) comparado con placebo, incluyó 2.658 pacientes con SCA sin ST que iban a ser llevados a intervención coronaria percutánea. Este estudio encontró que el uso combinado de ASA mas clopidogrel, previo a intervención coronaria percutánea, reducía el desenlace combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y revascularización urgente a los 30 días; sin un aumento en la tasa de sangrados mayores, pero sí con un aumento significativo en la tasa de sangrado menor. El efecto en la reducción del riesgo del combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y evento cerebrovascular isquémico fue dependiente del riesgo de los pacientes, encontrando que el grupo general tuvo una reducción del 20% del riesgo relativo de presentar el desenlace combinado, pero en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (con riesgo más alto) esta reducción del riesgo relativo llegó al 31% (10).

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

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

Nitroglicerina: algunos estudios realizados en la era pre-fibrinolítica encontraron algún beneficio con el uso temprano de nitroglicerina en pacientes que se presentaban con SCA (1, 12-14). No hay estudios

que hayan evaluado la utilidad de nitroglicerina/nitratos administrados pre-hospitalariamente. Por lo que la recomendación para el uso de nitroglicerina/nitratos pre-hospitalariamente en las guías evaluadas tiene soporte en la recomendación de expertos.

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

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

Efectos adversos

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

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

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

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

Inhibidores de GP IIb/IIIa: su uso pre-hospitalario fue abordado por un estudio de muy pobre diseño y no logró demostrar beneficio. Estudios realizados en el escenario hospitalario encontraron que el uso

de estos fármacos previos a definir la presencia de alta carga de trombo, incrementaron el riesgo de sangrado y de desenlaces adversos.

Fibrinólisis Pre hospitalaria

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

Recomendación

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

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

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

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

↑↑
++++

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

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

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

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

El resultado combinado del meta-análisis es un OR de 0,83 (IC 95% 0,70–0,98) para el desenlace de disminución de muerte intra-hospitalaria por todas las causas a favor del tratamiento con fibrinólisis pre-hospitalaria. Los autores también combinan los resultados de los estudios primarios evaluados de

alta calidad, y el meta-análisis no cambia la dirección del resultado (OR=0,84 (IC 95% 0,70-0,99)). Los autores del meta-análisis dicen que los desenlaces a 30 o 60 días no pueden calcularse con la información de cada uno de los ensayos.

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

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

Efectos adversos

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

Atención de Urgencias y Hospitalización

Clasificación del Riesgo

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

Recomendación

Se recomienda utilizar la escala de riesgo GRACE para estratificar el riesgo de muerte intrahospitalaria y re infarto no fatal. En caso de no disponer de la escala de GRACE, se sugiere utilizar la escala de riesgo TIMI.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada

↑↑

+++

Los pacientes que se presentan con SCA sin ST constituyen un grupo con características clínicas heterogéneas, y con riesgo de muerte y eventos cardiovasculares variable (27-28). En estos pacientes la estratificación de riesgo temprana se ha convertido en una estrategia fundamental para definir el momento y la agresividad de la intervención a practicar (29-31). Hasta la fecha han sido propuestos y validados múltiples puntajes de riesgo como TIMI (32), PURSUIT (33), GRACE (34), entre otros. El puntaje de riesgo TIMI fue desarrollado a partir de la base de datos de dos estudios clínicos grandes (3.564 pacientes en total) e incluyó solo pacientes con SCA sin ST (32), en cambio el

puntaje de riesgo GRACE fue desarrollado a partir de un gran registro que incluyó 11.543 pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST. Otro aspecto importante es que estos puntajes de riesgo fueron diseñados para evaluar el pronóstico a corto plazo: GRACE eventos durante la hospitalización y TIMI eventos a 14 días. Aun así, se ha documentado que los pacientes con SCA persisten con riesgo de muerte y eventos cardiovasculares pasados 30 días y más allá del año del evento índice. Por lo anterior, estudios posteriores (35-36) han intentado validar estos puntajes de riesgo a 30 días, 6 meses y un año. Son escasos los estudios que hayan comparado directamente los puntajes de riesgo TIMI y GRACE.

Descripción de la evidencia

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

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

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

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

riesgo TIMI durante la estancia hospitalaria (c-statistic 0.54 con 95% IC 0.48–0.6) y a los 6 meses (c-statistic 0.56 con 95% IC 0.52–0.6).

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

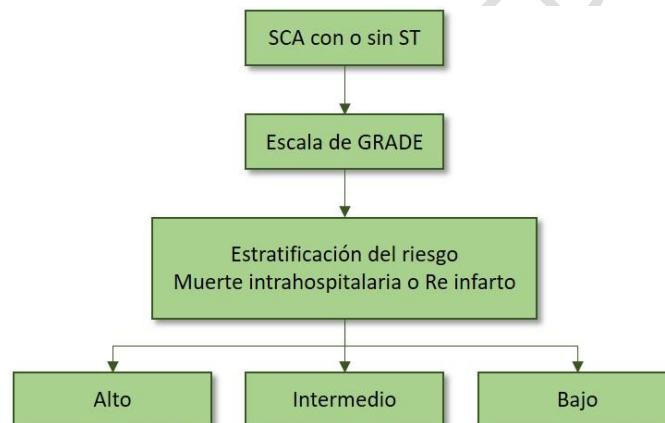
Un estudio latinoamericano (41) realizó una comparación prospectiva de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios con SCA sin ST, incluyeron los pacientes que tuvieran síntomas anginosos en las últimas 48 horas más uno de: desviación del segmento ST, elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica o historia de enfermedad coronaria. Definieron como desenlace primario el combinado de muerte de todas las causas e infarto no fatal, que ocurrieran durante la hospitalización; la población del estudio fue 154 pacientes, de los cuales el 46% tenía un SCA sin ST. En este estudio el puntaje de riesgo GRACE fue más adecuado para predecir el riesgo del desenlace primario (c-statistic 0.91 con 95% IC 0.86- 0.97, aunque el puntaje de riesgo TIMI continúa teniendo capacidad para predecir el riesgo (c-statistic 0.69 con 95% IC 0.55-0.84) (41). En este último estudio evaluaron la utilización combinada de los puntajes de riesgo TIMI y GRACE, encontrando que en aquellos pacientes con riesgo alto definido por ambos puntajes de riesgo el desenlace primario se presentó en el 35%; en aquellos pacientes con riesgo bajo definido por ambos puntajes de riesgo el desenlace primario no se presentó en ningún paciente; en aquellos pacientes con riesgo alto por puntaje de riesgo TIMI y riesgo bajo por puntaje de riesgo GRACE el desenlace primario no se presentó en ningún paciente; pero, en aquellos pacientes con riesgo bajo por puntaje de riesgo TIMI y riesgo alto por puntaje de riesgo GRACE el desenlace primario se presentó en el 21%.

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

0.89 y al año 0.79 con 95% IC 0.74- 0.83) cuando comparado con el puntaje de riesgo TIMI (c-statistic; hospitalaria 0.68 con 95% IC 0.59 - 0.77 y al año 0.69 con 95% IC 0.64-0.74)(14).

El puntaje de riesgo TIMI fue el primero en ser validado, tiene a su favor la simplicidad de su aplicabilidad; por otro lado el puntaje de riesgo GRACE fue validado más recientemente y posee una aplicación compleja que incluye 8 variables (38). El puntaje de riesgo GRACE es menos utilizado que el puntaje de riesgo TIMI (38). Probablemente dada la mayor simplicidad del puntaje de riesgo TIMI. Se considera que ambos puntajes de riesgo ofrecen una predicción pronóstica adecuada, pero debido a la mayor precisión del puntaje de riesgo GRACE, recomendamos su utilización en aquellos centros con acceso a sistemas computacionales, que faciliten el cálculo del riesgo. En esta escala las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo. Su objetivo es estimar el riesgo de muerte o el riesgo combinado de muerte o infarto de miocardio a los 6 meses. Se obtiene de las variables de ingreso disponibles del hospital.

Grafica 2: Escala de Riesgo GRADE



Es importante determinar el riesgo para elegir el mejor tratamiento.

Esta escala se puede descargar directamente del siguiente link: http://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html

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

Ecocardiografía basal comparada con Angiografía coronaria

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

Recomendación

No se recomienda el uso de ecocardiografía para el diagnóstico de SCA en pacientes mayores de 18 años con sospecha de SCA, con electrocardiograma no diagnóstico y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.

Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.

↓↓

++

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

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

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

Se han publicado pocos artículos que reportan la utilidad de la ecocardiografía basal en los pacientes con dolor torácico. Un meta-análisis publicado en 2001 y que incluyó una búsqueda de reportes entre 1966 y 1998 encontró once estudios que evaluaron la utilidad de las pruebas imagenológicas en pacientes con dolor torácico, de los cuales dos practicaron ecocardiografía basal y de estrés con dobutamina; ocho usaron solo ecocardiografía basal; y uno usó ecocardiografía de estrés con dobutamina. Tres de los estudios no requirieron de un electrocardiograma normal para ingresar, y dos estudios incluyeron pacientes que tuvieran electrocardiograma y biomarcadores de necrosis miocárdica negativos.

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

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

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

SPECT vs angiografía coronaria

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

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

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

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

Descripción de la evidencia

Un meta-análisis (52) publicado en 2007 evaluó 11 meta-análisis publicados entre 1990 y 2006, fue diseñado para definir la capacidad de los estudios de imagen para el diagnóstico de enfermedad

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

Otro meta-análisis publicado en 2001 (53) y que incluyó estudios publicados entre 1975 y 1998, en los que se evaluó la utilidad de la ecocardiografía estrés comparada con la perfusión miocárdica por SPECT con estrés para el diagnóstico de enfermedad coronaria significativa. En total se incluyeron 3.737 pacientes en 44 estudios, que usaron SPECT. Todos los pacientes fueron sometidos a angiografía coronaria. En este meta-análisis para inducir estrés se usaron vasodilatadores (dipiridamol o adenosina), dobutamina y ejercicio, el primero de ellos fue el más usado. Este estudio reportó una sensibilidad para la perfusión miocárdica por SPECT entre el 82% y 90% y una especificidad entre el 65% y 75%. En este meta-análisis no se requirió que los pacientes estuvieran cursando un síndrome coronario agudo.

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

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

Terapia anti-agregante

Aspirina

¿En pacientes mayores de 18 años que se presentan al servicio de urgencias con SCA, la administración de ASA a dosis altas de mantenimiento (>150 mg/ día) comparada con dosis bajas

(<150 mg/día) reduce la incidencia de muerte, evento cerebro-vascular, re-infarto no fatal y sangrado mayor a 30 días?

Recomendación

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

↑↑

++++

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

Descripción de la evidencia

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

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

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

Clopidogrel

Dosis de carga de clopidogrel

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

Recomendación

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

↑↑
++++

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

Descripción de la evidencia

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

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

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

Dosis de mantenimiento de clopidogrel

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

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

Descripción de la evidencia

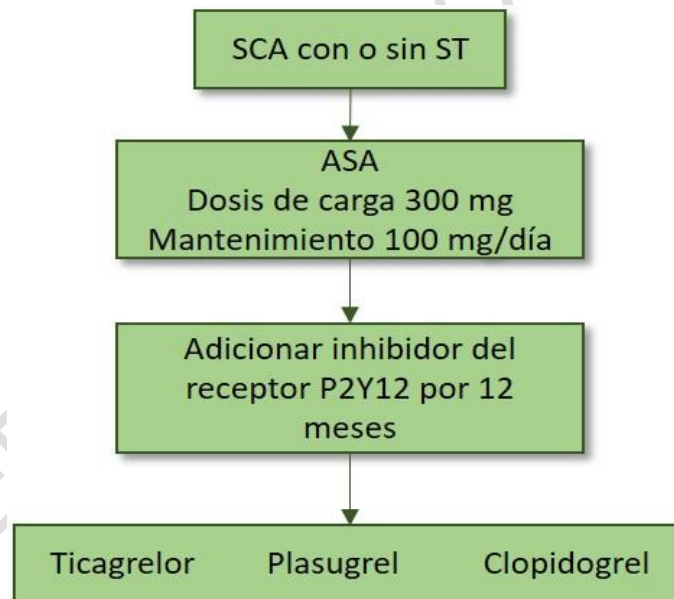
En muy pocos estudios se han comparado diferentes dosis de clopidogrel para el mantenimiento de la antiagregación plaquetaria después de un SCA. En el CURRENT-OASIS 7 (79) se asignó un grupo de pacientes con SCA a una dosis inicial de 600 mg de clopidogrel seguidos por 150 mg desde el segundo hasta el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

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

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

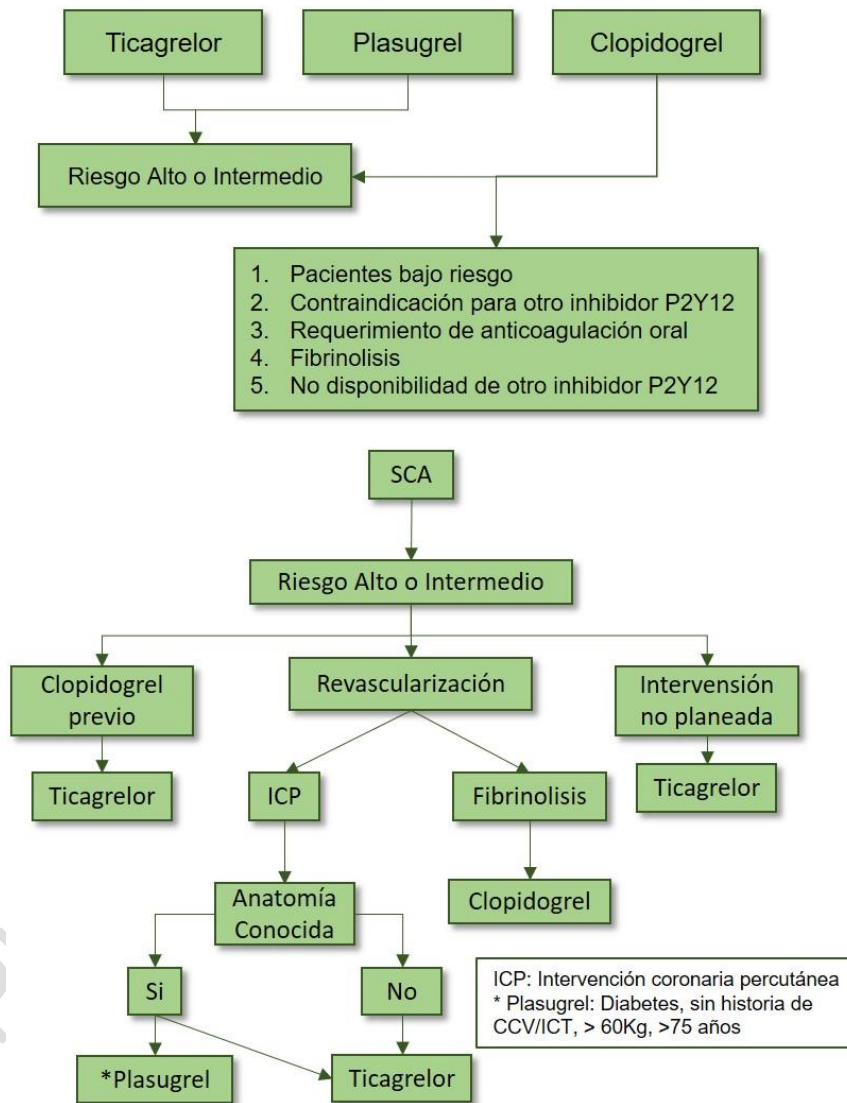
Terapia dual anti-plaquetaria

Grafica 3: Terapia Dual



ASA + clopidogrel comparado con ASA únicamente

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



Recomendación

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



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

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

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

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

La inhibición de la agregación plaquetaria es uno de los objetivos terapéuticos de los síndromes coronarios agudos, el inicio temprano de aspirina asociado a terapia trombolítica ha demostrado disminuir la mortalidad y el re-infarto (84), sin embargo la inhibición de uno solo de los mecanismos

que intervienen la agregación plaquetaria parecer ser insuficiente y por esta razón se han desarrollado otros medicamentos como clopidogrel que es un antagonista del receptor plaquetario P2Y12 que se ha evaluado en los pacientes con infarto con elevación del ST en tres escenarios clínicos: asociado al uso de terapia fibrinolítica, en PCR primaria y en infartos no reperfundidos.

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

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

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

Terapia anti-agregante dual en la sala de urgencias

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

Recomendación

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

↑↑

++

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

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

Descripción de la evidencia

La búsqueda sistemática no reportó estudios que evaluaran el uso de terapia antiplaquetaria dual temprana iniciada en el servicio de urgencias en comparación a su administración en la sala de hemodinamia en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, sin embargo los hallazgos del The Clopidogrel for the Reduction Events during Observation (CREDO) Trial (94), aunque no fueron estadísticamente significativos cuando se comparan pacientes con dosis de carga de clopidogrel al menos 6 horas antes de la intervención percutánea, se demostró un resultado favorable a un año en quienes recibieron el medicamento 3-24 horas antes de la ICP. El estudio CREDO incluyó 2.116 pacientes con angina estable e inestable, asignados aleatoriamente al grupo de placebo o clopidogrel antes de ICP. Cuando se compararon los pacientes por el tiempo de administración del medicamento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces a 28 días. Solo el desenlace compuesto de muerte, infarto o evento cerebrovascular a 1 año, se redujo significativamente (RRR=26.9% IC 95% 3.9-44.4). **Ver tabla Grade 5.1.c2 en el Anexo 9.** Cada desenlace individual no mostró diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio PRINCIPLE TIMI 44 se comparó en forma aleatoria y con doble enmascaramiento el efecto de otro inhibidor P2Y₁₂ como el prasugrel con dosis altas de clopidogrel. A las 6 horas de

administración la inhibición plaquetaria con prasugrel fue de $74.8 \pm 13.0\%$ y en el grupo que recibió clopidogrel tan solo del $31.8 \pm 21.1\%$ ($P < 0.0001$). Adicionalmente, los resultados en el seguimiento demuestran mejor inhibición plaquetaria con prasugrel vs clopidogrel ($61.3 \pm 17.8\%$ vs $46.1 \pm 21.3\%$; $P < 0.0001$) (95).

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

Eventos Adversos

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

Balance riesgo beneficio


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

ASA + clopidogrel vs ASA + ticagrelor

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

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

El ticagrelor pertenece a una clase química relativamente nueva, ciclopentil-triazolo-pirimidina, y es un inhibidor reversible, oral, del receptor P2Y12 con una vida media de 12 horas, su efecto sobre el receptor depende de su concentración plasmática y en menor proporción de su metabolito activo permitiendo de esta forma una inhibición plaquetaria mayor y una recuperación más rápida de la

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 34 de 145


función plaquetaria (97). Los estudios iniciales demostraron un efecto mayor, más rápido y consistente que el clopidogrel (98).

Descripción de la evidencia

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

El desenlace de eficacia fue favorable para el grupo de pacientes que recibió ticagrelor, al demostrar una disminución en el desenlace compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto o evento cerebro-vascular (9,8 vs 11,7 % HR 0.84 IC 0.77-0.92). También mostró una disminución en la mortalidad general (4.5%, vs. 5.9%, $P < 0.001$) y por causas cardiovasculares (4.0% vs. 5.1%, $P = 0.001$) y del infarto (5.8% vs. 6.9%, $P = 0.005$), como desenlaces individuales. La frecuencia de enfermedad cerebrovascular fue igual en los dos grupos, sin embargo hubo tendencia a más eventos hemorrágicos cerebrales con ticagrelor (0.2% vs 0.1%, $p = 0.1$). Al evaluar el efecto sobre los pacientes en quienes se planeó intervención coronaria percutánea, como desenlace secundario, se replicaron los resultados, con menor frecuencia del desenlace primario compuesto en el grupo asignado a ticagrelor (8.9%, vs. 10.6%; $P = 0.003$) y menores tasas de trombosis del stent (1.3% vs. 1.9%, $P = 0.009$). No se demostró aumento en el sangrado mayor según la definición TIMI, pero si un incremento en el sangrado mayor no relacionado con puentes coronarios (4.5% versus 3.8%, $P = 0.03$) (99). Los resultados con respecto a los 33 subgrupos evaluados no demostraron heterogeneidad, sin embargo se encontró atenuación del efecto en pacientes con peso por debajo de la media, los que no venían tomando hipolipemiantes antes de la aleatorización y los enrolados en Norteamérica. Es importante resaltar que en Norteamérica es frecuente la utilización de dosis altas de sostenimiento de ácido acetil salicílico, como lo han demostrado varios estudios incluido el mismo estudio PLATO, y que en un análisis posterior fue la única variable determinada para explicar esta diferencia (100). Por lo anterior la FDA incluyó una advertencia para que se utilicen dosis bajas de ácido acetil salicílico en combinación con ticagrelor en lugar de dosis altas (101). Han sido publicados subsecuentes análisis de subgrupos del estudio PLATO en pacientes que van a cirugía de puentes coronarios (102), revascularización percutánea (103), diabetes (104) y falla renal crónica (105) entre otros, con similares resultados.

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

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 35 de 145

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

ASA + clopidogrel vs ASA + prasugrel

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

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

El prasugrel es un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 que al igual que clopidogrel se comporta como una pro-droga y requiere conversión hepática a su metabolito activo, los estudios farmacocinéticos han mostrado que ocasiona una inhibición más rápida y mayor de la función plaquetaria (107-108).

Descripción de la evidencia

La seguridad y eficacia del prasugrel en los pacientes con SCA sin ST fue evaluada en el estudio TRITON-TIMI 38 (109) que incluyó 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo que se llevaron a coronariografía y cuya anatomía coronaria era conocida, el 74% tenían SCA sin ST. Se comparó la administración de prasugrel dosis de carga de 60 mg seguido de 10 mg/día contra clopidogrel 300 mg seguido de 75 mg/día. El estudio excluyó a los pacientes que habían recibido clopidogrel en los cinco días previos al ingreso. Los resultados mostraron una disminución en el desenlace compuesto de muerte de causas cardiovasculares, infarto o evento cerebro-vascular no fatal a 30 días a favor de prasugrel (9,9% vs 12,1% HR=0.8 IC 0,73- 0,90) y al analizar por separado cada uno de los desenlaces se encontró una disminución significativa en el infarto no fatal, en la revascularización urgente del vaso culpable y en la trombosis del stent.

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

neto a favor del prasugrel. También se realizó un subanálisis del grupo de pacientes diabéticos en quienes se observó una mayor eficacia, con una reducción del desenlace final del 30% (12.2% vs 17.0%; HR, 0.70; P<0.001) y del riesgo de infarto del 40% (8.2% vs 13.2%; HR=0.60; P<0.001) sin incrementar el sangrado, con un beneficio neto a favor de prasugrel.

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

Inhibidores de bomba de protones y terapia dual

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

Recomendación

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

↑↑

++

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

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

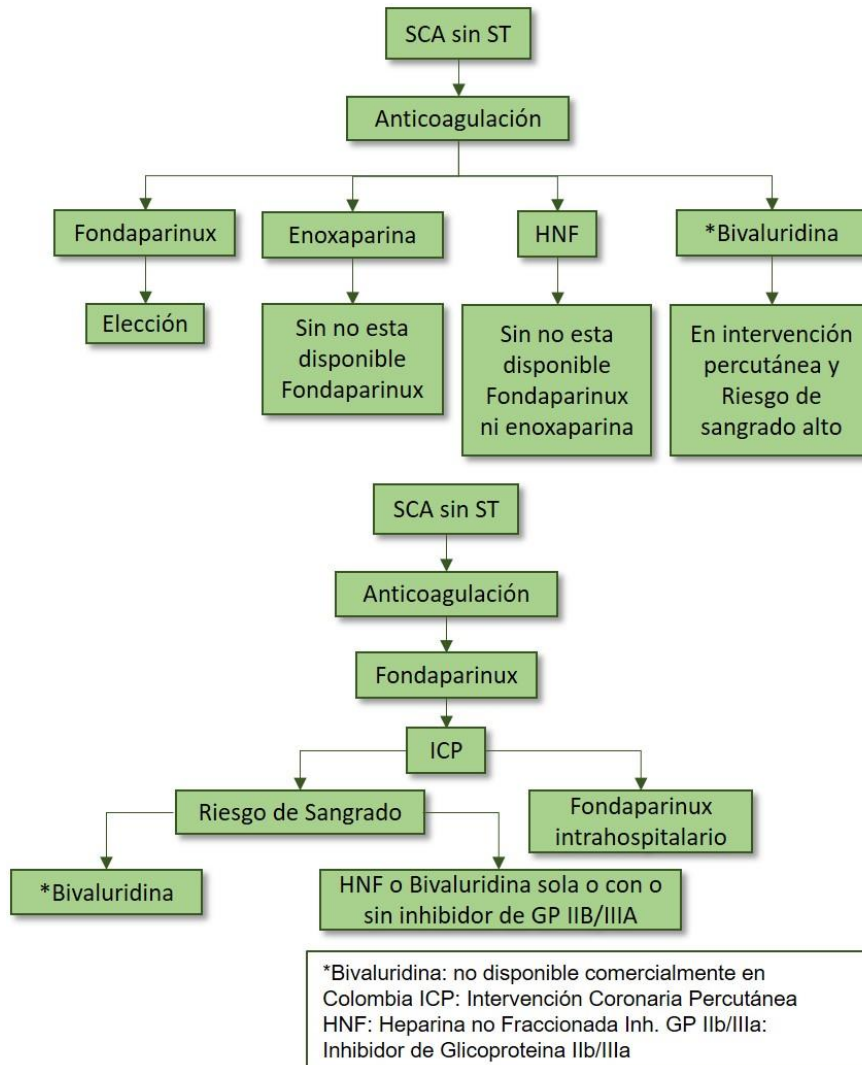
Descripción de la evidencia

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

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

Terapia Anticoagulante

Grafica 5: Indicaciones de los anticoagulantes en SCA sin ST



Heparina no fraccionada vs Heparinas de bajo peso molecular

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

Recomendación

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

↑↑
++++

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

↑↑

+++

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

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

La heparina no fraccionada tiene como desventaja su unión a proteínas plasmáticas que le confieren variabilidad en su efecto anticoagulante y por esta razón debe monitorearse con el tiempo parcial de tromboplastina que debe estar entre 60 y 80 segundos (TPT). Se debe administrar un bolo de heparina de 60 unidades por kilo intravenoso (máximo 4.000 unidades) y continuar con una infusión de 12 unidades por kilo por hora intravenoso (máximo 1.000) (129).

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

Existen varios meta-análisis que han comparado la eficacia y seguridad de la administración de heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular (123-127). Eikelboom y colaboradores (130) incluyeron 12 estudios con 17.157 pacientes que compararon las dos estrategias de anticoagulación, las heparinas de bajo peso molecular incluidas en los estudios fueron nadroparina, dalteparina y enoxaparina, los investigadores no encontraron diferencias significativas para el

desenlace compuesto de muerte o reinfarto (OR=0,8 IC 0,69–1,12). Magee y colaboradores (131) encontraron que no existían diferencias en la mortalidad a 30 días (RR=1,0; IC: 0,69-1,44), sin embargo las heparinas de bajo peso molecular disminuyeron el riesgo de infarto (RR=0.83; IC: 0,70-0,99) y la necesidad de procedimientos de revascularización (RR=0.88; IC: 0,82- 0,95), concluyeron que el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un infarto fue de 125 y de 50 para evitar un procedimiento de revascularización.

Con base en los resultados previos Petersen y colaboradores (132) analizaron solamente los estudios con enoxaparina vs heparina no fraccionada encontrando una disminución significativa en el desenlace compuesto de muerte o re-infarto a 30 días, sin que se presentaran diferencias en el sangrado mayor ni en la necesidad de transfusiones. Murphy y colaboradores (133) evaluaron 49.000 pacientes de todos los escenarios del síndrome coronario agudo (SCA con y sin ST) encontrando disminución de la mortalidad y del infarto no fatal a 30 días (9.8 vs. 11,4%, OR=0,84, IC 0,76–0,92). Al analizar subgrupos según el tipo de infarto encontraron que el desenlace favorecía a la enoxaparina en los pacientes con SCA con ST (11,1 vs. 12,9% OR=0,84, IC 0,73–0,97), aunque este hallazgo no era significativo en los pacientes con SCA sin ST (14,1 vs. 14,3%, OR=0,97 IC 0,86–1,09), sin que existiera evidencia de heterogeneidad entre los estudios. Este meta-análisis encontró además un incremento en el sangrado mayor con la enoxaparina pero con un beneficio neto (seguridad vs eficacia) a favor de la enoxaparina.

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

El estudio SYNERGY (134) fue un estudio prospectivo, multicéntrico que comparó en forma aleatoria el efecto de la enoxaparina vs heparina no fraccionada en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST con intención de estratificación invasiva temprana. Se asignaron 4993 pacientes al grupo de enoxaparina y 4985 al grupo de heparina no fraccionada (HNF) encontrando que el desenlace final compuesto de mortalidad por cualquier causa o infarto de miocardio no fatal a los 30 días fue similar en ambos grupos (14% enoxaparina vs 14.5% heparina no fraccionada; OR 0.96 IC 95% 0,86-1,06). El estudio fue diseñado para demostrar superioridad, sin embargo se pre-especificó un límite para no inferioridad, el cual fue utilizado dados los resultados. No hubo diferencias en los desenlaces relacionados con la intervención percutánea como cierre abrupto del vaso, angioplastia no exitosa o cirugía de puentes coronarios de urgencia. En términos de seguridad se encontró aumento de la tasa de sangrado mayor de acuerdo a la clasificación TIMI (9.1% vs 7.6% $p \leq 0.008$) pero no con la clasificación de GUSTO (2.7% vs 2.2%, $p=0.08$) ni para transfusiones (17% vs 16% $p=0.16$). El número de pacientes necesario para presentar un evento adverso de sangrado fue de 200 (NNH). Los resultados del estudio difieren completamente de los obtenidos en los estudios iniciales

TIMI 11B y ESSENCE, lo que obligó a buscar una explicación plausible. Los estudios mencionados difieren en el riesgo basal de la población incluida, en la tasa de intervención y en la inclusión de terapia actual, como los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa. Un análisis post-hoc demostró que la utilización de antitrombóticos en la etapa pre-aleatorización pudo alterar los resultados; cuando se analizaron los pacientes que no recibieron ningún antitrombótico antes de la aleatorización y los que al aleatorizarse recibieron el mismo tipo de medicamento (enoxaparina-enoxaparina vs HNF-HNF) se encontraron diferencias significativas en el desenlace final primario (enoxaparina 13.3% vs HNF 15.9% HR=0.82 IC 95% 0.72-0.94, p ajustada=0.041) (135).

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

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

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

El meta-análisis de Navarese y colaboradores (140) que se ilustra en la tabla GRADE incluyó 16.282 pacientes de 10 estudios, enoxaparina fue la heparina de bajo peso molecular más utilizada en la mayoría de los estudios, sin embargo un estudio utilizó dalteparina y otro reviparina. El tiempo promedio de seguimiento fue 2 meses, se analizaron de forma independiente el grupo que se intervino con angioplastia primaria vs angioplastia luego de trombolisis. El desenlace primario de muerte hospitalaria o a 30 días fue significativamente menor en el grupo de angioplastia primaria que recibió heparinas de bajo peso molecular (RR=0,5 IC 0,4-0,6 P <0,001) con una reducción absoluta del riesgo de 3% y un número necesario a tratar de 33 pacientes para evitar una muerte. Las heparinas de bajo peso molecular, especialmente la enoxaparina demostró además un mejor perfil de seguridad al disminuir de forma significativa la incidencia de sangrado mayor con una reducción absoluta del riesgo del 2% y un NNT de 50 para disminuir un sangrado mayor en el grupo de angioplastia primaria pero no en el grupo de angioplastia luego de trombolisis en el cual no se encontraron diferencias.


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

Fondaparinux vs Enoxaparina vs Heparina no fraccionada

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

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

Fondaparinux es un pentasacárido sintético que tiene una estructura similar a la de la secuencia de unión de la antitrombina, inhibe de forma selectiva el factor Xa uniéndose de forma reversible a la antitrombina. Su biodisponibilidad es del 100% después de una dosis subcutánea, es excretado por vía renal sin metabolismo previo, a diferencia de la enoxaparina que es metabolizada por el hígado y el aclaramiento renal de sus fragmentos activos e inactivos representa cerca del 40% de la dosis administrada. Por esta razón en pacientes con falla renal severa es preferible la utilización de heparina no fraccionada, dado su posibilidad de monitoreo y que puede ser fácilmente neutralizada, no por su seguridad, puesto que el registro GRACE demostró que el aumento de la tasa de sangrado es similar al observado con las heparinas de bajo peso molecular (142). El fondaparinux no se debe administrar en pacientes con depuración de creatinina menor a 20 ml/min, sin embargo es el medicamento de elección en pacientes con depuración <de 60ml/min, dado su perfil de seguridad en comparación a enoxaparina (143).

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 43 de 145

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

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

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

no se reperfundieron (HR=0.80; P=.03) vs el grupo que se llevó a angioplastia primaria en los cuales se observó una mayor incidencia de trombosis del catéter; este desenlace no se presentó en el grupo que utilizó heparina no fraccionada adicional a fondaparinux durante la angioplastia. Al subdividir la población total según el score GRACE se encontró que los pacientes con GRACE mayor a 112 tenían un mayor beneficio de la utilización de fondaparinux (150). En el grupo control la mitad de los pacientes recibieron placebo y no heparinas no fraccionadas, por esto la evidencia se considera moderada.

Bivalirudina

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

Recomendación

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

↑↑

+++

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

Descripción de la evidencia

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

El tratamiento con monoterapia con bivalirudina ha demostrado (153-154) ser eficaz en todos los espectros de los pacientes con SCA sin ST. No se ha demostrado (155) incremento en el riesgo de sangrado en los pacientes que recibieron enoxaparina o heparina antes de la intervención percutánea y que recibieron bivalirudina durante la intervención, por lo que es posible el cambio de estos medicamentos sin afectar los desenlaces ni su seguridad, a diferencia de la enoxaparina.

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

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

Beta-bloqueadores

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

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

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

Descripción de la evidencia

Los ensayos clínicos sobre uso temprano de beta-bloqueadores en pacientes con SCA sin elevación del ST no han demostrado efecto sobre la mortalidad, dos estudios pequeños (157-158) publicados

en la década de los ochenta compararon directamente beta-bloqueadores contra placebo en pacientes con angina inestable y en un meta-análisis (159) el tratamiento con beta-bloqueadores se asoció con una reducción del 13% en el riesgo de progresión a infarto. En el registro CRUSADE (160), un análisis retrospectivo de 72.054 pacientes con SCA sin ST se encontró una reducción en la mortalidad intrahospitalaria del 34% (IC 95%; 28-40) en los pacientes que recibieron beta-bloqueadores en las primeras 24 horas.

Gran parte de la evidencia usada para valorar la utilización de beta-bloqueadores en SCA proviene de estudios hechos en pacientes con SCA con elevación del ST. Se han publicado varios meta-análisis (161-162) sobre el tema pero uno más reciente los actualizó. En este meta-análisis (163) de ensayos clínicos, con una mayoría de pacientes que habían presentado infarto del miocardio, se comparó el uso de beta bloqueadores en las primeras ocho horas del ingreso con tratamiento estándar o placebo, sin lograr demostrar beneficio en la mortalidad intrahospitalaria (RR=0.95 (IC 95%, 0.90–1.01).

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

Los resultados de este estudio generaron una gran controversia dado que la administración de beta-bloqueadores en el SCA, era considerada como terapia estándar, con base en los resultados de estudios iniciales (165-171), especialmente en pacientes con fracción de eyección menor del 40% (172), por lo que había sido incluida como recomendación en la mayoría de las guías de práctica clínica de los últimos años y revalidada edición tras edición. Algunos factores se esbozaron como responsables de la ausencia de efecto benéfico en el estudio, como la utilización de dosis plenas de beta-bloqueador en corto tiempo, replicando los resultados de este grupo farmacológico en otro escenario clínico (estudio POISE) (173), y la inclusión de pacientes de alto riesgo para el desarrollo de choque cardiogénico, que fue el desenlace que inclinó la balanza hacia el efecto neutro, puesto que se obtuvo disminución significativa de la muerte por arritmias. Con el objetivo de explorar el

efecto del beta-bloqueador en el grupo de pacientes excluidos del estudio COMMIT (con ICP) o con baja representatividad (SCA sin ST) se analizaron los datos del registro National Cardiovascular Data Registry ACTION, demostrando que tres factores incidían directamente en la frecuencia de choque cardiogénico y/o muerte; la presencia de edad > 70 años, presión arterial sistólica < de 120 mmHg o frecuencia cardiaca > 110 latidos por minuto al ingreso incrementaron en forma exponencial el desarrollo de estos dos desenlaces (174).

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

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

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

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

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

cual lleva a cambios en la estructura del ventrículo, proceso conocido como remodelación ventricular, mayor dilatación y deterioro de la función sistólica en el mediano plazo (175).

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

Descripción de la evidencia

La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con infarto agudo de miocardio inició hace varias décadas con el estudio de Pfeffer y colaboradores (179) (Estudio SAVE), en el cual se aleatorizaron 2231 con infarto y fracción de eyección menor del 40% sin síntomas de falla cardíaca o isquemia para comparar el efecto del captopril vs placebo en la fase aguda. Este fue el primer estudio que demostró reducción de la mortalidad en forma significativa (RR=19%, IC 95% 3-32%, p=0.019) con el uso de IECAs en este escenario. Posterior a su publicación se le dió importancia al bloqueo del sistema como estrategia terapéutica en pacientes con infarto agudo de miocardio, por lo que aparecieron numerosos estudios demostrando su beneficio tales como el estudio TRACE con trandolapril (180), ISIS 4 con captopril (181), GISSI 3 con lisinopril (182), SMILE con zofenopril (183) y AIRE con ramipril (184). El estudio chino (CCS 1) mostró una reducción no significativa de la mortalidad (185), posiblemente relacionada con la inducción de hipotensión, al igual que en el estudio CONSENSUS por el uso de la versión venosa del enalapril (enalaprilat) (186).

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

El uso de los inhibidores del receptor de angiotensina II, ARA II ha sido evaluado en pacientes post infarto con disfunción ventricular o falla cardíaca en dos estudios, el estudio OPTIMAAL (192) y el estudio VALIANT (193). El estudio OPTIMAAL comparó en un diseño de superioridad, aunque también contemplaba análisis de no inferioridad, el efecto del losartan vs captopril sin demostrar efecto similar en ninguna de las dos estrategias, por lo que concluye que el IECA debe ser la terapia

de elección. El estudio VALIANT incluyó tres grupos de intervención, uno con captopril, uno con valsartan y otro con terapia combinada, demostrando no inferioridad del Valsartan con respecto al captopril en el desenlace final de mortalidad, conservando el 99.6% del efecto del IECA.

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

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

Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa

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

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

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

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

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA sin ST

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

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

El estudio EARLY ACS (216) comparó la administración temprana y de rutina de eptifibatide vs su uso solo durante la intervención coronaria percutánea. El desenlace final primario compuesto de muerte,


infarto de miocardio, isquemia recurrente o complicaciones trombóticas durante la intervención a las 96 horas fue de 9.3% en el grupo rutinario temprano vs 10% en el grupo selectivo tardío (OR=0.92, IC 95% 0.80- 1.06, p=0.23). Los resultados son similares a los 30 días (11.2% vs 12.3%, OR=0.89 IC 95% 0.37-1.01 p=0.08), con una mayor tasa de sangrado (6.8% vs 4.3%, p<0.001) y transfusiones sanguíneas (8.6% vs 6.7%, p=0.001) del grupo de administración rutinaria temprana, demostrando que no existe ventaja de esta estrategia de uso del eptifibatide en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos con la terapia actual.

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

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

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

Existen pocas comparaciones cabeza a cabeza de los tres inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, entre ellas la realizada por los investigadores del estudio TARGET (222), que comparó abciximab vs tirofiban y demostró la superioridad de abciximab para reducir el desenlace compuesto de mortalidad, infarto y revascularización urgente a 30 días pero sin diferencias significativas a 6 meses, este estudio utilizó una dosis de tirofiban inferior a la recomendada en la actualidad y por esta razón

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 52 de 145

posteriormente se realizaron otras comparaciones y dos meta-análisis utilizando una dosis bolo de 25 ug/kg sin mostrar diferencias en la eficacia de los dos medicamentos (223-224).

Efectos secundarios de la terapia

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

Descripción de la evidencia para pacientes con SCA con ST

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

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

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

Eplerenona

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

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

Descripción de la evidencia

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

El principal efecto secundario de la terapia fue la hiperkalemia que se observó en 5,5% de los pacientes en el grupo de eplerenona desarrollaron hiperkalemia vs 3.9% en el grupo placebo (p=0.002). Quince pacientes con hiperkalemia grave (12 en el grupo de eplerenona y 3 en el grupo placebo) fueron hospitalizados por esta causa y una muerte en el grupo placebo fue atribuida a esta causa. La incidencia de hiperkalemia fue mayor entre los individuos con depuración de creatinina baja (231). Estos hallazgos sustentan la utilización de eplerenona en el escenario clínico de los pacientes post IAM ST con disfunción ventricular y síntomas de falla cardiaca o diabetes, se debe vigilar el potasio de forma estrecha y se debe evitar su uso en pacientes con creatinina mayor a 2,5 mg/dl en los hombres o 2mg/dl en las mujeres o si el potasio sérico es mayor a 5,5. En la actualidad la eplerenona no se encuentra disponible en Colombia, pero si la espironolactona que podría ser una alternativa pues a pesar de que no existe evidencia sobre el uso de espironolactona en el post-infarto agudo de miocardio la literatura discute si existe un efecto de "clase" de los anti-aldosterónicos, en este sentido existe evidencia indirecta de los estudios en falla cardiaca en los cuales se han evaluado ambos fármacos con resultados similares (232-233).

Estatinas desde la sala de urgencias

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

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

El período temprano después de un SCA es una etapa crítica con alto riesgo de eventos recurrentes y muerte debido a la obstrucción de los vasos coronarios por placas ateroscleróticas vulnerables (234),

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

Descripción de la evidencia

Hasta la fecha se han publicado tres meta-análisis sobre el inicio temprano de estatinas después de un SCA, el primero (246) evaluó el tratamiento iniciado en las primeras dos semanas después de un SCA de tipo angina inestable o infarto de miocardio y no encontró diferencias entre los pacientes tratados con estatinas y el grupo con placebo en el desenlace combinado de muerte, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular, ni en los componentes individuales de este desenlace hasta cuatro meses después del evento. En otro meta-análisis Hultén y colaboradores (247) utilizando criterios de elegibilidad más amplios (admitiendo, por ejemplo, comparaciones directas entre estatinas) y usando HR en lugar de RR, llegaron a la conclusión de que la terapia temprana con estatinas disminuye la muerte y los eventos cardiovasculares después de los cuatro meses de tratamiento. Un meta-análisis (248) más reciente que reúne 18 ensayos clínicos (incluidos todos los estudios de las revisiones previas y exceptuando los estudios de comparaciones directas entre estatinas), comparó el inicio temprano de estatinas contra tratamiento usual en 14.303 pacientes con SCA incluyendo pacientes con infarto de miocardio y con angina inestable. El riesgo relativo del desenlace compuesto de muerte, infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular en el grupo que inició el tratamiento durante los primeros 14 días después del evento agudo fue 0.93 (IC 95%:0.80-1.08) a un mes y 0.93 (IC 95%, 0.81-1.06) a los cuatro meses. En el análisis de los componentes individuales de este desenlace, sólo el riesgo de angina inestable a los cuatro meses fue significativo, con un riesgo relativo de 0.76 (IC 95%, 0.59-0.96), mostrando para los demás desenlaces una tendencia favorable pero no significativa.

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

Calcio-antagonistas

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

Recomendación

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

Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

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

Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

↑?

++

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

Descripción de la evidencia

La mayoría de las evidencias sobre el beneficio de los calcio-antagonistas en el SCA se ha obtenido de estudios hechos con verapamilo y diltiazem en los años 80's mostrando que pueden mejorar o prevenir signos y síntomas de isquemia en pacientes con SCA de una manera similar a los beta-bloqueadores (250-251). El efecto de estos medicamentos sobre otros desenlaces sólo ha sido investigado en estudios pequeños y la mayoría de los datos del uso de dihidropiridinas se derivan de estudios con nifedipino. El estudio HINT (252) que comparó nifedipino y metoprolol en 515 pacientes con angina inestable fue detenido tempranamente por un exceso de reinfartos en el grupo de nifedipino (RR para reinfarto o isquemia recurrente a las 48 horas 1.15; IC 95% 0.83–1.64). En contraste, los estudios DAVIT-I y DAVIT-II (253), analizados en conjunto, mostraron reducción en el riesgo de muerte súbita, reinfarto y mortalidad global, y el mayor beneficio se observó en los pacientes con función ventricular izquierda conservada. Un efecto similar se ha observado en los estudios con diltiazem (254).

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

Resumen tratamiento farmacológico SCA

Medicamento	Indicación	Tratamiento médico inicial	Durante PCI	Después de PSI	de Al Alta
Antiplaquetario					
Aspirina	A todos los pacientes con SCA	Dosis de carga 300 mg. Mantenimiento 75-100 mg/día	Continuar con dosis de mantenimiento	Continuar con dosis de mantenimiento	75-100mg/ día en forma indefinida
Nitratos					
Dinitrato de iso-sorbide	Manejo del dolor y la isquemia.	5 mg sublingual, cada 5 minutos hasta 3 dosis.	No indicado	No indicado	No indicado
Nitroglicerina		10 mcg/min infusión	Titulado hasta 200 mcg/min	Disminuir dosis hasta suspender	No indicado
Antiagregantes (inhibidores P2Y12)					
Clopidogrel	En pacientes bajo riesgo. Cuando hay contraindicación para otro inhibidor P2Y12. Cuando no hay disponibilidad de otro inhibidor P2Y12. Cuando se requiera anticoagulación oral.	300 mg carga	300 mg adicional si ICP	75 mg cada día 75 mg cada 12 horas en alto riesgo de trombosis del stent	75 mg/día por 12 meses

	En pacientes con SCA con ST que recibirán fibrinólisis.				
Ticagrelor	En riesgo alto o intermedio	180 mg dosis de carga, 90 mg cada 12 horas	Continuar con dosis de mantenimiento	Continuar con dosis de mantenimiento	90 mg cada 12 horas por 12 meses
Prasugrel	En riesgo alto o intermedio. En pacientes con diabetes, sin historia de ECV/ICT, > 60 Kg, < 75 años Con anatomía coronaria conocida.	No indicado	60 mg Dosis de carga en sala de hemodinamia	10 mg cada día	10 mg/ día por 12 meses
Anticoagulantes					
Fondaparinux	De elección en SCA sin ST. En pacientes con SCA con ST no reperfundidos o reperfundidos con estreptoquinasa.	2.5 mg SC /día	Adicionar HNF	Hasta el alta	No ambulatorio
Enoxaparina	Elección en SCA con ST. Si no hay disponibilidad de Fondaparinux en SCA sin ST.	1 mg/Kg/ SC/12 h En >75 años: 0.75 mg/Kg/ SC/12 h Depuración < 30 ml/min: 1mg/Kg/SC/día	Ajustar dosis en procedimiento: Ultima dosis > 16 h o no la recibió: 0.75 mg/Kg Ultima dosis entre 8-16 horas: 0.3 mg/Kg. No adicionar HNF	Hasta el alta	No ambulatorio
Heparina no fraccionada (HNF)	Si no hay disponibilidad de Fondaparinux ni enoxaparina	Sin inhibidor GP IIb/IIIa: 85 UI/Kg/IV bolo 12 UI/Kg/hora infusión Con inhibidor GP IIb/IIIa: 60 UI/Kg/ IV bolo	Continuar dosis inicial	Hasta el alta	No ambulatorio
Bivalirudina	De elección en pacientes con alto riesgo de sangrado.	Inicial 0.1 mg/Kg/IV bolo 0.25 mg/Kg/ hora infusión	Pre-ICP: 0.75mg/ Kg/IV bolo 1.75mg/ Kg/hora infusión	Continuar hasta 4 horas después de ICP, según el criterio del médico tratante. Después de 4 horas, una infusión	No ambulatorio

IV de bivalirudina adicional puede ser iniciada a una velocidad de 0,2 o 0,25 mg / kg / h durante un máximo de 20 horas, si es necesario.

Beta-bloqueadores: Sin actividad simpaticomimética intrínseca

Metoprolol succinato	En todos los pacientes sin contraindicaciones y sin factores de riesgo para choque cardiogénico	12.5-25 mg cada día oral Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 200 mg cada día
Carvedilol		3.125 mg cada 12 horas oral. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 25 mg cada 12 horas
Nebivolol		1.25 mg cada día oral. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 10 mg cada día
Bisoprolol		1.25 mg cada día oral .Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 10 mg cada día

IECAs

Captopril	En todos los pacientes con SCA	6.25 mg cada 8 horas. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 50 mg cada 8 horas
Enalapril		2.5 mg cada 12 horas. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 10-20 mg cada 12 horas
Lisinopril		2.5-5 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 20-35 mg cada día
Ramipril		2.5 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 5 mg cada día
Trandolapril		0.5 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 4 mg cada día

ARA II					
Candesartan	Paciente con intolerancia al IECA	4-8 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 32 mg cada día
Valsartan		40 mg cada 12 horas. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 160 mg cada 12 horas
Losartan		50 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 150 mg cada día
Inhibidores de la Glicoproteína IIB/IIIA					
Tirofiban	Pacientes con alta carga de trombo o no reflujo en la sala de hemodinamia	No indicado	25 mcg/ Kg bolo IV o IC Infusión 0.15 mcg/ Kg/minuto por 18-24 horas	50% del bolo y la infusión si depuración < 30mL/ minuto	No indicado
Eptifibatide		No indicado	180 mcg/ Kg/minuto bolo Infusión 2 mcg/kg/ minuto por 18-24 horas	Contraindicado en depuración < 30mL/min; infusión 1mcg/Kg/ minuto si depuración < 50mL/ minuto	No indicado
Abxicimab		No indicado	0.25 mg/Kg bolo IV Infusión 0.125 mcg/ Kg/minuto por 12 horas	No cambio en falla renal.	No indicado
Anti aldoterónicos					
Eplerenona	En pacientes con FE<40% y síntomas de falla cardíaca. En pacientes con diabetes mellitus sin disfunción renal	25 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	Dosis titulada	Sin cambios	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 50 mg cada día
Espironolactona		25 mg cada día. Titular hasta dosis máxima.	Dosis titulada	Sin cambios	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 25-50 mg cada día
Estatinas					
Atorvastatina	En todos los pacientes para alcanzar LDL< 100 mg/dL	40-80 mg cada día	Sin cambios	Sin cambios	40 mg cada día
Simvastatina		40 mg cada día			40 mg cada día
Rosuvastatina		20 mg cada día			20 mg cada día
Lovastatina		40 mg cada día			40 mg cada día

Calcio antagonistas

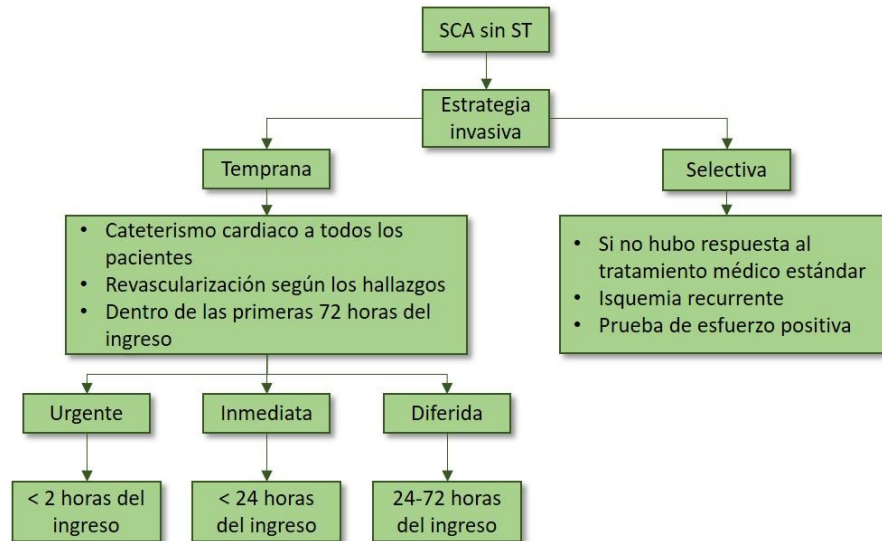
Diltiazem larga acción	No dihidropiridinico para control de isquemia en paciente con contraindicación para beta-bloqueador con FE > 40%	30-60 mg cada día	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 240 mg cada día
Nifedipino de larga acción	Dihidropiridinico para control de isquemia en paciente beta-bloqueado con FE > 40%	20-30 mg cada día	-	-	Continuar dosis máxima tolerada o hasta 60 mg cada día

Terapia de Revascularización en SCA sin elevación del ST

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

En los síndromes inestables sin elevación del segmento ST, se han utilizado diversas estrategias para definir el mejor momento, y establecer la mayor utilidad del cateterismo cardiaco y por ende de la intervención percutánea. De acuerdo a las estrategias utilizadas podemos definir en forma clara dos tipos, a saber: Estrategia invasiva selectiva, la cual se realiza cateterismo cardiaco y revascularización miocárdica de acuerdo al riesgo de eventos, si no hay respuesta al tratamiento médico estándar o si el paciente tiene evidencia objetiva de isquemia recurrente o inducción de isquemia en una prueba de esfuerzo. La Estrategia invasiva temprana se realiza cateterismo cardiaco de rutina y revascularización según los hallazgos a todos los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, dentro de las primeras 72 horas del ingreso. Ver Gráfica 6.

Grafica 6: Tipos de terapia de revascularización en SCA sin ST



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

La estratificación del riesgo al ingreso puede ayudar definir los pacientes que se benefician de una estrategia invasiva temprana, utiliza diversas variables clínicas y de laboratorio que ayudan a determinar el pronóstico a corto y largo plazo. Son múltiples las variables utilizadas y los puntajes analizados para definir el riesgo de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST que se presentan al servicio de urgencias. Dentro de los más utilizados está el puntaje TIMI, GRACE y el AHCPR, sin embargo la recomendación de esta guía es utilizar el puntaje GRACE (ver recomendación en Clasificación del riesgo). Otras variables de vital importancia para tener en cuenta en la elección de la mejor terapia de revascularización son la estabilidad hemodinámica y eléctrica, la presencia de edema pulmonar, de soplo de insuficiencia mitral, de galope ventricular, la función ventricular sistólica y los bio-marcadores positivos, entre otras. Estas variables permiten determinar la celeridad con que debe realizarse el cateterismo cardiaco y definir por tiempo tres estrategias: Urgente, inmediata y diferida. Ver gráfica 7.

Estrategia invasiva temprana comparada con la estrategia invasiva selectiva

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

Recomendación

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

↑↑

+++

Descripción de la evidencia

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

Muerte/infarto/re-hospitalización a un año

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

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

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

Muerte cardiovascular/ re-infarto a 5 años

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

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

Balance entre beneficios y daños

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

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

Estrategia invasiva temprana en riesgo intermedio y alto

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

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

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El meta-análisis de evaluación a largo plazo con evidencia a favor de la estrategia invasiva temprana en sujetos con características de alto riesgo con SCA sin ST de Fox y colaboradores (265). Evaluó la

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

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

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

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

Efectos Adversos

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

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

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

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

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

Descripción de la evidencia

Estudios con la clasificación de alto riesgo de la AH CPR

En 1994, el Grupo de expertos de la AH CPR publicó una GPC para angina inestable junto con una clasificación de riesgo: Escala de riesgo de mortalidad intrahospitalaria y eventos cardíacos a 1 año. La edad mayor de 75 años, la presencia de soplo de insuficiencia mitral, la fracción de eyección menor del 40%, el edema pulmonar, la angina prolongada >20 minutos en reposo, los cambios dinámicos del segmento ST > 0.05 mV, el bloqueo de rama presumiblemente nuevo, las troponinas y biomarcadores elevados son características que corresponden al grupo de alto riesgo de mortalidad de acuerdo a esta escala. Esta clasificación fue validada posteriormente (271) y está incluida en la Guía de práctica clínica de American College of Cardiology y American Heart Association (272). La clasificación AH CPR logró identificar correctamente los pacientes con riesgo de consecuencias graves intrahospitalarias. Además, predice desenlaces a un año después de la hospitalización. Según Mathew y colaboradores (272) y Yildiz y colaboradores (273) la estratificación del riesgo con los criterios de la AH CPR, se ha correlacionado con la extensión de la enfermedad coronaria según hallazgos angiográficos en pacientes con angina inestable y síndrome coronario sin elevación del ST.

Clasificación AH CPR escala para determinar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y eventos cardíacos a 1 año

Características	Riesgo Alto	Riesgo Intermedio	Riesgo Bajo
	Una de las siguientes características:	Sin características de alto riesgo y una de las siguientes:	Sin características de riesgo alto o intermedio y una de las siguientes:
Anamnesis	Aceleración de los síntomas en las 48 horas previas	IAM, ECV, EAO, cirugía de puentes o uso de aspirina previo	
Carácter del Dolor	Dolor en reposo continuo, prolongado (> 20 min)	Angina de reposo prolongada (> 20 min) resuelta, con alta o moderada posibilidad de EC Angina nocturna Angina reciente comienzo CCS III o IV	Angina In crescendo Angina a bajo nivel Angina reciente comienzo (2 semanas a 2 meses)
Hallazgos Clínicos	Edema pulmonar Soplo mitral nuevo o agravado S3 o estertores nuevos o agravados	Edad > 75 años	

	Hipotensión, bradicardia o taquicardia Edad > 75 años		
Hallazgos EKG	Angina de reposo con cambios transitorios > 0.05 mV del segmento ST Bloqueo de rama nuevo o supuestamente nuevo Taquicardia ventricular sostenida	Inversión onda T > 0.02 mV Ondas Q patológicas	EKG normal o sin cambios durante el dolor
Marcadores Séricos	Elevados: troponina o CK-MB	Ligeramente elevados (Tn T > 0.01 pero < 0.1ng/ml)	Normales

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

Evidencia de estudios en pacientes con riesgo alto, clasificación de la AH CPR comparando la ICP temprana vs el manejo medico estándar

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

Evidencia de otros estudios para mayores de 75 años

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

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

Estudios con Biomarcadores de Riesgo

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

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

Péptido Natriurético Cerebral Tipo B: Un total de 1.676 muestras fueron disponibles para la determinación de PNC-B en el estudio TACTICS-TIMI 18 de Morrow y colaboradores (279). El análisis pos-hoc de este ensayo clínico, concluye que los pacientes con niveles elevados de PNC-B (80 pg/ml, n=320) estaban en mayor riesgo de muerte a los siete días (2,5% frente a 0,7%, p 0,006) y seis meses (8,4% vs 1,8%, p 0,0001). Se encontró asociación entre el aumento del PNC-B y mortalidad a los seis meses (OR=3,3; IC 95% 1,7-6,3), independiente de importantes predictores clínicos, incluyendo troponina T e insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, no se observaron diferencias al estratificar según el tipo de intervención recibida, comparando sujetos con PNC-B mayor de 80 pg/ml de acuerdo al tipo de tratamiento recibido, revascularización inmediata (4-48 horas) versus el manejo médico estándar. Mortalidad OR=0.87 IC 95% 0.4-1.9 ni para el I compuesto de muerte/infarto/re-hospitalización, OR=0.63 IC 95% 0.4-1.1).

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

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

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

Proteína C reactiva ultrasensible: La concentración en suero de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se incrementa en pacientes con síndrome coronario agudo en comparación con los

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

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

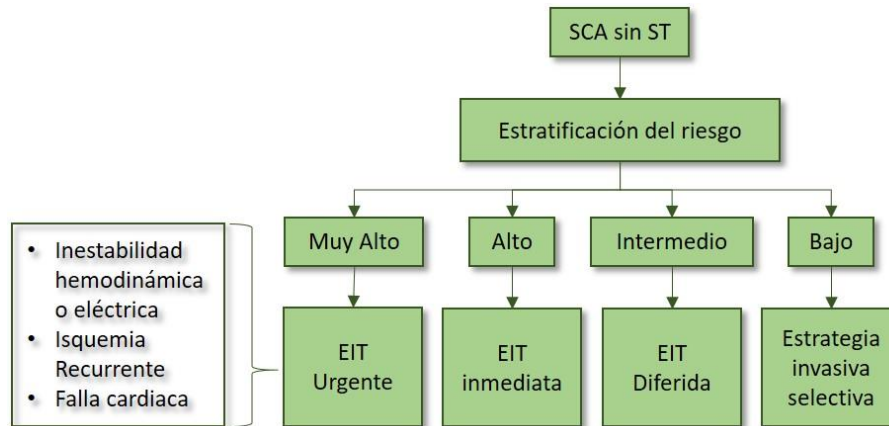
Actualmente es incierto si los sujetos con altos niveles de PCR-us se benefician más de una estrategia invasiva temprana que del manejo médico. Sin embargo, los resultados indirectos sugieren que personas con más de un factor de alto riesgo podrían beneficiarse de la revascularización inmediata.

Estrategia invasiva temprana inmediata vs diferida

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

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

Grafica 7: Elección de la terapia de revascularización en SCA sin ST



Descripción de la evidencia

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

Estudios de efectividad

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

La revisión sistemática y meta-análisis de Zhang y colaboradores (294) incluye los 5 ensayos clínicos mencionados anteriormente. No encontraron diferencias en las incidencias de muerte, re-infarto o revascularización a 30 días ni a los 6 meses, con una tendencia a menores sangrados mayores (RR=0.77 IC 95% 0.57-1.03) y una disminución del riesgo de isquemia refractaria en el grupo de

intervención temprana (RR=0.47 IC 95% 0.32-0.68). Este último desenlace fue analizado únicamente con dos estudios (ABOARD y el TIMACS) con alta heterogeneidad (I²=65%).

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

Estudios según el riesgo

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

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

Estrategia invasiva urgente vs tratamiento médico estándar

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

Recomendación

Se recomienda utilizar la estrategia invasiva urgente (primeras 2 horas del ingreso) en pacientes con SCA sin ST, con inestabilidad hemodinámica o eléctrica, isquemia recurrente o falla cardíaca.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

↑↑
++

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El momento óptimo de la angiografía y la revascularización en SCA sin ST se ha estudiado extensamente. Sin embargo, los pacientes de muy alto riesgo, es decir, aquellos con angina

refractaria, falla cardíaca, arritmias ventriculares o inestabilidad hemodinámica, por lo general no se incluyen en los ECAs, a fin de obtener mayor probabilidad de salvar vidas con el tratamiento. La guía Europea sugiere que en las primeras dos horas debe realizarse cateterismo urgente a estos pacientes independientemente de los hallazgos electrocardiográficos o enzimáticos. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C (299).

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

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

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

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

Intervención coronaria con prueba de estrés positiva previa al alta

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

Recomendación

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

↑↑
+

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

En los pacientes con SCA sin ST y angina inestable, el propósito de las pruebas no invasivas, es detectar isquemia y al mismo tiempo predecir el alto riesgo de resultados adversos; re-direccionando los candidatos que requieren angiografía coronaria y revascularización cuando sea posible. Algunos estudios observacionales soportan el uso de la prueba de estrés no invasiva antes del alta como examen pronóstico, sin embargo no existen ensayos clínicos con asignación aleatoria ni datos uniformes de estudios de observación que evidencien una superioridad para el uso rutinario de la angiografía coronaria y revascularización cuando la prueba resulta positiva. En consecuencia, la decisión respecto sobre cuál es la estrategia a seguir se basa en los recursos disponibles, el riesgo y las preferencias del paciente (303).

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

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

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

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

Estatinas previo a estrategia invasiva temprana

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

Recomendación

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

↑↑

++

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

Descripción de la evidencia

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

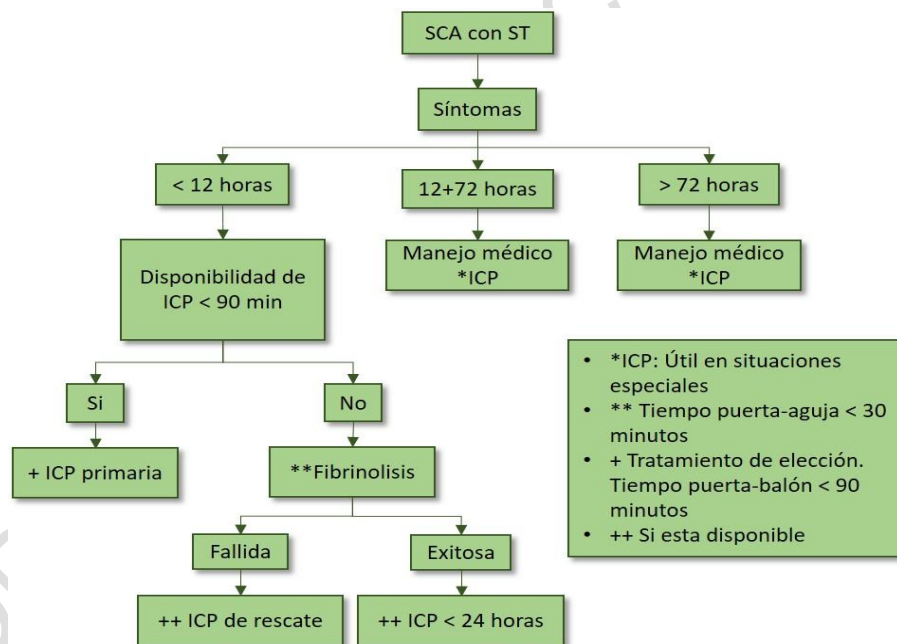
Ninguno de estos dos ensayos clínicos responde a la pregunta planteada por la Guía, pues en el primero la mayoría de participantes tenían angina estable y en el segundo no se hizo ICP como estrategia invasiva temprana ni se midieron desenlaces clínicos. Los estudios más cercanos al escenario planteado por la pregunta son el ARMYDA-ACS (314) y el de Yun y colaboradores (315). En el ARMYDA-ACS se asignaron 171 pacientes con SCA sin ST a recibir atorvastatina 80 mg 12 horas antes de la ICP o placebo; el desenlace compuesto de eventos cardiovasculares mayores ocurrió en 5% de pacientes con el tratamiento activo frente a 17% en el grupo de placebo, y la menor tasa de eventos cardiovasculares se explicada principalmente por la disminución de los infartos pos-procedimiento (5% vs 15% respectivamente). En el estudio de Yun y colaboradores (315) se asignaron 330 pacientes con angina inestable y 115 pacientes con SCA sin ST a recibir o no, 40 mg

de rosuvastatina antes de la ICP. Se observó disminución en los eventos cardiovasculares mayores a los 30 días en el grupo que recibió rosuvastatina (15.9% vs 6.7%, $p=0.002$) y esta diferencia fue producto de una mayor incidencia de infartos peri-procedimientos en el grupo control. Como no se encontraron estudios en pacientes con SCA ST se desconoce el efecto de las dosis de carga altas de estatinas en dicho escenario.

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

Terapia de Revascularización SCA con elevación del ST

Grafica 8: Estrategias de reperfusión en SCA con ST



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

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

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

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

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

Escenarios de ICP

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

Intervención coronaria percutánea primaria vs fibrinolisis

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

Recomendación

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

↑↑
++++

Descripción de la evidencia

Efectividad

La ICP primaria ha sido comparada con la fibrinolisis en más de 20 ensayos clínicos aleatorios de pacientes con SCA con ST. Un meta-análisis del 2003 (316) demostró que los pacientes sometidos a ICP en comparación con trombolisis presentaron significativamente más bajas tasas de mortalidad (OR=0,70; IC 95% 0.58-0.85), infarto de miocardio no fatal (OR=0.35 IC 95%, 0.27-0.45), ECV total (OR=0.46, IC 95%, 0.30-0.72) y evento cerebro-vascular hemorrágico (OR=0.05 IC 95%, 0.006-0.35) a corto plazo (4-6 semanas). Los resultados se mantuvieron a largo plazo (6-18 meses) e independiente del tipo de fibrinolítico (la estreptoquinasa o agentes fibrino-específicos). En un meta-análisis reciente que incluyó 23 estudios clínicos aleatorizados y 32 estudios observacionales se demostró que la ICP primaria fue asociada con reducción de la mortalidad a corto y largo plazo en los estudios clínicos aleatorizados y a corto plazo, pero no a un año en los observacionales (317).

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

Efectos adversos

Hubo un mayor riesgo de evento cerebro-vascular total y hemorrágico con la trombolisis: ECV total (OR=0.46 IC 95%, 0.30-0.72) y ECV hemorrágico (OR=0.05 IC 95%, 0.006-0.35). En conclusión, la

ICP primaria es la estrategia de reperfusión de elección en pacientes con SCA con ST en ventana (<12 horas), sin embargo en casos seleccionados en los que esta deba diferirse por más de 90 minutos, la fibrinólisis puede ser una aproximación terapéutica adecuada.

Terapia de reperfusión fibrinolítica primeras 12 horas

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

Recomendación

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

↑↑
++++

Descripción de la evidencia

Los medicamentos con capacidad para lisar la fibrina y de esta manera resolver la obstrucción al flujo coronario fueron usados por primera vez en 1958. Luego en las décadas de los 60s y 70s se realizaron algunos estudios que por su pobre diseño no aclararon adecuadamente su utilidad en pacientes con síndrome coronario agudo (320). Posteriormente fue reportado su uso intracoronario, naciendo un nuevo interés por esta terapéutica. Con estudios mejor diseñados se pudo definir su eficacia para impactar desenlaces clínicos (321-322). Se observó que la eficacia se veía afectada por el tiempo de retraso en la aplicación desde el inicio de los síntomas. Por lo que se convirtió en asunto de vital importancia definir el tiempo máximo para realizarse la fibrinólisis manteniendo la utilidad clínica (323). La **Tabla 3** resume las contraindicaciones generales para esta terapia.

Estudios de Efectividad

Se identificó una revisión sistemática (320) que tuvo como objetivo evaluar los escenarios en los cuales la terapia fibrinolítica era de utilidad en pacientes con síndrome coronario agudo. Este meta-análisis incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados GISSI-1 (321), ISAM (324), AIMS (325), ISIS-2 (326), ASSET (327), USIM (328), ISIS-3 (329), EMERAS (330) y LATE (322), seis estudios utilizaron placebo y el resto fueron abiertos. La terapia trombolítica utilizada fue estreptoquinasa en cuatro estudios, tPA en dos, APSAC en uno, UK en uno y en otro se aleatorizó estreptoquinasa, tPA o APSAC. Los criterios de inclusión de los ECC incluyeron pacientes con elevación del segmento ST o BRIHH, cualquier anormalidad del EKG y pacientes con sospecha de SCA independientemente de cambios electrocardiográficos. La población total de la revisión sistemática fue de 58.600 pacientes (29.315 en el grupo de intervención y 29.285 en el grupo control).

La revisión sistemática estimó los desenlaces de mortalidad entre los días 0 a 35, ECV hemorrágico, ECV de causa desconocida (incluía isquémico), y sangrado mayor no cerebral.

El desenlace de mortalidad de interés para esta pregunta se evaluó según el tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia trombolítica. Los tiempos utilizados fueron 0 a 1 hora, 2 a 3 horas, 4 a 6 horas, 7 a 12 horas y 13 a 24 horas. Para cada tiempo definido se comparó la efectividad de la terapia trombolítica con el placebo. Se encontró una disminución entre los pacientes que recibieron tratamiento más temprano después del inicio de los síntomas, que se mantuvo hasta la comparación del grupo de 7 a 12 horas después; los resultados de los pacientes con más de 12 horas no mostraron diferencias estadísticamente significativas, los resultados del meta análisis según los tiempos definidos fueron:

- De 0 a 1 hora: 35 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 14 - 57)
- De 2 a 3 horas: 25 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 16 - 34)
- De 4 a 6 horas: 19 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 9 - 28)
- De 7 a 12 horas: 16 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 5 - 27)
- De 13 a 24 horas: 5 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 8 - 17)

Al restringir a pacientes solo con elevación del segmento ST o BRIHH los beneficios de la terapia fibrinolítica aumentan ligeramente y persiste la no diferencia después de las 12 horas:

- De 0 a 1 hora: 39 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 16 - 63)
- De 2 a 3 horas: 30 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 20 - 41)
- De 4 a 6 horas: 27 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 16 - 38)
- De 7 a 12 horas: 21 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% 7 - 35)
- De 13 a 24 horas: 7 muertes menos/1000 pacientes tratados (IC 95% -7 - 21)

Efectos adversos y Balance entre beneficios y daños

Para el desenlace de ECV hemorrágico en la población total se encontró un aumento del riesgo para el grupo de trombolisis vs control (1,2% vs 0,8%; valor $p < 0,00001$). En los subgrupos de tiempo según el inicio de los síntomas las diferencias encontradas fueron:

- De 0 a 1 hora: tratamiento trombolítico 0,4% vs control 0,7% (-3,1 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 2 a 3 horas: tratamiento trombolítico 0,9% vs control 0,6% (2,5 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 4 a 6 horas: tratamiento trombolítico 1,2% vs control 0,8% (3,4 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 7 a 12 horas: tratamiento trombolítico 1,1% vs control 0,7% (4,2 ECV/1000 pacientes tratados)
- De 13 a 24 horas: tratamiento trombolítico 1,2% vs control 0,6% (5,9 ECV/1000 pacientes tratados)

El sangrado mayor no cerebral fue más frecuente en el grupo de terapia fibrinolítica que el control (1,1% vs 0,4%; valor $p < 0,00001$). No se encontraron diferencias entre los subgrupos estudiados.

Tabla 3: Contraindicaciones para terapia fibrinolítica

Contraindicaciones para terapia fibrinolítica (Adaptado de Braunwald Heart Disease)	
Absolutas	Historia de Hemorragia intracraneal
	Lesión vascular cerebral estructural conocida (ej. Malformación arteriovenosa)
	Neoplasia intracraneal maligna conocida (primaria o metastásica)
	ACV isquémico en últimos 3 meses, excepto si ocurrió en últimas 3 horas
	Sospecha de disección aórtica
	Sangrado activo o diátesis hemorrágica (excepto menstruación)
	Trauma de cráneo o facial severo en últimos 3 meses
Relativas	Hipertensión arterial crónica pobremente controlada
	Hipertensión arterial sistémica no controlada al momento de la presentación (PAS ≥ 180 mmHg, PAD ≥ 110 mmHg).
	Historia de ACV isquémico de más de 3 meses de evolución, demencia o cualquier otra patología intracraneal no contemplada en las contraindicaciones absolutas
	Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (10 min) y/o cirugía mayor en últimos 3 semanas
	Sangrado interno reciente (2 a 4 semanas)
	Punción vascular no compresible
	Previa exposición a estreptoquinasa o ASPAC (> 5 días) o reacción alérgica a estas.

No fibrino-específicos vs fibrino-específicos

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

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

Descripción de la evidencia

El objetivo de la terapia trombolítica es la recanalización rápida de una arteria coronaria que se encuentra ocluida, su efecto farmacológico principal ocurre a través de la activación del plasminógeno en plasmina (331-332), existen diferentes medicamentos fibrinolíticos, algunos de ellos son fibrino-específicos como alteplase, reteplase, tecnecteplase y no fibrino-específicos como la estreptoquinasa

que fue el primer trombolítico evaluado en el infarto agudo de miocardio en el estudio GISSI (333), posteriormente se desarrollaron los trombolíticos fibrino-específicos. El estudio TIMI-1 realizó la primera comparación entre los dos grupos, los medicamentos evaluados fueron estreptoquinasa vs alteplase y se encontró evidencia de reperfusión a los 90 minutos en el 62% de los pacientes que recibieron alteplase vs 31% en el grupo de estreptoquinasa (334).

Posteriormente se publicaron los estudios que evaluaron el desenlace angiográfico de flujo TIMI 3 encontrando mejores resultados con la infusión de 3 horas de alteplase vs estreptoquinasa (335). Sin embargo la mejor evidencia proviene del estudio GUSTO (336) que incluyó 41.021 pacientes con SCA con ST en las primeras 6 horas de evolución, todos los pacientes recibieron aspirina y se asignaron de forma aleatoria a recibir estreptoquinasa con heparina subcutánea vs estreptoquinasa con heparina venosa vs un régimen acelerado de alteplase en el cual se administró una infusión de 1 hora y media de duración, se administraron dos tercios de la dosis total del medicamento en los primeros 30 minutos (0.75 mg por kilo) seguido de 0.5 mg por kilo en 1 hora + heparina venosa vs la combinación de estreptoquinasa 1.000.000 de unidades en 60 minutos y alteplase 1 mg por kilo en 60 minutos. Los investigadores del GUSTO encontraron una disminución significativa en la mortalidad con el régimen de administración de alteplase vs los dos grupos que recibieron estreptoquinasa y con la combinación de los dos trombolíticos. Respecto al desenlace de seguridad se encontró un incremento en el número de accidentes cerebrovasculares: 2 por cada 1000 pacientes tratados en el grupo que recibió alteplase y 4 por cada 1000 pacientes tratados en el grupo que recibió la combinación de los dos trombolíticos, los sangrados no intracraneales fueron menores en el grupo que recibió alteplase al igual que las reacciones alérgicas, las incidencias de arritmias y de disfunción ventricular. El estudio realizó además análisis de subgrupo encontrando menor efecto en la mortalidad y mayor incidencia de sangrado intracraneal con administración del régimen acelerado de alteplase en los mayores de 75 años y se observó un mayor beneficio en los pacientes con infarto anterior y con menor tiempo de evolución (335).

Tabla 4: Dosis de medicamentos para fibrinólisis

Medicamento	Indicación	Tratamiento inicial	médico	Durante ICP	Después de ICP	Al Alta
Estreptoquinasa	<i>Reperfusion primaria en caso de no disponer de angioplastia en < 90 minutos</i>	<i>1.500.000 U en 30 minutos</i>		<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>
Activador tisular del plasminógeno		<i>15 mg bolo IV</i>		<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>
		<i>0.75 mg/Kg (50mg) en 30 minutos</i>		<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>
		<i>0.5 mg/Kg (35 mg) en 60 minutos</i>				
Tecteplase		<i>Un solo bolo IV</i>		<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>
		<i>30 mg si peso < 60 Kg</i>		<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>	<i>No indicado</i>

35 mg peso 60 a <70 Kg

40 mg peso 70 a <80 Kg

45 mg 80 a <90 Kg

50 mg > 90 Kg

Intervención coronaria percutánea después fibrinólisis exitosa

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

Recomendación

Se recomienda utilizar la intervención coronaria percutánea rutinaria temprana en lugar de la intervención coronaria percutánea guiada por inducción de isquemia, en los pacientes con SCA con ST que recibieron fibrinólisis exitosa.

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

↑↑

+++

Descripción de la evidencia

Dos recientes meta-análisis que incluyen la mayoría de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria en este tema, fueron analizados.

Estudios de Efectividad

El estudio de D'Souza y colaboradores (337) compararon la ICP de rutina con la guiada por isquemia en ocho ensayos clínicos. En el desenlace compuesto de mortalidad por todas las causas, re-infarto e isquemia a los 30 días, se obtuvo un OR de 0,47 (IC del 95% 0.34-0.65), a favor de una estrategia de ICP de rutina, con heterogeneidad estadística del 30% (I²=30%). Los resultados combinados son explicados por menor riesgo de re-infarto e isquemia, ya que las tasas de mortalidad a 30 días no fueron diferentes entre los dos grupos con una OR=0,87 (IC del 95% 0.60-1.24, I²=0%). Los datos a seis meses estuvieron disponibles en sólo tres de los ensayos. En el desenlace combinado de mortalidad, isquemia e infarto parece indicar un continuo beneficio a favor del grupo de ICP de rutina (OR=0.33 IC 95% 0.20-0.53). Esto es explicado por menores tasas de re-infarto (OR=0.56 IC 95%, 0.35-0.89), sin diferencias significativas en mortalidad (OR=0.73 IC 95%, 0.47-1.15). La calidad de los estudios incluidos fue reportada, indicando riesgo de sesgos en tres de los ocho estudios analizados.

En el estudio de Bogaty y colaboradores (338) se realiza una revisión sistemática y análisis cualitativo de cada uno de los nueve estudios incluidos. Concluye que la evidencia definitiva a favor de la ICP de rutina después de la fibrinólisis en pacientes con SCA con ST es actualmente insuficiente debido a la

gran heterogeneidad clínica entre los estudios. Resalta principalmente las diferencias en las intervenciones (algunos estudios incluyeron ICP diferida en lugar de la guiada por inducción de isquemia, sin cambios en la intervención, únicamente en el tiempo). Otras limitaciones incluyen el uso de un agente fibrinolítico a dosis sub-óptima; confusión debido a la utilización asimétrica durante el seguimiento de un segundo agente anti-plaquetario (generalmente clopidogrel) que se sabe que reduce significativamente la isquemia recurrente y re-infarto; preponderancia del resultado de isquemia recurrente en el desenlace compuesto primario de estudios no ciegos, exponiendo potencialmente al sesgo de evaluación. También hacen evidente el sesgo de información, cuando sólo el número de los procedimientos invasivos son contados en el manejo conservador, mientras que en el brazo de ICP de rutina no se cuentan; y sesgo de clasificación errónea según la cual, el diagnóstico de infarto es diferente en algunos ensayos clínicos. Por lo tanto, los autores concluyen que parece razonable que, después de trombolisis, los pacientes que evolucionan bien y no muestran signos de isquemia importante en una prueba de ejercicio, no invasiva, se pueden considerar de bajo riesgo y pueden ser manejados de manera conservadora, mientras que pacientes de alto riesgo pueden ser tratados más agresivamente.

Efectos adversos

En el riesgo de hemorragia mayor desde el ingreso y hasta 30 días, no hubo diferencias en las dos estrategias (OR de 0,96, IC 95%, 0.65-1.44) (337)

Balance entre beneficios y daños

La ICP de rutina después de una trombolisis exitosa, se asocia a un leve beneficio comparado con la ICP guiada por isquemia, principalmente para evitar el riesgo de re-infarto, con alto potencial de sesgos en estos resultados. No hay reporte de mayor riesgo de sangrado mayor o menor.

Intervención coronaria percutánea de rescate

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

Recomendación

Se recomienda utilizar la intervención coronaria percutánea de rescate en lugar de trombolisis repetida o continuación del tratamiento médico, en los pacientes con SCA con ST después de fibrinólisis fallida.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.

↑↑

+++

Descripción de la evidencia

La fibrinólisis fallida fue definida en la mayoría de los estudios como hallazgos electrocardiográficos a los 90 minutos después del comienzo la terapia trombolítica, con menos del 50% de resolución del segmento ST, con o sin dolor precordial. Cinco ensayos clínicos han evaluado la PCI de rescate contra la terapia conservadora y dos más han evaluado la trombolisis repetida versus el tratamiento conservador. Solo el ensayo clínico REACT (339) evalúa las tres intervenciones en grupos paralelos. Dos recientes meta-análisis (340-341) incluyen estos estudios mencionados.

Estudios de efectividad

ICP de rescate vs Trombolisis repetida vs tratamiento conservador: El ensayo clínico REACT (340) evaluó las tres intervenciones en 427 pacientes con SCA con ST después de trombolisis fallida. Para el desenlace compuesto de eventos adversos mayores (mortalidad total y cardiovascular, re-infarto, evento cerebro-vascular y falla cardíaca severa), en trombolisis repetida (TR) vs terapia conservadora no hubo diferencias estadísticamente significativas (HR=1.09 IC 95% 0.71-1.67). La ICP de rescate se asoció a menor riesgo de eventos adversos mayores. ICP de rescate frente a la terapia conservadora, HR=0.43 (IC 95% 0.26-0.72) y para la ICP de rescate frente a la trombolisis repetida HR=0.47 (IC 95% 0.28-0.79). No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas. El Sangrado menor, fue más común con ICP de rescate. Trombolisis repetida (TR) vs tratamiento conservador: El meta-análisis de Wijeysondera y colaboradores (340) concluye con tres estudios que el tratamiento fibrinolítico repetido no se asoció con reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa (RR=0.68 IC 95% 0.41-1.14) o re-infarto (RR=1.79 IC 95% 0.92-3.48), comparado con el tratamiento conservador.

En el meta-análisis de Testa y colaboradores (341) no hubo diferencias entre estas dos intervenciones en el desenlace compuesto primario de eventos adversos mayores, muerte, re-infarto o sangrado mayor. En presencia de inconsistencia moderada ($I^2=55.5\%$), la TR se asoció con un riesgo significativamente mayor de hemorragias menores, con un Número Necesario para hacer Daño-NNH=14 (IC 95% 7.5 a 100).

ICP de rescate vs tratamiento conservador: En el meta-análisis de Wijeysondera HC y colaboradores (340) se concluye que la ICP de rescate no se asoció con una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa (RR=0.69 IC 95% 0.46-1.05). Para insuficiencia cardíaca hubo una tendencia a reducción del riesgo a favor de la ICP (RR=0.73 IC 95% 0.54-1.00) y reducción estadísticamente significativa del riesgo de re-infarto también a favor de la ICP (RR=0.58, IC 95% 0.35-0.97).

ICP de rescate vs trombolisis repetida (análisis indirecto): Testa y colaboradores (341) incluyen un análisis indirecto para estas dos intervenciones. En mortalidad por todas las causas no se encontraron diferencias significativas (OR=0,93 IC 95% 0,26-3.35). Mortalidad global (OR=1.01 IC 95% 0.52-1.95) y falla cardíaca sin diferencias encontradas en las dos intervenciones. (OR=0.74 IC 95% 0.28-1.96). En el riesgo de re-infarto, la ICP de rescate se asoció con una reducción del 70% (OR=0.32; IC 95% 0.14-0.74). No se encontraron diferencias en el riesgo de evento cerebro-vascular (OR=5.03 IC 95% 0.64-39-1) cuando se compararon indirectamente estos estudios. No hubo diferencias para sangrado mayor (OR=0.5 IC 95% 0.1-2.5), mientras que un mayor riesgo de hemorragia menor fue observado con ICP de rescate (OR=2.48 IC 95% 1.08-5.07).

Efectos adversos

El estudio REACT (339) definió un evento cerebro-vascular como un nuevo déficit neurológico focal por más de 24 horas y con evidencia de una causa vascular de acuerdo al estudio de imágenes neurológicas y hemorragia menor como aquella observada durante el ingreso, con o sin disminución de la hemoglobina de al menos 5 g/dl, con o sin necesidad de transfusión. La ICP de rescate comparada con el manejo médico, se asoció a un mayor riesgo de evento cerebro-vascular (RR=4.98, IC 95% 1.10-22.5), resultado analizado de solo dos ensayos clínicos con alta imprecisión en el intervalo por pocos desenlaces, pero estadísticamente significativo (340). En el estudio REACT no se presentaron diferencias significativas para el riesgo de evento cerebro-vascular. Mayor evidencia de sangrado menor se presentó con la ICP de rescate (RR=4.58 IC 95% 2.46-8.55). No se vieron diferencias en sangrado mayor o riesgo de re-estenosis.

Balance entre beneficios y daños

La ICP de rescate, se asocia a un mayor beneficio comparado con la TR y con el manejo conservador, principalmente para evitar el riesgo de re-infarto y falla cardíaca en pacientes con una trombolisis fallida. Sin embargo, se debe tener en cuenta un mayor riesgo de sangrado menor y en algunos estudios, reporte de mayor riesgo de eventos cerebro-vasculares.

Intervención coronaria percutánea facilitada

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

Recomendación


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

↓↓

++++

Fundamentación de la evidencia

Intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) ha demostrado ser superior a la terapia fibrinolítica para el tratamiento del SCA con elevación del segmento ST. Sin embargo, la ICP primaria no es óptima cuando hay retrasos prolongados mientras se traslada al paciente a un sitio donde pueda realizarse esta intervención. Mientras se espera la ICP, se pensó que la administración de medicamentos trombolíticos antes de la intervención percutánea (ICP facilitada), podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes, minimizando el tiempo de isquemia miocárdica y, por tanto, rescatar miocardio en riesgo. Sin embargo, el beneficio teórico no ha podido demostrarse en los diferentes ensayos clínicos. Los fármacos utilizados para facilitar la ICP incluyen altas dosis de heparina,

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 85 de 145

inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, con abxicimab, con trombolíticos (dosis completa o reducida) y la combinación de glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa más una dosis reducida de trombolítico.

Descripción de la evidencia

En el meta-análisis del 2006 (342) se identifican 17 RCT desde 1990 hasta el 2005 con la ICP facilitada versus la ICPP. Se analiza también el estudio FINESSE (343) que fue publicado después del meta-análisis arriba mencionado y que a diferencia de este, incluye la ICP facilitada con abciximab.

Efectividad

El meta-análisis concluye que en general, la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes asignados a intervención coronaria percutánea facilitada en comparación con los asignados a la intervención primaria (5% frente al 3% OR=1.38; 1.01-1.87, heterogeneidad estadística I²=0%). Re-infarto no fatal fue significativamente mayor en los pacientes asignados a la intervención facilitada en comparación con la intervención primaria (3% vs 2%; OR=1.71, 1.16 -2.51, I²=0%). ICP facilitada con tratamiento trombolítico únicamente, tuvo significativamente más altas tasas de mortalidad (6% vs 4%; OR=1.43, 1.01 -2.02, I²=0%) y re-infarto (.4% vs 2%; OR=1.81, 1.19–2.77, I²=0%). No diferencias entre los otros tipos de ICP facilitada.

El FINESSE trial (343) terminó prematuramente, sin completar la meta planeada de 3.000 pacientes, pero incluyó 2.452 individuos en riesgo moderado a alto, excluyendo aquellos menores de 60 años de edad con infartos localizados inferiores. Los pacientes fueron asignados al azar a la mitad de dosis de reteplase más abciximab (ICP facilitada combinada), abciximab solo (ICP facilitada con abciximab), o placebo (ICPP), cada una seguida por una angiografía en 1 a 4 horas e ICP. A los 90 días, la ICP facilitada combinada no fue superior a la ICPP en la reducción del desenlace final compuesto de muerte por cualquier causa, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca o fibrilación ventricular (9,8% frente al 10,7% respectivamente; HR=0,91, IC 95%: 0,67-1,23). Tampoco se vieron diferencias estadísticamente significativas en el mismo desenlace con abciximab solo (10,5% frente a 10,7%). Los componentes individuales del objetivo primario tampoco difieren significativamente entre los tres grupos.

Efectos adversos

En general, las tasas de revascularización urgente del vaso diana (OR=2.39; 1,23–4.66) y sangrado mayor (OR=1.51; 1.10–2.08), fueron mayores en los pacientes asignados a la intervención facilitada que en los asignados a la intervención primaria (342). Los pacientes asignados al azar a la terapia trombolítica también presentaron de manera significativa un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico. Para ICP facilitada con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, no fue reportado un aumento de evento cerebro-vascular.

Balance entre beneficios y daños

La ICP facilitada, se asocia a un mayor daño comparado con la ICPP, sin encontrarse beneficio con ninguno de fármacos propuestos.

Intervención coronaria percutánea después de 12 horas de evolución

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

Recomendación

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

↓?
++

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

Recomendación

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

↓↓
+++

Descripción de la evidencia

Las guías de las sociedades europeas y americanas de cardiología recomiendan que los pacientes con síndrome coronario con elevación del segmento ST deban ser tratados con angioplastia primaria, si la duración de los síntomas es menos de 12 horas desde el ingreso. Sin embargo, un gran porcentaje de estos pacientes son remitidos o ingresan a un servicio de cardiología con síntomas de más de 12 horas de evolución. El límite de 12 horas se estableció debido a que la fibrinólisis no redujo la mortalidad pero aumentó el riesgo de hemorragia cerebral.

Efectividad

El meta-análisis de Abbate (344) del 2008 incluye 10 ensayos clínicos desde 1992 hasta el 2005 evaluando la ICP tardía versus manejo convencional. Para el desenlace de muerte, la ICP tardía fue asociada con una mayor supervivencia a largo plazo frente a la terapia médica sola. Resultado estadísticamente significativo (OR=0.49 IC 95% 0.26-0.94); con alta heterogeneidad ($I_2=59\%$). En los desenlaces compuestos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas [Muerte/ IAM OR=0.70 (IC 95% 0.40-1.23; I_2 60%); Muerte/ infarto recurrente/ re-hospitalización por angina/ Falla cardiaca OR=0,66; (IC 95% 0.40–1.11; I_2 58%)]. La frecuencia de infarto recurrente fue igual en ambos grupos (OR=0.86 IC 95% 0.38-1.95; I_2 74%). Los resultados demuestran una alta

heterogeneidad clínica y estadística en este meta-análisis. Los tiempos desde el inicio de los síntomas son diferentes en todos los estudios, al igual que los tiempos para la realización de la ICP y los tiempos de seguimiento. Por lo que se decidió analizar la evidencia desde los estudios primarios. Solo el estudio BRAVE-2 (345) evaluó la angioplastia y stent en los primeros dos días desde el inicio de los síntomas. Los otros 9 ensayos clínicos han evaluado la ICP después de 72 horas comparado con el manejo médico. El OAT trial (346) es el estudio más grande, con 2.166 sujetos.

SCA con ST con 12 a 72 horas de evolución

El BRAVE-2 trial (345), evaluó la estrategia invasiva inmediata (stent más abciximab) comparada con el manejo convencional para reducir el tamaño del infarto en pacientes con SCA con ST, 12 a 48 horas después de la aparición de los síntomas. El tamaño final de infarto ventricular izquierdo fue significativamente menor en los pacientes asignados en el grupo invasivo (8%) versus el grupo en manejo conservador (13%); $p < 0.001$. El desenlace compuesto de muerte, infarto recurrente o evento cerebro-vascular a los 30 días ocurrió en 8 pacientes en el grupo invasivo (4,4%) y 12 pacientes en el grupo conservador (6,6%). La diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa, con gran imprecisión en el resultado, sin evidencia de efectividad en los desenlaces clínicos, posiblemente por falta de poder, con una muestra de 365 sujetos (RR=0.67 IC 95% 0.27-1.62).

SCA con ST con más de 72 horas de evolución


El Occluded Artery Trial OAT (346) evaluó la ICP de rutina en para la oclusión total de la arteria culpable, 3 a 28 días después del infarto agudo de miocardio para reducir la aparición de muerte, re-infarto o falla cardíaca. No se encuentran diferencias en el desenlace compuesto, ni en cada uno de los desenlaces individuales. [Muerte/IAM recurrente/ falla cardíaca: HR=1.16 IC 95% 0.92-1.45. Las tasas de insuficiencia cardíaca NYHA clase IV sin diferencias en los dos grupos (4,4% vs 4,5%). Tampoco en muerte (9,1% vs 9,4%). Re-infarto (fatal y no fatal) HR=1.36 IC 95% 0.92-2.00. Re-infarto no fatal HR=1.44 IC 95% 0.96-2.16]. El reporte del The Total Occlusion Study of Canada TOSCA-2 Trial (347), estudio auxiliar del OAT, encontró mayor permeabilidad a largo plazo del vaso culpable con la ICP y stent en fase subaguda comparada con el manejo conservador, pero sin afectar la función ventricular izquierda a un año.

Efectos adversos

El estudio BRAVE-2 (345) reporta complicaciones hemorrágicas mayores y trombocitopenia con la ICP tardía, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Sangrado mayor en seis pacientes (3,3%) con el tratamiento invasivo y en dos pacientes (1,1%) con el tratamiento conservador ($p=0,28$). Trombocitopenia grave se observó en dos pacientes (1,1%) en el grupo invasivo y ninguno (0%) en el conservador ($p=0,50$).

Balance entre beneficios y daños

Los beneficios no fueron mayores, con la ICP tardía. Es posible que algunos pacientes de alto riesgo se puedan beneficiar de la ICP 12-72 horas después de los síntomas: Pacientes en Killip 3 y 4, con fracción de eyección menor del 40%, con gran territorio de miocardio en riesgo y con viabilidad en el territorio afectado: ausencia de ondas Q en electrocardiograma, sin oclusión del vaso, con circulación

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 88 de 145

colateral homo o hetero-coronaria y ausencia de discinecia o acinesia por ecocardiografía o ventriculografía.

Terapia fármaco-invasiva

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

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

La ICP primaria puede reducir la mortalidad por SCA con ST y el beneficio de la reperfusión temprana ocurre especialmente en las primeras horas después del infarto de miocardio. Uno de los principales interrogantes sobre la terapia de reperfusión en los pacientes con SCA con ST es cómo manejar los que son atendidos en hospitales sin capacidad para hacer ICP. Cuando se puede hacer rápidamente, la remisión inmediata para ICP primaria es generalmente la mejor estrategia (348), pero cuando no es posible la remisión rápida no se debe privar estos pacientes de los beneficios de trombolisis (349). Si se debe remitir para ICP y en qué momento, después de hacer una trombolisis ha sido un tema de intensa investigación.

Descripción de la evidencia

Recientemente se han publicado por lo menos tres meta-análisis (350-352) de ensayos clínicos de tamaño modesto que asignaron pacientes después de una fibrinólisis a angiografía coronaria e ICP de rutina comparado con angiografía e ICP selectiva. Los tres meta-análisis incluyeron siete ensayos con tamaños de muestra entre 163 y 1.059 pacientes y tiempos promedio desde la terapia fibrinolítica hasta la ICP desde 1.6 horas hasta 17 horas. Aunque los resultados de los estudios individuales no son definitivos, los tres meta-análisis encontraron beneficio de la angiografía y ICP temprana después de la fibrinólisis, dado por una disminución significativa del IM y la isquemia recurrente, sin diferencias en la tasas de sangrado. Los beneficios de la estrategia farmacoinvasiva se mantuvieron a los 6 y 12 meses (350).

Sin embargo las tres revisiones en mención han incluido estudios diseñados para evaluar diferentes estrategias de reperfusión, así que se decidió revisar sólo los estudios primarios que compararon remisión inmediata después de fibrinólisis (estrategia farmacoinvasiva) contra remisión a necesidad. Se encontraron cuatro ensayos con estas características. En el SIAM III (353) se incluyeron 197 pacientes, el criterio de remisión inmediata fue <6 horas después de la fibrinólisis con reteplase y la

mediana de tiempo desde la fibrinólisis hasta la ICP fue 3.5 horas. El NORDISTEMI (354) incluyó 266 pacientes y el fármaco utilizado fue tenecteplase; la mediana de tiempo hasta la ICP en el grupo de remisión inmediata fue 130 minutos. El TRANSFER-AMI (355) con 1.059 pacientes es el estudio de mayor tamaño, en este se utilizó tenecteplase, y se definió remisión inmediata <6 horas y la mediana de tiempo hasta la ICP en el grupo de estrategia farmacoinvasiva fue 2.8 horas. El GRACIA-1 (356) con 500 pacientes, se diferencia de los otros tres ensayos porque definió remisión temprana <24 horas, el fármaco utilizado fue activador tisular del plasminógeno recombinante y la mediana de tiempo desde la fibrinólisis hasta la ICP fue 16.7 horas.

En los cuatro estudios se observó una disminución significativa del desenlace compuesto evento cardiovascular mayor a favor de la estrategia farmacoinvasiva, pero no para los desenlaces individuales. El meta-análisis de efectos aleatorios de los cuatro estudios muestra que no hay cambios en la mortalidad a 30 días (OR=1.05 IC 95% 0.65–1.69), pero la estrategia farmacoinvasiva disminuye el reinfarto (OR 0.56; IC 95% 0.34–0.94) y la re-isquemia (OR=0.21 IC 95% 0.10–0.43) sin aumentar en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=0.58 IC 95% 0.24 –1.36) ni sangrado mayor (OR=0.84 IC 95% 0.57–1.23) a 30 días.

Stent medicado comparado con stent convencional

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

Recomendación

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

↑↑
+++

Descripción de la evidencia

La revascularización percutánea es un método para mejorar la perfusión miocárdica de una zona irrigada por una arteria coronaria con estenosis severa, mediante la utilización de un dispositivo conocido como stent. Existen en general dos tipos de stent: stent de metal o convencional (Bare-Metal Stents-BMS) y los liberadores de fármacos o medicados (Drug-Eluting Stents-DES). Algunos de los DES más estudiados son liberadores de sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus, entre otros. Estos stents revestidos con un fármaco inmunosupresor o citotóxico se han desarrollado con el objetivo de reducir el riesgo de re-estenosis. Sin embargo, no parecen ser más eficaces que los stents metálicos en la reducción de la mortalidad en general, la mortalidad cardíaca, el riesgo de infarto de miocardio o la trombosis del stent. Las diferencias entre los dos tipos de stent están dadas

por las tasas de revascularización. Múltiples ensayos clínicos y meta-análisis han evaluado estas dos intervenciones.

Estudios de Efectividad

Stent metálico vs stent medicado

La revisión sistemática con la colaboración Cochrane (357) incluyó 47 ensayos clínicos con todos los tipos de DES (14.500 pacientes) y datos hasta cinco años después del tratamiento para angina y síndrome coronario agudo.

Mortalidad: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de stent según las tasas de mortalidad a los seis meses, 12 meses, dos años, tres años, cuatro años y cinco años. Los datos más allá de 12 meses estaban disponibles para el sirolimus (dos ensayos, n=1296) a cinco años, el grupo de paclitaxel a cinco años (1 solo ensayo, n=440), everolimus (1 solo ensayo, n=54) y zotarolimus (1 solo ensayo, n=1183) a tres años (357).

Infarto del Miocardio: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DES y BMS a los seis meses, 12 meses, dos años, tres años, cuatro años y cinco años.

Trombosis: No se encontraron diferencias entre DES y BMS en las tasas de trombosis en 7 ensayos clínicos. Los datos más allá de 12 meses estaban disponibles para el sirolimus (cinco años), paclitaxel (cinco años), everolimus y zotarolimus (tres años)(357).

Revascularización del vaso tratado: Las tasas a los seis meses, 12 meses, dos años, tres años, cuatro años y cinco años muestran beneficios significativos y constantes del DES sobre BMS, específicamente para el sirolimus a seis meses (OR=0.31 IC 95% 0.22-0.42) y a cinco años (OR=0.45 IC 95% 0.34-0.61). Estos hallazgos se basaron en cuatro ensayos (n=1978) a los seis meses y un único ensayo (n=1058) durante cinco años (357).

El paclitaxel fue también significativamente mejor que BMS, a seis meses (OR=0.49 IC 95% 0.40-0.60) y a tres años (OR=0.55 IC 95% 0.43-0.70). Estos resultados se basan en ocho ensayos (n=4111) a los seis meses y tres ensayos (n=1785) a tres años. Más allá de tres años, la tasa de TVR en el paclitaxel grupo no fue significativamente diferente a la de BMS. El único ensayo (n=1183) con zotarolimus mostró beneficios significativos a los seis meses (OR=0.41 IC 95% 0.27-0.63) y tres años. Un único ensayo pequeño (n=58) que informó los datos de tres años con everolimus mostró ser superior a BMS (OR=0.18 IC 95% 0.03- 0.92). De los grupos restantes (tacrolimus, dexametasona, 17 beta-estradiol, QP2, actinomicina) las tasas de revascularización no fueron estadísticamente diferentes a los del grupo de BMS (357).

Revascularización de la lesión: Se encontró beneficio del sirolimus en comparación con stent convencional de forma consistente a los seis meses (OR=0.18 IC 95% 0.14-0.25) y a cinco años (OR=0.21 IC 95% 0.15- 0.29). Los datos de seis meses se obtuvieron a partir de 10 ensayos (n=2692), los datos de cinco años a partir de dos ensayos (n=1296). Del mismo modo, los datos de paclitaxel en comparación con el BMS mostraron un importante beneficio a seis meses (OR=0.35 IC 95% 0.28-0.45) y cuatro años (OR=0.33 IC 95% 0.24-0.45). A los cinco años no se observaron diferencias significativas. Datos a los seis meses se obtuvieron de 10 ensayos (n=3884) y a los cuatro

años con datos de tres ensayos clínicos (n=1850). El único ensayo con zotarolimus (n=1183) informó resultados significativos para el DES en comparación con el BMS a seis meses (OR=0.36 IC 95%: 0.22-0.56) y tres años (OR=0.46 IC 95% 0.31-0.67). Dos ensayos pequeños (n=212) de dexametasona a las 12 meses mostraron beneficios a favor del DES en comparación con BMS (OR=0.35 IC 95% 0.17-0.71). Con everolimus, tacrolimus, biolimus A9, 17 beta-estradiol, QP2, no se observaron diferencias (357).

Una revisión sistemática y meta-análisis de 14 ensayos clínicos (358), no encuentra diferencia significativa en la mortalidad con ambos tipos de stent (RR=0.89 IC 95 %, 0.71–1.11) ni en la tasa de trombosis del stent (RR=0.93 IC 95% 0.72-1.21). Para el riesgo de re-infarto si se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de los DES (RR=0.77 IC 95% 0.61-0.97) al igual que en la necesidad de nueva revascularización (RR=0.48 IC 95% 0.41-0.56). No se evidencian diferencias entre los dos tipos de stent medicados (sirolimus versus paclitaxel).

Stent metálico vs stent medicado en vasos pequeños

Meta-análisis de 12 estudios (359): Tres ensayos clínicos, cinco análisis de subgrupos de ensayos clínicos y cuatro estudios observaciones con 3182 pacientes, compara el uso del DES versus el stent convencional en arterias pequeñas (diámetro <3mm). La media de seguimiento fue 377 días. No hubo diferencias para los dos tipos de stent en mortalidad (OR=1.27 IC 95% 0.70-2.29), infarto (OR=0.88 IC 95% 0.54- 1.45), o trombosis del stent (OR=0.63 IC 95% 0.34-1.17). Diferencias a favor del DES en el fracaso del vaso culpable (OR=0.35 IC 95% 0.24-0.51), en el desenlace compuesto de eventos cardíacos y cerebrales mayores (OR=0.36 IC 0.29-0.45) y re-estenosis (OR=0.15 IC 95% 0.12-0.20).

La revisión sistemática (357) de Cochrane en el análisis para las lesiones complejas, los vasos largos o pequeños, reporta datos con dos fármacos (sirolimus y paclitaxel) evaluados en cinco ensayos: C-SIRIUS, E-SIRIUS, SIRIUS, SES-SMART, SCANDSTENT, TAXUS VI. En los desenlaces compuestos, el mayor beneficio se derivó de la reducción significativa de las tasas de revascularización. No hubo diferencias significativas para las tasas de muerte, infarto agudo de miocardio o trombosis del stent.

Stent metálico vs stent medicado en vasos grandes

En el estudio BASKET-PROVE (360) se asignaron aleatoriamente a 2.314 pacientes con lesión en arterias de 3,0 mm de diámetro o más para recibir stent liberador de sirolimus, stent liberador de everolimus o stent metálico. Los resultados no mostraron diferencias en el desenlace primario compuesto de muerte de causa cardíaca o infarto de miocardio no fatal a los dos años. Se encontró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de revascularización del vaso culpable (sirolimus vs convencional, HR=0.47 IC 95% 0.31-0.72; everolimus vs convencional HR=0.41 IC95% 0.27-0.65) a pesar de que los pacientes con stent en vasos grandes están en menor riesgo de re-estenosis clínicamente importante. La tasa de revascularización relacionada a infarto del miocardio y la tasa de trombosis fue igual en los tres grupos.

Balance entre beneficios y daños

No hay diferencias entre el stent convencional y el medicado en tasa de mortalidad, re-infarto o trombosis del stent. Una reciente revisión y análisis de pacientes individuales incluyendo solo 11 ensayos clínicos con datos disponibles (361), confirma diferencias estadísticamente significativas a favor de los DES (sirolimus y paclitaxel) para disminuir las tasas de revascularización del vaso culpable. Los resultados del análisis estadístico mediante regresión de Cox sugieren que el DES aumenta el riesgo de trombosis y re-infarto después de 2 años, datos que no habían sido reportados previamente, con alta probabilidad de sesgo de publicación y de selección.

Estudios económicos

Es importante señalar que no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios y tecnologías implican que decisiones basadas en resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos pueden no ser aplicables en nuestro medio (357). En conclusión, los estudios identificados en la revisión sistemática no permiten determinar si los stent medicados serían costo-efectivos como estrategia universal para todos los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, sin embargo, sugiere que los stent medicados serían altamente costo-efectivos para los pacientes con riesgo alto (la relación de costo-efectividad en este grupo de pacientes se encuentra muy por debajo de los umbrales de disposición a pagar), e incluso podrían ser una estrategia dominante para este sub-grupo (es decir, más efectivos y menos costosos que los stent convencionales).

Enfermedad de tres vasos o de tronco principal izquierdo

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

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

Descripción de la evidencia

Aunque la cirugía coronaria de bypass ha sido el tratamiento de elección históricamente al compararse inicialmente con el manejo médico, los avances en la intervención coronaria percutánea (ICP) incluyendo stents liberadores de fármacos han hecho pensar que el tratamiento percutáneo puede ser igualmente efectivo para tratar la enfermedad arterial coronaria.

Múltiples ensayos clínicos y meta-análisis han evaluado las ventajas de la ICP sobre la cirugía en enfermedad arterial. Ventajas en cuanto a la supervivencia después del tratamiento con la ICP sobre la cirugía en enfermedad de múltiples vasos y enfermedad coronaria severa, no han sido consistentes en estos ensayos clínicos. La mayoría de estos estudios han utilizado un desenlace compuesto ECCM (Eventos Cardíacos y Cerebro-vasculares Mayores) que incluye muerte por todas las causas, evento cerebrovascular, infarto y revascularización repetida, tienen un seguimiento limitado, por lo general no más de dos años, la estrategia de revascularización cambia de estudio a estudio y se incluyen un pequeño número de pacientes. Estas razones pueden haber sesgado los resultados al comparar estas dos intervenciones en los desenlaces individuales clínicamente importantes.

Los estudios más recientes se centran en comparar la cirugía de puentes coronarios contra la revascularización mediante intervención percutánea con y sin stent medicado de acuerdo al tipo de vasos comprometidos y las características anatómicas de la lesión en pacientes con y sin diabetes mellitus. Otro tipo de consideraciones incluyeron: la cirugía fuera de bomba comparada con la ICP y la revascularización (mediante stent o cirugía) versus manejo médico en disfunción ventricular izquierda.

Estudios de efectividad

Stent vs cirugía en enfermedad coronaria de múltiples vasos

Meta-análisis de pacientes individuales (362), compara estas dos intervenciones en enfermedad de múltiples vasos. Incluye diez ensayos clínicos (ARTS, BARI, CABRI, EAST, ERACI-II, GABI, MASS-II, RITA-1, SoS, Toulouse) con 7.812 individuos. Sin embargo la tasa de utilización de stent fue muy baja (promedio de 37%) y en cinco estudios no se utilizaron, incluyendo el BARI Trial, el cual aportó un número de pacientes significativo (n=1.829). En el desenlace compuesto de muerte o revascularización repetida, el riesgo fue significativamente menor en los pacientes asignados a cirugía coronaria comparado con los pacientes asignados a ICP (HR=0.41 IC 95% 0.37–0.45). Para mortalidad a 5 años (HR=0,91 IC 95% 0,82-1.02), y a mayor largo plazo, no hubo diferencias estadísticamente significativas, excepto para los pacientes con diabetes (HR=0.70 IC 95% 0.56 -0.87) y en los pacientes mayores de 65 años (HR=0.82 IC 95% 0.70-0.97), los cuales estuvieron a favor de la cirugía. El efecto del tratamiento no fue modificado por el número de vasos enfermos u otras características de base. Se obtuvieron datos sobre accidente cerebrovascular dentro de los 90 días de la asignación aleatoria de siete ensayos clínicos. Los pacientes asignados a cirugía presentaron mayor tasa de accidente cerebro-vascular en comparación con los asignados a tratamiento percutáneo (1% vs 0.5 %; HR=2.16 IC 95% 1.09-4.28).

El SYNTAX trial (363), estudio no incluido en el anterior meta-análisis, asigna al azar 1.800 pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco principal izquierdo para cirugía de puentes coronarios (897 pacientes) o para ICP con stent liberador de paclitaxel (903 pacientes). Este estudio fue diseñado para un análisis de no inferioridad (delta=6,6%) cuyo desenlace primario fue el compuesto de Eventos Cardíacos y Cerebro-vasculares Mayores (ECCM), que incluye muerte por todas las causas, evento cerebro-vascular, infarto y revascularización repetida a 12 meses. La ICP fue inferior a la cirugía en el desenlace compuesto ECCM (RR=1.44 IC 95% 1.15–1.81; 17.8% versus 12,4% respectivamente,

con una diferencia de 8.3% en el IC 95% que sobrepasa el delta de no inferioridad). La tasa de revascularización a 12 meses fue significativamente mayor entre los pacientes con ICP que entre los del grupo de cirugía (RR=2.29 IC 95% 1.67–3.14). A diferencia de la tasa de enfermedad cerebrovascular, la cual fue significativamente mayor después de la cirugía de puentes, a pesar de que los dos grupos estaban bien balanceados con respecto a la enfermedad de la arteria carótida y otros factores de riesgo para accidente cerebrovascular. (RR=0.25 IC 95% 0.09–0.67).

Resultados de acuerdo a puntaje Syntax a 12 meses: Las tasas de eventos adversos cardiacos y cerebrovasculares mayores fueron similares entre los dos grupos de tratamiento para los pacientes con las puntuaciones en el SYNTAX bajo (0-22) o intermedio (23-32). Pero en pacientes con puntaje SYNTAX alto (≥ 33) con enfermedad más compleja, el grupo de ICP presentó significativamente mayores tasas de eventos adversos en 12 meses que aquellos en el grupo de cirugía (363).

Calidad de vida: En el sub-estudio del SYNTAX trial (364), se analizó la calidad de vida al inicio del estudio, al mes, a los 6 meses y al año después de la cirugía de puentes o la ICP. En el primer mes después de la intervención hay diferencias significativas en las escalas evaluadas (Seattle Angina Questionnaire-SAQ, SF-36 y European Quality of Life-5 Dimensions-EQ-5D) a favor de la intervención coronaria percutánea. Sin embargo esas diferencias no se mantuvieron a los 6 ni a los 12 meses.

La incertidumbre sobre la efectividad entre la ICP y la cirugía dio lugar al estudio observacional ASCERT (365) obtenido de los registros en las bases de datos de The American College of Cardiology Foundation y Society of Thoracic Surgeons con los datos de seguimiento de los Servicios de Medicare y Medicaid para el período 2004-2008. La naturaleza observacional del estudio implica que no hay asignación aleatoria por lo que no se comparan poblaciones de pacientes con posibilidades técnicas de realizar cualquiera de las dos alternativas terapéuticas estudiadas. La población incluyó 86.244 pacientes llevados a cirugía, 80.3% de estos con enfermedad de tres vasos y 103.549 pacientes a los cuales se les realizó ICP. La tasa de mortalidad estandarizada fue casi similar en los dos grupos para 1 año (6,2% vs 6,6%), mientras que la mortalidad a cinco años, fue menor en el grupo de cirugía comparado con los pacientes en ICP (16% vs 21%). El análisis de subgrupos produjo resultados similares. Los pacientes en los dos grupos de tratamiento difirieron significativamente con respecto la gravedad de la enfermedad, con compromiso de tres vasos en la mayoría de la población en el grupo de cirugía, a pesar de que los datos fueron ajustados estadísticamente. Los autores aclaran sus conclusiones con cautela, y reconocen la posibilidad de confusión residual que explique las diferencias encontradas.

Stent vs cirugía en enfermedad del tronco principal izquierdo

Capodanno y colaboradores analizan 4 ensayos clínicos con asignación aleatoria, con un total de 1.611 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo (366), de los cuales 809 fueron asignados a ICP y 802 asignados a cirugía coronaria. La ICP fue realizada con stents medicados de primera generación en el 96% de los sujetos. La tasa de ECCM a 12 meses no mostró diferencias estadísticamente significativas (14.5% vs. 11.8%; OR=1.28 IC 95% 0.95-1.72). Tampoco se evidenció diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte y re-infarto. Los accidentes cerebro-

vasculares fueron menores con la ICP (0.1% vs. 1.7%; OR=0.15 IC 95% 0.03-0.67). Mayor tasa de revascularización repetida en el grupo de ICP en comparación con el grupo en tratamiento quirúrgico a pesar de usarse stent medicado (11.4% vs. 5.4% respectivamente; OR=2.25 IC 95%:1.54-3.29). **Ver tabla Grade 8. Stent versus cirugía en enfermedad del tronco principal izquierdo en el Anexo 9.**

El análisis para la enfermedad más severa con compromiso del tronco principal izquierdo y los tres vasos demostró mayor riesgo de ECCM con la ICP a un año de seguimiento (OR=1.80 IC 95% 1.06-3.0); datos obtenidos de solo dos ensayos clínicos. En pacientes con enfermedad de tronco y compromiso de uno o dos vasos, no se encontraron diferencias significativas en los ECCM.

Estudios en otras indicaciones

Stent vs cirugía en lesión aislada de la arteria descendente anterior izquierda

En dos meta-análisis de ensayos clínicos (367-368) no se observaron diferencias significativas en la mortalidad, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero hubo un aumento de tres veces el riesgo de angina recurrente y un incremento de cinco veces en la necesidad de revascularización con ICP, a 5 años de seguimiento:

El meta-análisis de Aziz y colaboradores (367), compara la intervención percutánea transluminal con la cirugía mínimamente invasiva, con injerto de la arteria mamaria interna izquierda para el tratamiento de las lesiones aisladas de la arteria descendente anterior. El análisis de 6 ensayos clínicos asignados al azar, mostraron una mayor tasa de recurrencia de angina (OR=2.62 IC del 95% 1,32-5,21), mayor incidencia de eventos adversos coronarios y cerebrales (OR=2.86, IC 95% 1.62-5.08), y mayor necesidad de revascularización repetida (OR=4.63 IC 95% 2.52-8.51) en quienes recibieron stent transluminal. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad en el seguimiento máximo entre las intervenciones.

Los datos combinados de 9 ensayos del análisis de Kapoor, colaboradores (368) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, ya sea en el primer año o quinto año después de ICP o cirugía. No hubo evidencia sustancial para heterogeneidad estadística o sesgo de publicación.

Stent vs cirugía en Diabetes mellitus

En meta-análisis (362) con población de pacientes con enfermedad de múltiples vasos, se encontró interacción entre diabetes y el tratamiento. Una menor tasa de mortalidad fue evidente con la cirugía en pacientes diabéticos, manteniéndose después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, y enfermedad de tres vasos. (HR=0.68, 0.47– 0.95, en pacientes con diabetes; HR=1.01, 0.85–1.20, sin diabetes; p de interacción=0.048).

En el análisis pos-hoc del SYNTAX (369) de los 1.800 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo (aislada o con 1, 2, o 3 vasos) o enfermedad de 3 vasos aislados, asignados al azar, 452 (221 cirugía, 231 stent) habían sido tratados médicamente para diabetes. Los resultados al año de

seguimiento sugieren que la presencia de diabetes se asocia con una mortalidad significativamente mayor, sin diferencias entre los dos tipos de intervención. La tasa de ECCM fue mayor entre los pacientes diabéticos tratados en el grupo de ICP (RR=1.83 IC95% 1.22–2.73). La incidencia de evento cerebro-vascular fue mayor entre los pacientes no diabéticos después de puentes coronarios (2,2% vs 0,5%, p=0,006). La mortalidad fue mayor después de ICP para los pacientes diabéticos con lesiones complejas (4,1% vs 13,5%, p=0.04, score SYNTAX alto). La necesidad de nueva revascularización fue mayor después de ICP tanto para los pacientes sin diabetes (5,7% vs 11,1%, p=0,001) como para los diabéticos (6,4% vs 20,3%, p=0,001).

El meta-análisis de Lee y colaboradores (370), incluye cuatro estudios observacionales y un subanálisis del ARTS II Trial, y evaluó el uso del stent medicado versus la cirugía en enfermedad de múltiples vasos. La mortalidad y el reinfarto no fatal fue igual en los dos grupos de intervención a los 18 meses de seguimiento (muerte OR=0.85 IC 1.52-1.39; infarto OR=0.82 IC 0.41-1,61), la tasa de ECCM fue mayor en el grupo de intervención coronaria percutánea (OR=0.48 IC 0.36-0.65), dada por una mayor revascularización repetida (OR=0.18 IC 0.11-0.30). Los pacientes sometidos a cirugía de puentes coronarios presentaron mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=2.15 IC 0.99-4.68).

El CARDia trial (371) del 2010 es un ensayo clínico con un diseño exploratorio de no inferioridad para la estrategia percutánea comparada con la cirugía de puentes coronarios. Incluyó pacientes con enfermedad multivaso o lesiones complejas proximales de la arteria descendente anterior, encontrando que al año de seguimiento no se cumplió el límite de no inferioridad (1.3) para el desenlace compuesto primario de muerte, infarto y enfermedad cerebrovascular (HR=1.25 IC 95% 0.75-2.09), sin embargo presenta dificultades metodológicas importantes, dado que inicialmente se utilizaron stents convencionales y posteriormente los medicados. Adicionalmente, no se completó el número total de pacientes necesarios.

Stent vs cirugía fuera de bomba

Resultados de estudios previos sugieren que la cirugía predispone a mayor riesgo de eventos cerebro-vasculares comparado con la ICP. Avances en la técnica quirúrgica han sugerido que la cirugía fuera de bomba podría disminuir ese riesgo comparado con la cirugía convencional de puentes coronarios.

El meta-análisis de Edelman y colaboradores (372) reúne ensayos clínicos y estudios observacionales que compararon la ICP versus la cirugía fuera de bomba sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de evento cerebro-vascular (RR=0.85 IC 95% 0.28-2.63). ECCM a 12 meses fueron mayores con ICP (RR=1.56, IC95% 1.29-1.90), junto con el riesgo de revascularización repetida (RR=2.98 IC 95% 2.24- 3.97). Solo uno de cuatro ensayos clínicos incluidos utilizó stent medicados.

Revascularización (stent o cirugía) vs Manejo médico en disfunción ventricular izquierda

Antes del estudio HEART (373), la revascularización principalmente quirúrgica, en lugar del tratamiento conservador era frecuentemente recomendada para mejorar la función ventricular y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca debido a enfermedad arterial coronaria, sobre todo cuando se demostraba viabilidad miocárdica extensa. Los resultados de este estudio con 138

pacientes, no mostraron diferencias significativas en la mortalidad de estos pacientes cuando se manejaban con revascularización (PCI o cirugía) versus el tratamiento médico conservador, sin embargo el estudio fue suspendido por baja tasa de enrolamiento.

El ensayo clínico STICH (374) confirmó los hallazgos del estudio HEART, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los pacientes en tratamiento médico llevados a cirugía de puentes coronarios versus el manejo médico solo. (Mortalidad por todas las causas, HR con puentes=0.86; IC 95% 0.72-1.04; mortalidad por causas cardíacas HR con puentes=0.81; IC 95%, 0.66-1.00). El análisis de subgrupos del STICH trial no encuentra asociación entre la presencia de miocardio viable con una mayor probabilidad de supervivencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda. Por lo que la evaluación de la viabilidad miocárdica no parece identificar aquellos pacientes con mayor beneficio para la cirugía. Es importante anotar que no se utilizó resonancia magnética nuclear para evaluar viabilidad, la cual es el método estándar en la actualidad y aunque se consideró la utilización de SPECT, se permitió el uso en algunos centros de viabilidad por ecocardiografía, dado que el método por medicina nuclear limitaba la tasa de reclutamiento, lo que podría explicar los hallazgos encontrados.

Balance entre beneficios y daños

La cirugía puentes coronarios en la mayoría de los estudios demostró menores tasas de revascularización en múltiples vasos, compromiso del tronco principal izquierdo y puntaje SYNTAX alto. Sin embargo, presenta mayores tasas de eventos cerebro-vasculares sin diferencias en la mortalidad, infarto y calidad de vida a largo plazo. Por lo tanto es importante identificar los pacientes con mayor compromiso vascular y determinar el mejor tratamiento considerando la opinión del paciente, entre otros aspectos.


Prevención secundaria

Terapia farmacológica en prevención secundaria

Después del evento índice los eventos isquémicos continuarán presentándose si no se hace nada para impedirlo. En este contexto, la prevención secundaria tiene un impacto importante a largo plazo. Todas las medidas y tratamientos con eficacia demostrada deben aplicarse: los cambios de estilo de vida, el control de factores de riesgo, la prescripción de medicamentos de probada eficacia y la rehabilitación cardíaca.

Beta-bloqueadores

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

	GUIA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL SINDROME CORONARIO AGUDO Adoptada de las guías de manejo del Ministerio de Salud	Código: E-GCC-G-021
		Versión: 001
		Fecha: Noviembre 2017
		Página 98 de 145

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

Descripción de la evidencia

La terapia con beta-bloqueadores después de un SCA ha sido objeto de varias revisiones sistemáticas de la literatura. La primera (375) fue publicada en 1985 y ha sido actualizada por otros más recientes. Otra revisión (376) analizó el efecto de diferentes anti-arrítmicos profilácticos después de un infarto de miocardio, se observó una disminución significativa en la mortalidad global en el grupo de los beta-bloqueadores. La tercera revisión comparó B₁ selectivos contra B₁₊₂ no selectivos en pacientes con SCA y el otro meta-análisis se enfocó en pacientes llevados a revascularización coronaria quirúrgica.

El meta-análisis que más se ajusta a la pregunta sobre el efecto del tratamiento beta-bloqueador a largo plazo en la prevención secundaria fue publicado en 1999. Este meta-análisis (377) incluyó 31 ensayos clínicos de calidad aceptable con 24.974 pacientes en los que se comparó tratamiento beta-bloqueador contra placebo o tratamiento alternativo. Todos los participantes tenían antecedente de infarto de miocardio y recibieron beta-bloqueador entre 6 meses y 3 años después del evento; el meta-análisis (377) demostró una reducción del 23% en el riesgo de muerte por todas las causas en el grupo de tratamiento activo (OR=0.77, IC 95% 0.69 – 0.85), consistente con los de las revisiones anteriores (375-376, 378) y una disminución del 28% en riesgo de reinfarcto (OR=0.72, IC 95% 0.64 - 0.81), calculado con los datos suministrados en el meta-análisis. Las diferentes definiciones y reporte de cada estudio hicieron difícil la comparación de las tasas de suspensión del tratamiento, pero los reportes de mareos, depresión, frialdad distal, y fatiga fueron sólo ligeramente más comunes en los grupos con el tratamiento que en el grupo control (377).

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECAs

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

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

Descripción de la evidencia

Se encontró que en la literatura se analiza el efecto de los IECAs después de SCA dependiendo de la función ventricular izquierda.

IECA después de SCA en pacientes con disfunción ventricular

Se encontraron dos revisiones sistemáticas (380-381) y un ensayo clínico (382) publicado posteriormente que evaluaron el papel del tratamiento con IECAs a largo plazo después de un SCA. La primera revisión (380) con tres estudios y 5.966 pacientes con infarto de miocardio reciente complicado con disfunción ventricular, comparo los IECAs captopril, ramipril, o trandolapril contra placebo, iniciados entre el día a 3 a 16 después del infarto de miocardio y continuados durante 15 a 42 meses. Los IECAs redujeron de manera significativa la mortalidad (OR=0.74, IC 95% 0.66–0.83), el infarto recurrente (OR=0.80, IC 95% 0.69–0.94), y las hospitalizaciones por falla cardiaca (OR=0.73, IC 95% 0.63–0.85). Un segundo meta-análisis (380) evaluó la mortalidad en subgrupos de pacientes con disfunción ventricular izquierda, demostrando que la magnitud del beneficio del tratamiento con los IECAs es menor en mujeres que en hombres, pero similar entre diabéticos y no diabéticos, y entre blancos y negros (mujeres: RR=0.90 IC 95% 0.78-1.05; hombres: 0.80, IC 95% 0.68-0.93; diabéticos: RR=0.84, IC 95% 0.70-1.0; no diabéticos: RR=0.85, IC 95% 0.78-0.92; blancos: RR=0.89 IC 95% 0.82-0.97; negros: RR=0.89 IC 95% 0.74-1.06).

Después de estas dos revisiones fue publicado el estudio JAMP (382), un ensayo clínico en 888 japoneses con infarto de miocardio reciente, la mayoría con falla cardiaca izquierda. Se comparó enalapril, captopril, y cilazapril contra placebo durante 5.8 años en promedio sin encontrar diferencias en la mortalidad global (11% con IECA vs 10% con placebo), la mortalidad cardiaca (2.6% con IECA vs 3.0% con placebo), ni las hospitalizaciones por eventos cardíacos (31.9% con IECA vs 31.9% con placebo). Debido al bajo número de participantes y de desenlaces el poder del estudio fue insuficiente para demostrar diferencias significativas.

IECA después de SCA en pacientes sin disfunción ventricular

El efecto de los IECAs en pacientes con historia de enfermedad coronaria y función ventricular izquierda conservada ha sido evaluado en tres revisiones sistemáticas (384-386) de la literatura y dos ensayos clínicos (387) publicados posteriormente.

La evidencia derivada de estas revisiones es indirecta, pues en los estudios incluidos en las tres revisiones, hubo un porcentaje alto de individuos sin historia de infarto cardiaco. Una de las revisiones (385) contiene los estudios incluidos en las otras; en total fueron 33.960 pacientes con seguimiento promedio de 4.4 años. Este meta-análisis incluyo los estudios: HOPE (389), QUIET (390), PART-2 (391), SCAT (392), EUROPA (393), PEACE (394), y CAMELOT (395) en los que el porcentaje de pacientes con antecedente de infarto de miocardio fue: 53%, 49%, 42%, 70%, 65%, 55%, y 39%, respectivamente. El meta-análisis (385) demostró que los IECAs comparados contra placebo reducen la mortalidad global (OR=0.86, IC95% 0.79-0.93), la mortalidad cardiovascular (OR=0.81, IC95% 0.73 - 0.90), el re-infarto no fatal (OR=0.82, IC95% 0.75-0.89), el accidente cerebrovascular (OR=0.77, IC 95% 0.66 - 0.88) y la necesidad de revascularización (RR=0.92 IC95% 0.87-0.98) (385).

En los cinco estudios que reportaron las hospitalizaciones por falla cardiaca el tratamiento con IECAs también las redujo de manera significativa (OR=0.76, IC 95% 0.66-0.88) (385). En el primer ensayo

clínico posterior a los meta-análisis anteriores, el PREAMI (388), se asignaron 1.252 pacientes mayores de 65 años a perindopril o placebo durante los primeros 11 días después de un infarto de miocardio y el seguimiento fue a 12 meses. El IECA redujo de manera significativa el desenlace compuesto muerte, hospitalización por falla cardíaca o remodelación cardíaca (RR=0.38, IC 95% 0.29 - 0.46); pero cuando se analizaron los desenlaces de manera individual solo permaneció significativo el remodelamiento cardíaco (388). Otro pequeño estudio comparó zofenopril contra placebo pero el seguimiento fue muy corto (387).

Antagonistas de los receptores de angiotensina II, ARA II

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

Recomendación

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

↑↑
+

Descripción de la evidencia

Sólo se encontró un ensayo clínico comparado los ARA II contra placebo a largo plazo en pacientes después de infarto de miocardio (396). Este fue un estudio pequeño y sin enmascaramiento, en el cual 406 pacientes con historia de enfermedad coronaria (69% habían tenido un infarto de miocardio) fueron asignados a candesartan o sin tratamiento adicional (397). El tratamiento con el IECA se asoció con una disminución en el desenlace compuesto: muerte cardiovascular, re-infarto no fatal o revascularización después de 2 años (RR=0.47 IC 95% 0.24-0.93) (396), pero en el análisis individual (hecho con los datos suministrados por el artículo) no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los desenlaces nombrados. El estudio no dio información sobre los efectos adversos, pero se reportó intolerancia al candesartan en el 4% de los participantes.

Los ARA también ha sido comparados contra IECA, dos ensayos clínicos controlados (397-398) compararon un IECA contra un ARA en pacientes con infarto de miocardio complicado con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y no encontraron diferencia en la mortalidad global. El primer estudio (397) no mostró diferencias en la mortalidad global pero si una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular a favor de captopril (RR=1.17 IC 95% 1.01-1.34). El tratamiento con losartán fue mejor tolerado que con captopril (397). Con base en esta evidencia las guías internacionales han hecho la recomendación de considerar el tratamiento con ARA II como una alternativa para los individuos con historia de intolerancia a los IECAs.

Antagonistas de aldosterona

Descripción de la evidencia

La similitud estructural entre la espironolactona y la eplerenona hace pensar que son intercambiables, aunque la eplerenona probablemente tenga menos efectos adversos progestacionales y antiandrogénicos debido a su mayor selectividad para el receptor de mineralocorticoides y menor afinidad por los receptores de esteroides. Debido a la diferencia entre los estudios que han evaluado estos antagonistas de aldosterona se revisó la evidencia disponible para cada uno.

Solo tres estudios han evaluado los bloqueadores de aldosterona después de un infarto de miocardio y únicamente incluyeron pacientes con disfunción ventricular. Dos de estos ensayos fueron muy pequeños y no tuvieron suficiente poder estadístico para encontrar diferencias en la mortalidad. El primero (399), publicado en chino, probó el uso de espironolactona en 43 pacientes comparados con 42 controles; no se encontraron diferencia en mortalidad después de un año de tratamiento y la estimación fue muy imprecisa (RR=0.14; IC 95% 0.02-1.09). En el segundo estudio (400), publicado en polaco, se compararon 23 pacientes tratados con espironolactona con 26 controles, tampoco se observaron diferencias en la mortalidad a 4 meses (RR=1.56; IC 95% 0.77–3.17).

En el estudio EPHEBUS (401) se investigó el papel de la eplerenona en pacientes con infarto de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda. En el ensayo, la administración de eplerenona asociada a la terapia médica óptima (podía incluir IECA, ARA II, diuréticos, beta-bloqueadores, y reperfusión coronaria) comparada con placebo, redujo la mortalidad global, la mortalidad por causa cardiovascular y las re-hospitalizaciones por falla cardíaca, en los pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%, y falla cardíaca o diabetes.

La eficacia de la espironolactona después de un infarto de miocardio sólo ha sido probada en los dos estudios ya citados (399-400), que por el bajo tamaño de muestra no tuvieron el poder estadístico para demostrar diferencias. El estudio clásico que evaluó la utilidad clínica de la espironolactona es el RALES (402). En este ensayo sólo se enrolaron pacientes con falla cardíaca (en 55 % la falla era de origen isquémico), pero varios aspectos limitan la intercambiabilidad entre el EPHEBUS (401) y el RALES (402). Durante los años transcurridos entre la realización de los ensayos, el tratamiento de la falla cardíaca cambió, particularmente el uso de los beta-bloqueadores. La proporción de pacientes tratados con beta-bloqueadores varió del 10.5% en el RALES a 75% en el EPHEBUS y esta diferencia pudo dar ventajas en la supervivencia a los pacientes del último estudio, independiente del uso de antagonista de la aldosterona. Otra diferencia importante es el tiempo transcurrido desde el infarto de miocardio; en el estudio VALIANT (398) se encontró que el riesgo de muerte súbita o paro cardíaco es mayor en los primeros 30 días después del SCA en pacientes con falla disfunción sistólica o falla cardíaca. Por lo tanto, se puede suponer que los pacientes del EPHEBUS reclutados en los primeros 14 días después de un infarto de miocardio se encontraban en un riesgo mayor de muerte que los pacientes de los estudio RALES que habían sido diagnosticados con insuficiencia cardíaca en los 6 meses previos.

Respecto a los efectos adversos, el 5.5% de los pacientes en el grupo de eplerenona desarrollaron hiperkalemia grave (potasio >6 mmol/l) frente a 3.9% en el grupo de placebo (p=0.002) y 15 pacientes con hiperkalemia grave (12 en el grupo de eplerenona y 3 en el grupo placebo) fueron hospitalizados por esta causa, una muerte en el grupo placebo fue atribuida a la hiperkalemia. La incidencia de hiperkalemia fue mayor entre los individuos con depuración de creatinina baja (24). Así, el tratamiento

está contraindicado en pacientes con creatinina >2.5 mg/dL y potasio >5 mmol/l pues esta clase de individuos fueron excluidos del EPHEBUS (402).

Estatinas

Consumo de estatinas independientemente de sus niveles de colesterol

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

Recomendación

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

↑↑
+++

Descripción de la evidencia

El meta-análisis con el mayor número de pacientes que nos da información para esta pregunta se publicó en 2009 (403), incluyó 26 ECC, en cinco de ellos se compararon las dosis altas Vs dosis bajas de estatinas. Estos resultados no se tuvieron en cuenta debido a que no fue propósito de esta pregunta.

Se tuvieron en cuenta 21 ECC realizados en 129.526 pacientes en total, cada estudio individual tuvo al menos 1000 pacientes y el seguimiento fue de dos años como mínimo.

Fueron pacientes con enfermedad cardiovascular, SCA reciente y estable, en algunos estudios con ICP o cirugía coronaria, con diferentes factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, entre ellos diabetes. La intervención fue con estatinas como simvastatina 20 o 40 mgrs (404-405); pravastatina 10, 20, 40 mgrs (406-412); atorvastatina 10 o 20 mgrs (413-417); lovastatina 20 o 40 mgrs (418-419); rosuvastatina 10 o 20 mgrs (420-422); fluvastatina 40 o 80 mgrs (423-424), comparado con placebo o cuidado usual. Los desenlaces fueron mortalidad, evento coronario mayor (muerte coronaria e IM no fatal), revascularización coronaria (angiopatía o puentes coronarios), ECV y cáncer. La calidad de la evidencia de este meta-análisis fue evaluado con el sistema GRADE y se encontró una calidad de la evidencia moderada. Se reportaron los efectos de la reducción de 1.0 mmol/L del colesterol LDL, los resultados fueron favorables con el consumo de estatinas para los siguientes desenlaces: muerte por cualquier evento vascular RR=0.79 (IC 95%, 0.77- 0.81); muerte por cualquier evento coronario RR=0.76 (IC 95%, 0.73-0.79); revascularización coronaria RR=0.76 (IC 95% 0.73-0.80). Mortalidad por causa no vascular RR=0.97 (IC 95%, 0.92-1.03). Otro meta-análisis publicado en 2011 (425), que incluyó 76 ECC y 170.255 pacientes llegó a conclusiones similares, la efectividad fue similar con las

diferentes estatinas. Vale (426), llegó a conclusiones similares. La revisión de las estatinas en el SCA realizado por Vale y colaboradores y publicado por la colaboración Cochrane en el 2011, comparó el uso de estatinas de inicio temprano antes de 14 días, estos resultados ya se analizaron en la pregunta 6.

Los efectos adversos fueron leves en el meta-análisis de Mills y colaboradores (425). La presencia de cualquier tipo de cáncer no fue diferente en el grupo de estatinas RR=1.00 (IC 95%, 0.95-1.04), tampoco de rhabdomiolisis RR=1.04 (IC 95%, 0.82-1.30). Con las estatinas se aumenta el riesgo aun cuando leve de diabetes RR=1.09 (IC 95%, 1.02-1.16), aumento de las transaminasas hepáticas (AST) RR=1.22 (IC 95%, 1.06-1.40), (ALT) RR=1.30 (IC 95%, 1.13- 1.50) y en la CPK RR=1.07 (IC 95%, 0.78-1.46). En el meta-análisis de Vale y colaboradores que incluyó pacientes que iniciaron estatinas antes del día 14, sólo reportaron tres casos de rhabdomiolisis (0.04%) en pacientes tratados con estatinas, todos ocurrieron en un mismo estudio en el que se utilizó simvastatina en dosis altas 40 y 80 mgrs comparado con 20 mgrs o placebo. En este mismo meta-análisis se presentaron nueve casos de miopatía (CK >10 veces el límite superior normal) en los grupos de estatinas frente a uno, en los grupos control (0.13% vs 0.015%), con un riesgo para miopatía significativamente mayor con el uso de estatinas RR= 4.69, (IC 95% 1.01 a 21.67) Todos los casos se presentaron después del primer mes de tratamiento y siete de los nueve pacientes fueron tratados con dosis altas de simvastatina (80 mg día), ninguno falleció. El riesgo para elevación de transaminasas hepáticas (ALT>3 veces el límite normal superior) fue significativamente mayor en los grupos de estatinas que en los grupos control RR= 2.4, (IC 95% 1.16 a 5.32) (24). La guía de la AHA recomienda realizar enzimas hepáticas a todos los pacientes a quienes se le va a iniciar estatinas (427).

Combinación de estatinas con ácido nicotínico y/o fibratos

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

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

Descripción de la evidencia

En el estudio de Brown y colaboradores (428), con 160 sujetos con enfermedad coronaria, con HDLc menor de 35 mgrs/dl en hombres y 40 mgrs/dl en mujeres, LDL < de 140 y triglicéridos > de 400

mgs, tratados por más de tres años. La intervención comparó grupos de simvastatina + niacina; vitaminas antioxidantes; simvastatina + niacina + antiox y placebo. El desenlace primario compuesto fue muerte por causas coronarias el riesgo fue 90% más bajo en el grupo tratado con simvastatina + Niacina comparado con placebo (P=0.03), RR= 0.10 (IC 95% 0.01- 0.81), si se compara con el grupo de Niacina sin simvastatina el efecto es a favor del primero (P=0.02), lo que sugiere que el efecto protector es por la simvastatina. No hubo efecto en los eventos para los agentes antioxidantes.

The AIM – HIGH Investigators (429), asignaron en un ECC, 1718 pacientes a un tratamiento con niacina de liberación prolongada 1500-2000 mgs por día, comparado con placebo, en pacientes que recibían simvastatina de 40 a 80 mgs por día y ezetimibe 10 mgs por día. El desenlace primario compuesto fue muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, ECV isquémico, hospitalización por SCA, o síntomas derivados de revascularización coronaria o cerebral. No hubo diferencia entre los grupos en el desenlace primario, el HR 1.02 (IC 95% 0.87 a 1.21), a pesar de encontrar efectividad para incrementar los niveles de HDL y disminuir los triglicéridos. El estudio se suspendió a los tres años. Los efectos adversos fueron de un 6.3% en el grupo de Niacina vs 3.4 en el de placebo. Se presentaron anomalías hepáticas en 0.8% de pacientes del grupo de niacina Vs 0.5% en el placebo; miopatía 0.3% en ambos grupos; rabiomilosis 1 en el grupo placebo y 4 en el de niacina.

La mayoría de estudios en los que se ha determinado la efectividad de los fibratos han sido en pacientes con diabetes, en algunos de ellos además con SCA.

En el estudio de Rubins (430) comparó la administración de gemfibrozil (1200 mgs /día) comparado con placebo en 2531 pacientes con enfermedad coronaria documentada, quienes tenían un HDL de 40 mgr / dl o menos, LDL de 140 mgr/dl o menos y triglicéridos de < 300 mgs /dl. El grupo tratado con gemfibrozil tuvo una reducción del 22% (IC 95% 7%-35%) P=0.006 en la disminución de IM fatal y no fatal y muerte por causas cardíacas.

El estudio BIP (431) fue hecho en pacientes con IM previo o angina estable con HDL-C < o igual 45 mgs/dl, LDL < o igual 180 y triglicéridos < o igual 300. Se administraron 400 mgs por día de bezafibrato comparado con placebo. No se encontró diferencia en el desenlace de IM fatal y no fatal ni en la muerte súbita 13.6% Vs. 15% P=0.26.

La Guía de NICE (432) y la de la AHA (433) consideran que no hay suficiente evidencia para recomendar de rutina los fibratos como primera línea de tratamiento. Sin embargo pueden ser recomendados en personas con enfermedad cardiovascular que no toleren las estatinas.

Anti-agregación dual con stent medicado

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

Recomendación

Se recomienda dar antiagregación dual por mínimo 12 meses en pacientes con antecedente de SCA a quienes se les implantó un stent, independiente de si es medicado o convencional.

↑↑

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Se recomienda dar 6 meses de antiagregación dual en pacientes que recibieron un stent medicado, si existe alto riesgo de sangrado y/o se requiere cirugía que no puede ser aplazada.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

Se recomienda dar 3 meses de antiagregación dual en pacientes que recibieron un stent convencional, si existe alto riesgo de sangrado y/o se requiere cirugía que no puede ser aplazada.

Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.

++

Los medicamentos que se usan para recubrir stents reducen la velocidad de endotelización y sanación neointimal, por lo tanto el metal del stent queda mayor tiempo expuesto en la luz del vaso, generando una mayor probabilidad de eventos tromboticos tardíos cuando se comparan con stents no medicados (434), en un principio la recomendación con respecto a la duración de la terapia dual era, de un mes para stents no medicados, de tres meses para stents medicados recubiertos con sirolimus y de seis meses para stents medicados recubiertos con paclitaxel (434-435).

Como no existía evidencia científica fuerte que definiera la duración de la terapia anti-agregación dual (TAD), se diseñaron dos estudios observacionales y estos documentaron una mayor probabilidad de eventos tromboticos tardíos en pacientes con stents medicados, cuya terapia antiagregante dual era administrada por menos de seis o doce meses, pero este efecto no se observaba en pacientes con stents no medicados (436-437).

Descripción de la evidencia

Estudios de efectividad

El estudio CREDO (438) fue el primer ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad del uso de clopidogrel mas ASA a un año, y la eficacia y seguridad de la dosis de carga previo a la PCI. El CREDO incluyó 2.116 pacientes que fueron enviados a un servicio de hemodinámica para realización de angiografía y/o PCI, y fueron aleatorizados a terapia antiagregante dual (ASA + clopidogrel) por un mes versus doce meses, evaluaron los resultados a doce meses y encontraron que se reducía el desenlace combinado de muerte, infarto de miocardio y ECV en el grupo que recibió antiagregación dual por doce meses (reducción relativa del riesgo del 26,9% (IC95% 3.9%-44.4%; p=0.02)). En este estudio solo el 85% de los pacientes se sometió a PCI y de estos el 88% recibió uno o más stents (76% de la población total); además los pacientes fueron aleatorizados entre 1999 y 2001 por lo que, aunque no hay información sobre el tipo de stents usados, concluimos que fueron BMS dado que solo hasta el 2002 la FDA aprobó el uso de DES en EEUU.

Los pacientes que requirieron PCI en el ensayo CURE, fueron seguidos por un año y reportados en el estudio PCI-CURE (439), el cual es un estudio diseñado prospectivamente de pacientes con SCA sin ST llevados a PCI que eran aleatorizados a recibir clopidogrel o placebo, en ambos grupos más del 80% recibieron durante las primeras 4 semanas terapia antiagregante dual, en total se siguieron 2658 pacientes (1.345 grupo placebo, 1.313 grupo clopidogrel), se usó stent en el 81,3% del grupo placebo y 82,4% del grupo clopidogrel. Los pacientes del grupo clopidogrel, recibían además dosis de carga de 300 mg de clopidogrel. El desenlace compuesto (muerte cardiovascular, IAM y/o revascularización

urgente) fue más frecuente en el grupo placebo que en el grupo clopidogrel (RR=0,70 (IC95%0,50-0,97)) a los 30 días de tratamiento, al igual que el desenlace muerte cardiovascular y/o IAM (0,6 (IC95% 0,44-0,99)). Al evaluar los desenlaces de manera individual ninguno presentó diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. Las diferencias al final del seguimiento (8 meses después de PCI) mostraron que el desenlace compuesto (muerte cardiovascular, IAM y/o revascularización) fueron más bajos en el grupo clopidogrel que en placebo RR=0,83 (IC 95% 0,70-0,99). El único desenlace que de manera individual presentó diferencias fue el IAM con un RR=0,71 (IC95% 0,51-0,99). En los desenlaces de seguridad estudiados no se demostró riesgo para el grupo clopidogrel (hemorragia mayor, menor o transfusión de 2 U glóbulos rojos).

Un estudio observacional realizado en la Universidad de Duke (347), encontró que el uso extendido de la terapia antiagregante dual (24 meses vs 6 meses) en pacientes con DES se asociaba con una reducción del riesgo de muerte y muerte o infarto, pero en los pacientes con BMS no hubo diferencias. El estudio incluyó 3.165 pacientes con BMS y 1.501 pacientes con DES. Se realizó un análisis en los pacientes libres de evento a los 6 meses y a los 12 meses. Para los pacientes con DES y libres de eventos a los 6 meses se encontró que el uso continuado de terapia antiagregante dual estaba asociada con una tasa ajustada de muerte más baja (2,0% vs 5,3%, valor p=0,03) y del desenlace combinado de muerte o infarto (3,1% vs 7,2%, valor p=0,02) al ser seguidos hasta 24 meses. Para el grupo de pacientes libres de eventos a los 12 meses que continuó con terapia antiagregante dual, se observó también que las tasas de muerte (0% vs 4,5%, p<0,001) y el combinado de muerte o infarto (0% vs 4,5%, valor p<0,001) era más baja entre el grupo de pacientes que continuaron con terapia antiagregante dual hasta los 24 meses comparado con aquellos que la recibieron solo hasta 12 meses. Para los pacientes con BMS no hubo diferencias en el tiempo de duración de la antiagregación dual para los desenlaces de muerte (3,7% vs 4,5%, valor p=0,5) en el grupo de pacientes libres del evento a los 6 meses, ni tampoco para el grupo libre de eventos a los 12 meses, en el desenlace muerte (3,3% vs 2,7%, valor p=0,57).

El registro PREMIER (440) es un estudio prospectivo observacional que incluyó pacientes con infarto agudo de miocardio (SCA con ST y SCA sin ST), en total incluyeron 500 pacientes que recibieron un DES y se hizo una evaluación de los desenlaces (muerte y re-hospitalización de causa cardíaca) en pacientes que tomaron terapia antiagregante dual por 30 días (68 pacientes) comparada con aquellos que la tomaron por 12 meses (432 pacientes), encontrando que el grupo de pacientes que tomó terapia antiagregante dual por 30 días tuvo mayor riesgo de muerte (7.5% vs 0.7% p=< 0.0001), HR 9.0 (IC 95% 1.3 a 60.6). Lo anterior generó una alarma de la AHA/ACC con respecto al mayor riesgo en los pacientes con DES de presentar eventos adversos (trombosis del stent, IM y muerte) cuando la terapia antiagregante dual era suspendida en los primeros 12 meses de implantado el stent.

El estudio MULTISTRATEGY (441), diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de altas dosis de tirofiban en bolo vs abciximab en infusión y DES (sirolimus) vs BMS en pacientes que se presentaron con SCA sin ST y eran llevados a PCI, usando un diseño factorial 2x2. Se aleatorizaron 745 pacientes y el tiempo mínimo de terapia antiagregante dual que se administró a los pacientes fue de 3 meses. Se encontró que no hubo diferencias en los resultados entre DES y BMS a los 30 días para ninguno de los desenlaces, pero a los 8 meses de seguimiento se observó un aumento en el

desenlace combinado de muerte, re-infarto de miocardio y revascularización del vaso objetivo en el grupo con stent medicado (14.5% vs 7.8%, $p=0.004$), este resultado es dependiente de la mayor tasa de TRV en el grupo DES. Se puede concluir que los pacientes con BMS pueden recibir menor tiempo de antiagregación dual que los pacientes con DES.

En 2009 fue publicado un meta-análisis que evaluó el efecto de la duración de la terapia antiagregante dual (3 a 9 meses vs 12 meses) en pacientes con DES vs BMS entre pacientes con SCA sin ST (442), en este meta-análisis lograron incluir 12 estudios, con un total de 4.351 pacientes. Definieron desenlaces individuales de muerte, reinfarto de miocardio, trombosis del stent y revascularización del vaso culpable (TRV), encontraron que no había diferencias significativas para la mayoría de desenlaces cuando se comparaban BMS y DES que recibían 3 a 9 meses y 12 meses de tratamiento, pero en el desenlace de TRV si hubo diferencias significativas a favor de DES [IC 95%, OR 0.35 (0.28–0.44) para 3 a 9 meses de TAD y OR 0.42 (0.30–0.59) para 1 año de TAD].

Practicamos un análisis de los resultados y comparamos los resultados por desenlace para DES entre los grupos que recibieron 3 a 9 meses vs 12 meses de TAD encontrando que para el desenlace de muerte había una reducción del RR con el uso de TAD por 12 meses 0.70 (IC 95% 0.55 a 0.89), para el desenlace de trombosis del stent una reducción del RR con el uso de TAD por 12 meses 0.4 (IC 95%, 0.23 a 0.70), para el desenlace de reinfarto de miocardio se observó una reducción del RR 0.73 (IC 95%, 0,56 a 0.94), para el desenlace de TRV se observó una reducción del RR 0.58 (IC 95%, 0.44 a 0.75).

El estudio de Park publicado el 2010, es un análisis de datos de dos ensayos clínicos aleatorizados (REAL-LATE y ZEST-LATE) (443), en los que se incluyeron un total de 2.701 pacientes tratados con stents medicados y que no habían tenido ningún evento cardiovascular ni hemorrágico en los primeros 12 meses de tratamiento. Se preservó la aleatorización de los ensayos primarios (clopidogrel más aspirina o aspirina sola). El desenlace primario fue compuesto: infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas. La tasa de eventos a los 2 años fue similar entre los 2 grupos, 1,8% en el grupo de la terapia antiagregante dual vs 1,2 en el grupo de aspirina sola, con un HR 1,65 (IC 95% 0,80-3,36). El riesgo de sangrado mayor fue similar en los dos grupos.

En el año 2011 fue publicado un estudio que combinó los resultados de los pacientes de los estudios ENDEAVOR (434) que habían recibido un DES con zotarolimus y se evaluó el efecto de la duración de la terapia antiagregante dual en los pacientes que tomaron por 6 meses vs ≥ 12 meses y 6 meses vs ≥ 24 meses, encontrando que no hubo diferencias en la ocurrencia de los desenlaces (muerte de todas las causas, muerte cardíaca, ECV, trombosis del stent e infarto de miocardio). Sin embargo, se trata de un estudio con sesgos importante, uno de los cuales es que la duración de la terapia antiagregante dual dependía de preferencia del médico y paciente; otro sesgo consiste en la no información con relación a los desenlaces de seguridad, que en palabras del autor del estudio fueron despreciables, pero la definición de sangrado mayor era todos aquellos que requirieran transfusión sin tener en cuenta sangrado intra-cerebral, por ejemplo.

El estudio PRODIGY (444) es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico (3 hospitales italianos) para evaluar la eficacia y la seguridad del uso del clopidogrel hasta los 24 meses de

duración. La población de selección eran pacientes sometidos angioplastia electiva, emergente o urgente en las 3 instituciones participantes. Aleatoriamente eran asignados a uno de los 4 grupos del estudio: stent medicado con everolimus, con paclitaxel, con zotarolimus o no medicado de tercera generación. A los 30 días del tratamiento los pacientes de cada uno de los grupos fueron aleatorizados a terapia antiagregante dual por 6 meses o 24 meses. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con enfermedad coronaria crónica o síndrome coronario agudo (incluyendo con ST y sin ST), con una lesión susceptible de manejo con stent, con un diámetro de estenosis >50%, con un diámetro de referencia basal de 2,25 mm. Todos los pacientes recibieron aspirina 160 a 325 mg VO o 500 mg IV como dosis de carga, seguido de una dosis de 80 a 160 mg VO indefinidamente y clopidogrel 300 a 600 mg VO como dosis de carga seguido de una dosis de 75 mg/ día por una duración acorde con la aleatorización. En el grupo de 6 meses si el paciente era aleatorizado al grupo del stent no medicado y tenía una enfermedad coronaria estable crónica, el tratamiento era más corto pero no menos de 30 días. El éxito angiográfico fue definido como una estenosis residual < 30% por análisis visual con un flujo TIMI grado 3. Se definió como desenlace primario el combinado de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular. Y los desenlaces secundarios fueron cada uno de los componentes del desenlace primario, así como: muerte cardiovascular, trombosis del stent y sangrado; este último es un desenlace compuesto de los tipos 2 (cualquier signo de hemorragia clínicamente evidente), 3 (evidencia clínica, imaginológica o de laboratorio de sangrado) o 5 (sangrado fatal) de la clasificación desarrollada por Bleeding Academic Research Consortium en el 2011 (445). Encontraron que el desenlace primario se presentó en el 10,1% de los pacientes en el grupo de 24 meses contra el 10% en el grupo de los 6 meses de tratamiento antiagregante dual (HR=0,98 (IC95% 0,74-1,29)). Los otros desenlaces se muestran en la tabla GRADE. El desenlace de seguridad se presentó con más frecuencia en el grupo de 24 meses que en el de 6 meses (HR=2,17(IC95% 1,44-3,22)).

Se encuentra en marcha el estudio DAPT (446), que es un ensayo clínico controlado diseñado con el objetivo de determinar la duración apropiada de la terapia de antiagregación dual, comparando 12 meses vs 30 meses de duración, en pacientes con DES y BMS. Los resultados de este ECA se espera que permitan resolver la discusión sobre la antiagregación dual por más de 12 meses.

Balance entre beneficios y daños

Se observa que el beneficio en reducción de los desenlaces de muerte, reinfarto, re-intervención del vaso culpable, al extender la terapia antiagregante dual no está asociado con un aumento en el riesgo de presentar sangrados mayores.

Control de factores de riesgo cardiovasculares

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

Recomendación

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

↑↑
+

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia muy baja.

Una vez realizados los procedimientos diagnósticos y terapéuticos requeridos, se debe establecer un programa de prevención secundaria a corto y mediano plazo para modificar los factores de riesgo cardiovasculares, teniendo en cuenta los siguientes elementos:

- Educación para un estilo de vida sana
- Modificación o suspensión de hábitos como el tabaquismo, el alcoholismo y el sedentarismo
- Tratamiento farmacológico de enfermedades coexistentes como la diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias, hiperuricemia, obesidad
- Soporte psicológico que permita su reintegración a las actividades de la vida diaria.
- Programa integral de rehabilitación cardíaca
- Detección de riesgo y educación en familiares directos del paciente

Es importante definir las metas de los tratamientos establecidos para cada uno de los elementos mencionados arriba, ya que de acuerdo a la evidencia clínica de los estudios evaluados, si no se logran las metas, no se obtiene el beneficio buscado para cada una de las intervenciones.

Descripción de la evidencia

Disminuir las cifras de presión arterial. Meta (PA <140/90). La disminución de la presión arterial en pacientes con SCA, con beta-bloqueadores reduce la mortalidad por cualquier causa en un 28% y en pacientes de bajo riesgo hasta en un 40%, con un RR 0.60 (95% IC 0.57–0.63) (447).

Al comparar la intervención para disminuir las cifras de presión arterial con diferentes medicamentos antihipertensivos (nuevos o viejos), no hay información suficiente para definir si alguno es más efectivo que los otros en la reducción de la mortalidad por cualquier causa o mortalidad de origen cardíaco, OR mortalidad 0.98 (95% IC 0.94–1.02).

Cuando se evalúa la intervención para disminuir la presión arterial con ejercicio terapéutico, reduce las cifras de presión arterial en (PAS de 3,8 mmHg (IC del 95%, 2,7 a 5,0 mm Hg) y PAD en 2,6 mmHg (IC, 1,8 a 3,4 mm Hg), lo anterior no ha demostrado disminuir la mortalidad total a corto y largo plazo por ésta intervención, sin embargo de acuerdo con el estudio de Framingham, el control de las cifras de presión arterial con ejercicio y otras intervenciones como los cambios en estilos de vida saludable modifican el riesgo de muerte, en pacientes que no han tenido un evento coronario (448).

Tabaquismo. Suspender el hábito de fumar en personas con antecedentes de enfermedad coronaria ha demostrado efectividad en la reducción de la mortalidad por cualquier causa, RR mortalidad 0.64 (95% IC, 0.58-0.71).

Control de Hemoglobina Glicosilada. Meta < 7%. No hay evidencia directa, de que el control de las cifras de hemoglobina glicosilada en pacientes con antecedente de un SCA, disminuyan la mortalidad. Sin embargo, cumplir la meta del control de la hemoglobina glicosilada ha disminuido la incidencia de enfermedad cardiovascular (RR=0.9 95% IC 0.83–0.98), de eventos cardiovasculares como el IAM (OR=0.83, 95% IC 0.75–0.93), enfermedad coronaria (0.85, 95 % IC 0.77–0.93), en pacientes diabéticos que no han sufrido en el pasado algún evento coronario (449).

Las guías revisadas y entre ellas la Guía de prevención secundaria de la AHA, recomienda una meta de Hb glicosilada <7%, y disminuir las cifras de PA hasta 140/90 mm de Hg (450-452). La revisión de la evidencia para la dislipidemia se discutió en la pregunta sobre el consumo de estatinas.

Programa nutricional

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

Recomendación

Se recomienda disminuir y controlar la ingesta de grasas y aumentar el consumo de frutas y verduras en pacientes con SCA.

↑↑

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.

++

Gracias a la evidencia, hoy se reconoce que algunos nutrientes y comportamientos alimentarios, tienen efectos protectores o desencadenantes de los factores de riesgos de las enfermedades cardiovasculares (CV); así mismo, que las modificaciones en la alimentación, un aspecto del estilo de vida junto con la actividad física y el cigarrillo, son medidas terapéuticas para su prevención secundaria.

El comportamiento o conducta alimentaria, es el resultado de variables sociales, culturales, ambientales y emocionales de cada persona; por lo tanto, los cambios en el estilo de vida, más allá de recomendaciones restrictivas y prohibitivas, son el resultado de procesos educativos de calidad, que toman por lo menos 6 a 12 meses, dirigidos a reorganizar las diferentes formas de alimentación del paciente, la familia y su entorno.

Existe evidencia de que la entrevista motivacional y la terapia cognitiva conductual, son las estrategias más efectivas para alcanzar y sostener el resultado; así mismo que el Nutricionista Dietista es el profesional experto para facilitar los cambios de comportamientos alimentarios con base en el diagnóstico, las metas terapéuticas y los requerimientos nutricionales (453).

Ante el incremento de la población con enfermedades CV y la falta de evidencia que demuestren la ventaja de la terapia nutricional individualizada para la prevención secundaria de las ECV (454), los equipos terapéuticos deben contar con personal capacitado y los recursos para implementar estrategias educativas mediante atención nutricional individualizada, talleres participativos y material didáctico escrito.

Descripción de la evidencia

Sólo una de las guías analizadas y evaluadas, contempla la pregunta relacionada con las intervenciones relacionadas con la nutrición en pacientes que han tenido un evento coronario agudo. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura y se encontraron varios ECC y una RSL del año 2011(455), que incluía la casi totalidad de ensayos.

El control de la dieta con restricción de calorías muestra que hay una pérdida de peso a los dos años de seguimiento de -2.2 kg (IC 95% -3.9 a -0.6), una disminución del índice de masa corporal - 0.6 kg/m² (IC 95% -1 a -0.1) y de la circunferencia abdominal de - 0.9 cm (IC 95% - 2 a -0.2). El mismo estudio muestra que la presión arterial sistólica baja en promedio - 1.7 mm Hg (IC 95% -3.4 a -0.1), y la presión arterial diastólica disminuye en - 1.5 mm Hg (IC 95% -2.1 a -0.8).

Estos programa también tienen efecto en la disminución de las cifras de colesterol total -7.4 mg/dL (IC 95% -10.3 a -4.4), Colesterol LDL -3.33 mg/dL (IC 95% -7.27a 0.58) y colesterol HDL 0.94 mg/dL (IC 95% -1.93 a 3.82).

En los pacientes que tienen adherencia a un programa con dieta y ejercicio durante al menos seis meses de seguimiento tienen una disminución en el riesgo de tener un nuevo infarto, (OR=0.52; IC 95%, 0.40 - 0.69). Al evaluar el desenlace compuesto (muerte de origen cardiovascular, muerte por cualquier causa, falla cardiaca, reinfarto o ECV): hay un efecto protector a favor de las intervenciones (OR=0.33, IC 95% 0.18 - 0.6), sin diferencias entre los tipos de dieta.

En un ensayo clínico (THIS-DIET) (456), en donde se evaluaron la dieta mediterránea Vs. una dieta baja en grasa (dirigidas a disminuir o a modificar el consumo de grasas saturadas) y se compararon con el cuidado usual, se encontró para un desenlace compuesto de eventos cardiovasculares (muerte de origen cardiovascular, muerte por cualquier causa, falla cardiaca, reinfarto ECV), un OR=0.33 (IC 95% 0.18 - 0.6) a favor de las intervenciones, sin diferencias entre los tipos de dieta.

En éste mismo estudio, el control de las cifras de triglicéridos, HDL y LDL se logra más fácilmente con la dieta mediterránea, pero no hay diferencias en el control de peso, el índice de masa corporal (IMC) y las cifras de presión arterial. Aunque los objetivos del estudio son claros, se debe tener en cuenta que se hizo modificación en el tipo de dieta, pero probablemente no en la ingesta de calorías, es posible que por esta razón, no existan diferencias entre el inicio y el final de la medición de los desenlaces mencionados.

En un análisis post-hoc del OASIS 5 (456), donde se evaluó la adherencia a los cambios en la dieta, la actividad física y el dejar de fumar, se encontró que el riesgo de un nuevo evento coronario

disminuye en los pacientes que cumplen con la propuesta del programa (OR=0,52, IC 95% 0.4–0,69) comparados con quienes no lo hacen.

Hay buena evidencia que la reducción del consumo de grasas saturadas, la ingesta frecuente de frutas y verduras, el aumento de las grasas omega 3 y la adopción de una dieta mediterránea, reduce la morbilidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. En Colombia, es posible que el acceso a un tipo de dieta como la mediterránea sea restringido, se propone hacer una adaptación de la misma con una composición de la dieta como la que se describe adelante.

Recomendaciones alimentarias y nutricionales para la prevención de enfermedades cardiovasculares

Nutrientes	Recomendación
Calorías totales	Las necesarias para mantener un peso saludable
Proteínas	Aproximadamente el 15% del total de calorías
Grasa total	25% – 35% del total de calorías
Grasa saturada	Menos del 7% del total de calorías
Ácidos grasos trans	Cero o lo menos posible
Grasas Poliinsaturadas	Hasta el 10% del total de calorías
Grasas Monoinsaturadas	Hasta el 20% del total de calorías
Colesterol	Menos de 200 mg/día
Carbohidratos*	50% - 60% del total de calorías, preferiblemente CHO complejos
Fibra	25 – 30 g/día con énfasis en fibra soluble

*Limitar el consumo de CHO concentrados (Refinados)

Raymond JL, Couch SC, Medican Nutrition Therapy for cardiovascular Disease in Krause'S, Food and Nutrition Care Process, p 753, 13° ed, 2012

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

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

Recomendación

Se sugiere no utilizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar de rutina con determinación directa del consumo de O₂, en lugar de la prueba de esfuerzo convencional en pacientes con antecedente de un evento coronario agudo.

↑↑

+

Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede proporcionar una evaluación pronóstica útil en los pacientes que tienen enfermedad coronaria de alto riesgo; con una sensibilidad del 46% y una especificidad del 66% para la prueba de esfuerzo estándar en comparación con el 87% y 74%, respectivamente, para la prueba cardiopulmonar.

La Asociación Americana de Rehabilitación Cardiopulmonar recomienda la prueba de esfuerzo con medición directa del consumo de oxígeno en los pacientes con disnea intensa desencadenada por el ejercicio, pacientes que no logran el 85% de la frecuencia cardíaca máxima e hipotensión inducida por el ejercicio; con el objetivo de hacer diagnóstico de isquemia nueva o estimar supronóstico (458-459). No existen ECC para orientar las aplicaciones diagnósticas y pronósticas de la Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar, las recomendaciones de esta prueba se han basado en la recomendación de expertos.

En este momento se estudian las aplicaciones de este test en condiciones como: enfermedad cardíaca congénita, hipertensión pulmonar, arritmias cardíacas, marcapasos, enfermedad isquémica cardíaca y evaluación preoperatoria de pacientes que van a ser operados de resección pulmonar o cirugía bariátrica.

Descripción de la evidencia

Un estudio que evaluó el valor diagnóstico y pronóstico del gasto cardíaco medido por la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con IM anterior y disfunción ventricular mostró que el gasto cardíaco en el umbral anaeróbico menor o igual a 7.3 L/ min está asociado a eventos cardíacos cinco veces más frecuente que aquellos pacientes que tienen un umbral mayor (OR=5, IC 95% 1,4–17), esta prueba discrimina la sobrevida secundaria asociada al desenlace compuesto de muerte cardíaca, infarto o revascularización (460).

Estas pruebas de esfuerzo son seguras, la incidencia de eventos cardíacos fatales que incluyen IM fatal y ruptura cardíaca es de 0.03%, IM no fatal y resucitación cardíaca no exitosa 0.09%, arritmias complejas que incluyen taquicardia ventricular 1.4% y la tasa de eventos sintomáticos es 1.9% más frecuente que en los test sub-máximos.

Por lo anterior y debido a la falta de evidencia no se recomienda de rutina hacer la Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar, solo para condiciones especiales, lo que no es objeto de esta Guía de Práctica Clínica.

Rehabilitación cardíaca

Monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio

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

Recomendación

Se sugiere utilizar monitoreo electrocardiográfico durante el ejercicio en pacientes con antecedente de SCA de riesgo moderado y alto.

↑↑

Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.

++

Descripción de la evidencia

En los programas de rehabilitación cardíaca, existen varias posibilidades de seguimiento durante las sesiones de ejercicio: el seguimiento basado en la percepción de fatiga (escala de Borg), el monitoreo de la frecuencia cardíaca, el seguimiento electrocardiográfico en tiempo real que puede ser continuo o intermitente.

Al evaluar la evidencia disponible no existen estudios con diseño adecuado que evalúen la seguridad de cada una de las opciones, sólo se cuenta con la información acerca de las tasas de complicaciones fatales y no fatales provocadas durante las sesiones de ejercicio. Dos estudios (461-462), describen tasas de complicaciones durante el ejercicio muy bajas; en el primer caso en el estudio de Haskell encontraron una tasa de un evento por cada 34.673 horas sin monitoreo y de un evento por cada 116.402 horas/paciente con monitoreo constante, sin duda es mucho más seguro en el segundo caso, sin embargo se debe tener que para la época del estudio sólo contaban con tres centros en donde se hacía este seguimiento. El segundo estudio realizado por Van Camp encontró que se presentó un evento adverso por cada 783.792 horas/paciente, sin diferencias entre realizar o no monitoreo electrocardiográfico, la bibliografía más reciente, hace referencia a los programas de rehabilitación cardíaca en Francia (25.420 pacientes en un año de seguimiento), con resultados claros en cuanto a las tasas de complicaciones así: 1 por cada 8.484 pruebas de ejercicio y 1 por cada 49.565 horas/paciente de rehabilitación cardíaca; 1,3 paros cardíacos por cada millón de horas/paciente de ejercicio; sin complicaciones fatales y ni uso del desfibrilador (463).

Se encontraron tres artículos publicados de cohortes retrospectivas (461-463), donde se evaluaron las tasas de complicaciones fatales y no fatales, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes programas de monitoreo (continuo, intermitente o sin monitoreo electrocardiográfico), independiente de la estratificación del riesgo para hacer ejercicio.

Sin embargo las guías de rehabilitación cardíaca de la AHA recomiendan que el seguimiento de los pacientes que asisten a un programa de rehabilitación, deben contar con un monitoreo continuo en el tiempo, para evaluar cambios electrocardiográficos en el segmento ST.

Programa de rehabilitación cardíaca

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

Recomendación

Se recomienda realizar un programa de rehabilitación cardíaca integral y dirigido en los pacientes con SCA.

↑↑

Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia moderada.

+++

Los programas rehabilitación cardíaca son parte integral de la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares (464-465); la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología recomiendan estos programas como Clase I en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria (466-468) y falla cardíaca crónica (469). Se debe tener en cuenta, que este mismo consenso propone que los programas integrales deben ofrecer un enfoque multifacético y multidisciplinario para la reducción global del riesgo cardiovascular y además aclara que los programas basados en ejercicio por sí solo no se deben considerar como rehabilitación cardíaca. La AHA propone que todos los programas de rehabilitación cardíaca deben contener los componentes específicos de base que tienen como fin optimizar reducción del riesgo cardiovascular, promover comportamientos de vida saludables; de tal manera que el cumplimiento de estas conductas, pueda reducir la discapacidad, y promover un cambio de estilo de vida para los pacientes con enfermedades cardiovasculares (469).

Descripción de la evidencia

Una revisión sistemática del año 2004 (470) que involucró 48 ensayos clínicos con asignación al azar (ECA), 8.940 personas con cardiopatía coronaria, en un programa rehabilitación cardíaca en comparación con la atención habitual; encontraron que la rehabilitación cardíaca reduce significativamente todas las causas de mortalidad (muerte OR=0.80, IC 95%: 0,68 a 0,93); mortalidad cardíaca: OR=0.74, IC 95%: 0,61 a 0,96). El seguimiento de los estudios incluidos varió desde 6 hasta 72 meses. El efecto de la rehabilitación cardíaca en la mortalidad por cualquier causa fue independiente del diagnóstico de enfermedad coronaria, el tipo de rehabilitación cardíaca, la dosis de ejercicio, la intervención, la duración del seguimiento, la calidad de los ensayos.

La misma revisión no encontró evidencia de que la rehabilitación cardíaca mejorara la calidad de la vida relacionada con la salud, ni la proporción de personas que regresan a trabajar después del infarto agudo de miocardio.

En otra revisión sistemática del año 2005 (471), donde analizaron 63 ECC, de los cuales 18 se incluyeron en la revisión ya citada, con 21.295 personas con enfermedad coronaria, y en la que se evaluó la rehabilitación cardíaca comparando un programa con control de factores de riesgo y consejería más ejercicio con uno solo con ejercicio. Se encontró hubo una reducción en la mortalidad general a favor del primer programa con un (RR=0.85 IC del 95% 0.77 a 0.94), a los doce meses no hubo diferencia entre los programas y a los 24 meses hubo una diferencia de (RR=0,53, IC 95% 0,35 a 0,81)(471).

La revisión encontró que la rehabilitación cardiaca, con o sin programa de ejercicios y el programa de ejercicio por sí solo redujo de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio en comparación con la atención habitual a los 12 meses de seguimiento (28 ECA de rehabilitación con o sin ejercicio, (RR=0.83 IC 95%: 0.74-0.94). En 12 ECA en los que se comparó un programa de educación y consejería con uno que incluía un programa de ejercicio estructurado encontró una reducción en la mortalidad de RR=0.88 IC 95% 0.74 -1.04, y para IM de RR=0.62 IC 95% 0,44-0,87; 10 ECA de rehabilitación con ejercicio sólo mostraron un RR=0.72 IC 95% 0.54-0.95 para la mortalidad y un RR=0.76 IC 95% 0.57-1.01 para IM. La mayoría de los programas mostraron mejorar la calidad de vida y el estado funcional pero con un tamaño del efecto pequeño.

Un ensayo clínico (472) posterior que involucró 104 hombres después de CABG o ICP compararon dos tipos de programas de RC: un programa basado en ejercicio físico comparado con uno con ejercicio físico más sesiones psicoeducativas para el control de los factores de riesgo y terapia de relajación. Se evaluó la calidad de vida con el cuestionario RAND-36, la capacidad física y el consumo de calorías, grasa e ingesta calórica. No hubo diferencias significativas entre los grupos aun cuando en ambos grupos hubo mejoría en todos los desenlaces comparados a los 3 y 9 meses (472).

Un segundo ensayo clínico (473) que comparó un programa de rehabilitación cardiaca con intervención intensiva de cambios en el estilo de vida 4 veces por semana que incluyó el manejo del estrés, la dieta, ejercicios estructurados, y el control del riesgo de fumar) en 46 pacientes versus la atención habitual en 42 pacientes a los pacientes de ambos grupos se les había hecho una PCI y se siguieron por 12 meses; Se encontró en el grupo de intervención disminución estadísticamente significativa de IM, Cirugía de Bypass, PCI, Muerte cardiovascular $p < 0,03$) (473).

El estudio GOSPEL (474) encontró que la intervención con rehabilitación cardíaca no reduce significativamente el desenlace primario de tener un evento cardíaco mayor (mortalidad cardiovascular, reinfarcto no fatal, enfermedad cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina de pecho, o el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca) en comparación con la atención habitual a los 3 años (HR=0,88, IC 95% 0,74 a 1,04, $p=0,12$). Se encontró que el único evento cardíaco que se reduce significativamente con la rehabilitación cardiaca en comparación con la atención habitual fue el reinfarcto no fatal (HR=0,52, IC 95% 0,43 a 0,94; $P=0,02$). Este mismo estudio encontró que la rehabilitación cardiaca reduce significativamente los desenlaces combinados de la mortalidad cardiovascular, IAM no fatal y accidente cerebrovascular en comparación con la atención habitual (HR=0,64, IC 95% 0,47 a 0,95, $p=0,02$).

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz H-R, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S422–65.
2. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1979 Dic 22;2(8156- 8157):1313–5.
3. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988 Ago 13;2(8607):349–60.
4. Verheugt FW, van der Laarse A, Funke-Küpper AJ, Sterkman LG, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*. 1990 Ago 1;66(3):267–70.
5. Freimark D, Matetzky S, Leor J, Boyko V, Barbash IM, Behar S, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am. J. Cardiol*. 2002 Feb 15;89(4):381–5.
6. Barbash IM, Freimark D, Gottlieb S, Hod H, Hasin Y, Battler A, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. *Cardiology*. 2002;98(3):141–7.
7. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, et al. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S787–817.
8. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):e426–579.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Ago 18;358(9281):527–33.
10. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KAA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(13):1622–6.
11. Alexander D, Ou F-S, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Cannon CP, et al. Use of and in-hospital outcomes after early clopidogrel therapy in patients not undergoing an early invasive strategy for treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines (CRUSADE). *Am. Heart J*. 2008 Sep;156(3):606–12.
12. Charvat J, Kuruvilla T, al Amad H. Beneficial effect of intravenous nitroglycerin in patients with non-Q myocardial infarction. *Cardiologia*. 1990 Ene;35(1):49–54.

13. Bussmann WD, Passek D, Seidel W, Kaltenbach M. Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation*. 1981 Mar;63(3):615–22.
14. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation*. 1988 Oct;78(4):906–19.
15. Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain. *Eur J Emerg Med*. 2001 Dic;8(4):275–8.
16. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am. Heart J*. 2005 Jun;149(6):1043–9.
17. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am. J. Cardiol*. 2011 Ene 15;107(2):198–203.
18. Hanefeld C, Sirtl C, Spiecker M, Bojara W, Grewe PH, Lawo T, et al. Prehospital therapy with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide in patients with suspected acute coronary syndromes: the Bochum feasibility study. *Chest*. 2004 sep;126(3):935–41.
19. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22.
20. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;283(20):2686-92.
21. Castaigne AD, Herve C, Duval-Moulin AM, Gaillard M, Dubois-Rande JL, Boesch C, et al. Prehospital use of APSAC: results of a placebo-controlled study. *Am J Cardiol*. 1989 Jul 5;64(2):30A-3A; discussion 41A-2A.
22. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *The European Myocardial Infarction Project Group. N Engl J Med*. 1993 Aug 5;329(6):383-9.
23. Feasibility, safety, and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. *GREAT Group. BMJ*. 1992 Sep 5;305(6853):548-53.
24. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. *The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. JAMA*. 1993 Sep 8;270(10):1211-6.
25. Roth A, Barbash GI, Hod H, Miller HI, Rath S, Modan M, et al. Should thrombolytic therapy be administered in the mobile intensive care unit in patients with evolving myocardial infarction? A pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Apr;15(5):932-6.
26. Schofer J, Buttner J, Geng G, Gutschmidt K, Herden HN, Mathey DG, et al. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990 Dec 15;66(20):1429-33.
27. Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998 jun;31(7):1534–9.
28. Cohen M, Antman EM, Murphy SA, Radley D. Mode and timing of treatment failure (recurrent ischemic events) after hospital admission for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J*. 2002 ene;143(1):63–9.
29. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N. Engl. J. Med*. 2001 jun 21;344(25):1879–87.
30. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002;23(4):308-14.
31. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J*. 2002;23(3):223-9.
32. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 ago 16;284(7):835–42.

33. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *The PURSUIT Investigators. Circulation.* 2000 jun 6;101(22):2557–67.
34. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003 oct 27;163(19):2345–53.
35. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004 jun 9;291(22):2727–33.
36. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur. Heart J.* 2005 may;26(9):865–72.
37. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores — Do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *International Journal of Cardiology.* 2011 abr;148:70–5.
38. Amador P, Santos JF, Gonçalves S, Seixo F, Soares L. Comparison of ischemic and bleeding risk scores in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Acute Card Care.* 2011 jun;13(2):68–75.
39. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS ONE.* 2009;4(11):e7947.
40. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur. Heart J.* 2007 may;28(9):1072–8.
41. Correia LCL, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010 may;94(5):613–9.
42. Feigenbaum H. *Feigenbaum's echocardiography.* 7o ed. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
43. Braunwald E. *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.* 9o ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
44. Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of imaging technologies in the diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001 May;37(5):471–7.
45. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am. J. Cardiol.* 1990 Mar 15;65(11):687–91.
46. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1991 Sep;84(3 Suppl):I85–92.
47. Kontos MC, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, Paulsen WH, Tatum JL, et al. Comparison between 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging in the emergency department in patients with possible myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 1998 Oct;136(4 Pt 1):724–33.
48. Kontos MC, Kurdziel K, McQueen R, Arrowood JA, Jesse RL, Ornato JP, et al. Comparison of 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging for diagnosing myocardial infarction in emergency department patients. *Am. Heart J.* 2002 Abr;143(4):659–67.
49. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am. J. Cardiol.* 2004 Nov 15;94(10):1225–31.
50. Sasaki H, Charuzi Y, Beeder C, Sugiki Y, Lew AS. Utility of echocardiography for the early assessment of patients with nondiagnostic chest pain. *Am. Heart J.* 1986 Sep;112(3):494–7.

51. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N. Engl. J. Med.* 2000 abr 20;342(16):1163–70.
52. Heijnenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am. Heart J.* 2007 sep;154(3):415–23.
53. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am. Heart J.* 2001 dic;142(6):934–44.
54. Candell-Riera J, Oller-Martínez G, Pereztol-Valdés O, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, García-Alonso C, et al. [Early myocardial perfusion gated-SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the emergency department]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 mar;57(3):225–33.
55. Conti A, Sammiceli L, Gallini C, Costanzo EN, Antonucci D, Barletta G. Assessment of patients with low-risk chest pain in the emergency department: Head-to-head comparison of exercise stress echocardiography and exercise myocardial SPECT. *Am. Heart J.* 2005 may;149(5):894–901.
56. Kawai Y, Morita K, Nozaki Y, Ohkusa T, Sakurai M, Tamaki N. Diagnostic value of 123I-betamethyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with chest pain. Comparison with rest-stress 99mTc-tetrofosmin SPECT and coronary angiography. *Circ. J.* 2004 jun;68(6):547–52.
57. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol.* 2012 abr;19(2):233–43.
58. Wong RC, Sinha AK, Mahadevan M, Yeo TC. Diagnostic utility, safety, and cost-effectiveness of emergency department-initiated early scheduled technetium-99m single photon emission computed tomography imaging followed by expedited outpatient cardiac clinic visits in acute chest pain syndromes. *Emerg Radiol.* 2010 sep;17(5):375–80.
59. Berger JS, Stebbins A, Granger CB, Ohman EM, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy. *Circulation.* 2008;117(2):192-9.
60. Tickoo S, Roe MT, Peterson ED, Milford-Beland S, Ohman EM, Gibler WB, et al. Patterns of aspirin dosing in non-ST-elevation acute coronary syndromes in the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am J Cardiol.* 2007;99(11):1496-9.
61. O'Connor CM, Meese RB, McNulty S, Lucas KD, Carney RJ, LeBoeuf RM, et al. A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction. The DUCCS-II Investigators. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):791-7.
62. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.
63. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108(14):1682-7.
64. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107(23):2908-13.
65. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d4588.
66. Jung JH, Min PK, Lee SH, Sung CW, Choi S, Cho JR, et al. Clopidogrel pretreatment before primary percutaneous coronary stenting in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: comparison of high loading dose (600 mg) versus low loading dose (300 mg). *Coron Artery Dis.* 2009;20(2):150-4.

67. Mangiacapra F, Muller O, Ntalianis A, Trana C, Heyndrickx GR, Bartunek J, et al. Comparison of 600 versus 300-mg Clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1208-11.
68. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(15):1438-46.
69. Choi CU, Rha SW, Oh DJ, Poddar KL, Na JO, Kim JW, et al. Standard versus high loading doses of clopidogrel in Asian ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am Heart J.* 2011;161(2):373-82 e1-3.
70. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):931-8.
71. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):401-3.
72. Bonello L, Lemesle G, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Pinto Slottow TL, et al. Impact of a 600-mg loading dose of clopidogrel on 30-day outcome in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1318-22.
73. Patti G, Barczy G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1592-9.
74. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation.* 2007;116(25):2923-32.
75. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045- 57.
76. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.
77. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.
78. Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A, Suriano P, Kozinski M, Castriota F, et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM.* 2011;104(7):561-9.
79. Investigators C-O, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.
80. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.
81. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, Hartley WB, Gonzalez R, Bobek J, et al. Comparison of higher clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):401-3.

82. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
83. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-33.
84. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
85. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179- 89.
86. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005;294(10):1224-32.
87. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-21.
88. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K, de Smet BJ, Tijssen JG, Hillege HL, et al. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation.* 2008;118(18):1828-36.
89. Hall HM, Banerjee S, McGuire DK. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 245-253
90. Sangkuhla K, Kleina TE, Altmana RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 463–465.
91. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
92. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005;294(10):1224-32.
93. Verheugt FW, Montalescot G, Sabatine MS, Soulat L, Lambert Y, Lapostolle F, et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23(3):173-9.
94. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411-20.
95. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation.* 2007;116(25):2923-32.
96. Hulot JS, Collet JP, Cayla G, Silvain J, Allanic F, Bellemain-Appaix A, et al. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):422-8.
97. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120(25):2577- 85.
98. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1852-6.

99. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045- 57.
100. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011;124(5):544-54.
101. FDA US Food and Drug Administration. FDA NEWS RELEASE.[http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ PressAnnouncements/ucm263964.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm263964.htm). Julio 20, 2011. Revisada Agosto 2012.
102. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):672-84.
103. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.
104. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3006-16.
105. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122(11):1056-67.
106. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010;122(21):2131-41.
107. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
108. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-33.
109. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9665):723-31.
110. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2890-907.
111. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2226-32.
112. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2033-8.
113. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44.
114. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009;180(7):713-8.
115. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):256-60.

116. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky, M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009;101:714-9.
117. Chen M, Wei JF, Xu YN, Liu XJ, Huang DJ. A Meta-Analysis of Impact of Proton Pump Inhibitors on Antiplatelet Effect of Clopidogrel. *Cardiovasc Ther.* 2011.
118. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [abstract 3999] *Circulation.* 2008;118:S_815.
119. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009;374(9694):989-97.
120. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1909-17.
121. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ. et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S–707S.
122. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet.* 1996;347(9001):561-8.
123. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(7):447-52.
124. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation.* 1999;100(15):1593-601.
125. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet.* 1996;347(9001):561-8.
126. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999;20(21):1553-62.
127. Michalis L, Katsouras C, Papamichael N, Adamides K, Naka K, Goudevenos J, et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *American heart journal.* 2003;146(2):304-10.
128. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2006 2012/08/08;354(14):1477-88.
129. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ. et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S–707S.
130. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355(9219):1936-42.
131. Magee KD, Sevcik W, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD002132.
132. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non- ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004;292:89–96.

133. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28: 2077–86.
134. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
135. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV, Jr., Antman EM, Hoekstra J, et al. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1346-54.
136. Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: Results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. *American heart journal*. 2009;158(2):177-84.
137. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):62-9.
138. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):415-27.
139. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996;347(9001):561-8.
140. Navarese E, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel P, Gibson C et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 1902–1915
141. De Lucca G, Marino P. Adjunctive benefits from low-molecular-weight heparins as compared to unfractionated heparin among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombolysis. A meta-analysis of the randomized trials. *Am Heart J* 2007;154:1085. e1-1085.e6.
142. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. *The Global Registry of Acute Coronary Events*. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2285-93.
143. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147(5):304-10.
144. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest P. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S- 43S.
145. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2183-90.
146. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30.
147. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J*. 157. United States 2009. p. 845-52.
148. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/ OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
149. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.

150. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*. 2005;111(11):1390-7.
151. Antman EM. Should bivalirudin replace heparin during percutaneous coronary interventions? *JAMA* 2003; 289:903-5.
152. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-16.
153. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369(9565):907-19.
154. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007;298(21):2497-506.
155. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV, Jr., Feit F, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1734-41.
156. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1149-59.
157. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1(8232):1225-8.
158. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/ metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60(2):18A-25A.
159. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-71.
160. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV, Jr., et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120(8):685-92.
161. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.
162. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-Thagafi M, et al. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *CJEM*. 2008;10(3):215-23.
163. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med*. 2010;17(1):1-10.
164. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32.
165. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304(14):801-7.
166. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247(12):1707-14.
167. Reduction of infarct size by the early use of intravenous timolol in acute myocardial infarction. International Collaborative Study Group. *Am J Cardiol*. 1984;54(11):14E-5E.
168. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6(3):199-226.

169. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27(5):335-71.
170. The Lopressor Intervention Trial: multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. Lopressor Intervention Trial Research Group. *Eur Heart J.* 1987;8(10):1056-64.
171. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation.* 1991;83(2):422-37.
172. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385- 90.
173. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839- 47.
174. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR((R)). *Am Heart J.* 2011;161(5):864-70.
175. Senior JM. Trasplante celular en falla cardiaca. EN. *Síndrome de falla cardiaca y trasplante.* Senior JM ed. Distribuna Bogotá 2011.
176. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345(8951):669- 85.
177. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343(8906):1115-22.
178. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin Med J (Engl).* 1997;110(11):834-8.
179. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
180. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-6.
181. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345(8951):669- 85.
182. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343(8906):1115-22.
183. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(2):80-5.
184. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.
185. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. *Chin Med J (Engl).* 1997;110(11):834-8.
186. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the

- Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med.* 1992;327(10):678-84.
187. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation.* 1998;97(22):2202-12.
 188. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med.* 1995;332(2):80-5.
 189. Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. *FAMIS Working Party. Am Heart J.* 1998;136(2):213-25.
 190. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002;360(9339):1037-43.
 191. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1801-7.
 192. Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet.* 2002;360(9335):752-60.
 193. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906.
 194. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. 2004;141(9):693-704.
 195. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(18):1930-6.
 196. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906.
 197. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-66.
 198. Kleiman NS. Pharmacology of the intravenous platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Coron Artery Dis* 1998;9:603-16.
 199. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha(v)beta3 integrins. *Circulation* 1998;98:1085-91.
 200. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997;80:11B-20B.
 201. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J.* 2002;144(6):995-1002.
 202. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *The EPIC Investigation. N Engl J Med.* 1994;330(14):956-61.

203. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336(24):1689-96.
204. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 352. England 1998. p. 87-92.
205. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105(3):316-21.
206. Simoons ML, Investigators GI-A. Effect of glycoprotein IIb/ IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9272):1915-24.
207. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1888-94.
208. Kabbani SS, Aggarwal A, Terrien EF, DiBattiste PM, Sobel BE, Schneider DJ. Suboptimal early inhibition of platelets by treatment with tirofiban and implications for coronary interventions. *Am J Cardiol* 2002;89:647-50.
209. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilinto Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422- 8.
210. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation.* 1997;96(5):1445-53.
211. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2000;356(9247):2037-44.
212. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J.* 2002;23(18):1441- 8.
213. Simoons ML, Investigators GI-A. Effect of glycoprotein IIb/ IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9272):1915-24.
214. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359(9302):189-98.
215. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
216. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2176-90.
217. Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V, Kong DF, Giugliano RP, White HD, et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein iib/iiiia inhibitors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(4):448-58.
218. Sciahbasi A, Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Valgimigli M, Rasoul S, van't Hof A, et al. Routine upstream versus selective downstream administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2012;155(2):243-8.
219. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *The Cochrane Library* 2010, Issue 9
220. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):198- 203

221. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Intracoronary Versus Intravenous Administration of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 108. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 1244-51.
222. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1888-94.
223. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2010;31(1):35-49
224. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):678-85.
225. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293(14):1759-65.
226. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9638):537-46.
227. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009;30(22):2705-13.
228. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2205-17.
229. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation.* 2000 Oct 10;102(15):1748-54.
230. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003 Dec;146(6):E20.
231. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
232. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709e17.
233. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11e21.
234. Wood D, De Backer G, Faergemann O, Graham I, Mancina G, Mancina G on behalf of the Task Force Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint task Force of European and Societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998;19:1434-503.
235. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérault P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation.* 1999;99(25):3227-33.
236. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279(20):1643-50.

237. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001; 357 (9662): 1063-8.
238. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):611-6.
239. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;287(23):3087-95.
240. Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):857-66.
241. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive C. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-6.
242. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
243. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol*. 2000;86(12):1293-8.
244. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
245. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(24):3215-22.
246. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(17):2046-56.
247. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1814-21.
248. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD006870.
249. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16.
250. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):717-22.
251. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, et al. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1986;57(11):899-906.
252. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/ metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60(2):18A-25A.
253. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs*. 1991;42 Suppl 2:43-53.
254. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol*. 1991;68(5):429-33.

255. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989;299(6709):1187-92.
256. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol*. 1998;21(9):633-41.
257. Hansen JF, Tingsted L, Rasmussen V, Madsen JK, Jespersen CM. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1996;77(16):16D-21D.
258. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemegaard K, Pedersen-Bjergaard O, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):738-4.
259. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17.
260. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(7):1319-25.
261. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71-80.
262. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435- 45.
263. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98(3):207-13.
264. Hoening MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD004815.
265. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435- 45.
266. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
267. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
268. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
269. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004;148(5):764-75.
270. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1879-87.
271. Brotons C, Permanyer-Miralda G, Calvo F, Campreciós M, Santos MT, Cascant P, et al. Validation of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Classification for Managing Unstable Angina. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999;52(10):959-65.

272. Mathew V, Farkouh M, Grill DE, Urban LH, Cusma JT, Reeder GS, et al. Clinical risk stratification correlates with the angiographic extent of coronary artery disease in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2053-8.
273. Yildiz A, Pehlivanoglu S, Gurmen T, Coskun U, Kilickesmez KO, Baskurt M, et al. Correlation between the AHCPR (Agency For Health Care Policy and Research) risk stratification and angiographic morphology in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2011;39(2):105-13.
274. Ferreiros ER, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, di Toro D, et al. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J.* 2002;23(13):1021-9.
275. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. *Heart.* 2012;98(3):207-13.
276. Solomon DH, Stone PH, Glynn RJ, Ganz DA, Gibson CM, Tracy R, et al. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):969-76.
277. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105(15):1760-3.
278. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(1):71-80.
279. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1264-72.
280. Jiang CY, Li N, Wang JA. Use of B-type natriuretic peptide in evaluation of early percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2004;117(8):1130-4.
281. Ahmed W, Zafar S, Alam AY, Ahktar N, Shah MA, Alpert MA. Plasma levels of B-type natriuretic Peptide in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction: prognostic significance and therapeutic implications. *Angiology.* 2007;58(3):269-74.
282. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1909-16.
283. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007;53(10):1800-7.
284. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115(13):e356-75.
285. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med.* 2000;343(16):1139-47.
286. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
287. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286(17):2107-13.

288. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302(9):947-54.
289. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
290. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95(10):807-12.
291. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(12):1593-9.
292. Van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24(15):1401-5.
293. Katriotis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(1):32-40.
294. Zhang S, Ge J, Yao K, Qian J. Meta-analysis of early versus deferred revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1207-13.
295. Navarese EP, De Servi S, Gibson CM, Buffon A, Castriota F, Kubica J, et al. Early vs. delayed invasive strategy in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: a meta-analysis of randomized studies. *QJM*. 2011;104(3):193-200.
296. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75.
297. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1416-24.
298. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004;148(5):764-75.
299. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(23):2999-3054.
300. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, Tseng CH, Stauffer JC, Lejemtel TH, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: A pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011; 13(1):14-20.
301. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285(2):190-2.
302. Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, Buller CE, Pfisterer ME, Sleeper LA, et al. Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J*. 2006; 27(6):664-70.
303. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):e215-367.

304. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol.* 1993;39(2):131-42.
305. Safstrom K, Swahn E. Early symptom-limited exercise test for risk stratification in post menopausal women with unstable coronary artery disease. FRISC study group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Eur Heart J.* 2000;21(3):230-8.
306. Goyal A, Samaha FF, Boden WE, Wade MJ, Kimmel SE. Stress test criteria used in the conservative arm of the FRISC-II trial underdetects surgical coronary artery disease when applied to patients in the VANQWISH trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(10):1601-7.
307. Schaer BA, Jenni D, Rickenbacher P, Graedel C, Crevoisier J-L, Iselin H-U, et al. Long-term Performance of a Simple Algorithm for Early Discharge After Ruling Out Acute Coronary Syndrome* A Prospective Multicenter Trial. *Chest.* 2012;127(4):1364-70.
308. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-16.
309. Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(2):135-41.
310. Hulthen E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1814-21.
311. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1099-109.
312. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(6):558-65.
313. Jia XW, Fu XH, Zhang J, Gu XS, Fan WZ, Wu WL, et al. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(6):659-64.
314. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1272-8.
315. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2009;137(3):246-51.
316. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13–20
317. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9.
318. Nallamothu B, Bates E. Percutaneous Coronary Intervention Versus Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction: Is Timing (Almost) Everything?. *Am J Cardiol* 2003; 92:824– 826.
319. Asseburg C, Vergel YB, Palmer S, Fenwick E, de Belder M, Abrams KR, et al. Assessing the effectiveness of primary angioplasty compared with thrombolysis and its relationship to time delay: a Bayesian evidence synthesis. *Heart.* 2007;93(10):1244-50.
320. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(16):1632-46.
321. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.

322. *Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. Lancet. 1993;342(8874):759-66.*
323. *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet. 1994;343(8893):311-22.*
324. *A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. The I.S.A.M. Study Group. N Engl J Med. 1986;314(23):1465-71.*
325. *Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. AIMS Trial Study Group. Lancet. 1988;1(8585):545-9.*
326. *Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988;2(8607):349-60.*
327. *Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Lancet. 1988;2(8610):525-30.*
328. *Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. Urochinas per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. Am J Cardiol. 1991;68(6):585-92.*
329. *ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1992;339(8796):753-70.*
330. *Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. Lancet. 1993;342(8874):767-72.*
331. *McNicol G. The fibrinolytic system. Postgrad Med J 1973;49S:10S-7S.*
332. *Fletcher A, Sherry S, Alkjaersig N. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man: II. Clinical observations in patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. J Clin Invest 1959;38:11-9.*
333. *Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet. 1986;1(8478):397-402.*
334. *The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. N Engl J Med. 1985;312(14):932-6.*
335. *Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Califf RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1994;74(12):1220-8.*
336. *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med. 1993;329(10):673-82.*
337. *D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. Eur Heart J. 2011;32(8):972-82.*
338. *Bogaty P, Filion KB, Brophy JM. Routine invasive management after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of randomized clinical trials. BMC Cardiovasc Disord. 2011; 11:34.*
339. *Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2005;353(26):2758-68.*
340. *Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):422-30.*

341. Testa L, van Gaal WJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, Bhindi R, et al. Repeat thrombolysis or conservative therapy vs. rescue percutaneous coronary intervention for failed thrombolysis: systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2008;101(5):387-95.
342. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367(9523):1656.
343. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2205-17.
344. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):956-64.
345. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2865-72.
346. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2395-407.
347. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation*. 2006;114(23):2449-57.
348. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2003;108(15):1809-14.
349. Wang TY, Peterson ED, Ou FS, Nallamothu BK, Rumsfeld JS, Roe MT. Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data registry. *Am Heart J*. 2011;161(1):76-83.e1.
350. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2156-69.
351. Desch S, Eitel I, Rahimi K, de Waha S, Schuler G, Thiele H. Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction--a meta-analysis of immediate or early routine versus deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart*. 2010;96(21):1695-702.
352. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
353. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):634-41.
354. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):102-10.
355. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18.
356. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53.
357. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson Rumona C, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews [Internet]. 2010; (5). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004587/frame.html>.*
358. Suh HS, Song HJ, Choi JE, Jang EJ, Son HJ, Lee SM, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):11-22.
 359. Cortese B, Bertolotti A, De Matteis S, Danzi GB, Kastrati A. Drug-eluting stents perform better than bare metal stents in small coronary vessels: A meta-analysis of randomised and observational clinical studies with mid-term follow up. *Int J Cardiol.* 2011.
 360. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2310-9.
 361. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schaliij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 172. United States 2012. p. 611-21; discussion 21-2.
 362. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9670):1190-7.
 363. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2010;121(24):2645-53.
 364. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1016-26.
 365. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1467-76.
 366. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1426-32.
 367. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ.* 2007;334(7594):617.
 368. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(5):483-91.
 369. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1067-75.
 370. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010;105(11):1540-4.
 371. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):432-40.
 372. Edelman JJ, Yan TD, Padang R, Bannon PG, Valletly MP. Off-pump coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1384-90.
 373. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):227-33.

374. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1607-16.
375. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27(5):335-71.
376. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA.* 1993;270(13):1589-95.
377. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318(7200):1730-7.
378. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Büller HR, Kamphuisen PW. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *Neth J Med.* 2009;67(9):284-94.
379. Okrainec K, Platt R, Pilote L, Eisenberg MJ. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):177-84.
380. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81.
381. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1529-38.
382. Ueshima K, Fukami K, Hiramori K, Hosoda S, Kishida H, Kato K, et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J.* 2004;148(2):e8.
383. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1576-83.
384. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1576-83.
385. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):787-96.
386. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12(3):192-204.
387. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study G. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)- ISCHEMIA study. *Am Heart J.* 2007;153(3):445 e7-14.
388. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction I. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):659-66.
389. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53.

390. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al. *The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function.* *Am J Cardiol.* 2001;87(9):1058-63.
391. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril.* *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):438-43.
392. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. *Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT).* *Circulation.* 2000;102(15):1748-54.
393. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. *Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study).* *Lancet.* 2003;362(9386):782-8.
394. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. *Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease.* *N Engl J Med.* 2004;351(20):2058-68.
395. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. *Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial.* *JAMA.* 2004;292(18):2217-25.
396. Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, et al. *Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease.* *Am Heart J.* 2003;146(6):E20.
397. Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCotOS. *Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002;360(9335):752-60.
398. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. *Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.* *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906.
399. Tu H, HB C. *The efficacy and safety of spironolactone in the treatment of chronic heart failure after acute myocardial infarction.* *Hebei Med.* 2003;9:908-10.
400. Ruta J, Ptaszyński P, Maciejewski M, Chizyński K, Goch JH. *[Effect of spironolactone on mortality in patients with severe left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction].* *Przegl Lek.* 2006;63(12):1249-51.
401. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.* *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
402. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
403. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
404. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* *Lancet.* 1994;344(8934):1383-9.
405. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
406. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.* *N Engl J Med.* 1995;333(20):1301-7.
407. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.* *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-9.

408. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med. 1998;339(19):1349-57.*
409. *Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Ital Heart J. 2000;1(12):810-20.*
410. *Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9346):1623-30.*
411. *Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998-3007.*
412. *Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9542):1155- 63.*
413. *Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149-58.*
414. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9435):685-96.*
415. *Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipidlowering disease management clinics: the alliance study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772-79.*
416. *Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353(3):238- 48.*
417. *Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006; 29: 1478-85*
418. *The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. N Engl J Med. 1997;336(3):153-62.*
419. *Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279(20):1615-22.*
420. *Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.*
421. *Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9645):1231- 9.*
422. *Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360(14):1395-407.*
423. *Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287(24):3215-22.*

424. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2024-31.
425. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104(2):109-24.
426. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD006870.
427. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22):2458-73.
428. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345(22):1583-92.
429. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(24):2255-67.
430. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(6):410-8.
431. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102(1):21-7.
432. Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. London: National Collaborating Centre for Primary Care; 2007 May.
433. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22):2458-73.
434. Kandzari DE, Barker CS, Leon MB, Mauri L, Wijns W, Fajadet J, et al. Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 oct;4(10):1119-28.
435. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice M-C, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med*. 2007 mar 8;356(10):998-1008.
436. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006 dic 19;48(12):2584-91.
437. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007 ene 10;297(2):159-68.
438. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 nov 20;288(19):2411-20.
439. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 ago 18;358(9281):527-33.
440. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006 jun 20;113(24):2803-9.
441. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Vassanelli C, Colangelo S, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or

- uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. JAMA. 2008 abr 16;299(15):1788–99.*
442. De Luca G, Cassetti E, Marino P. *Impact of duration of clopidogrel prescription on outcome of DES as compared to BMS in primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. J. Thromb. Thrombolysis. 2009 may;27(4):365–78.*
443. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, Kang S-J, Lee S-W, Lee CW, et al. *Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N. Engl. J. Med. 2010 abr 15;362(15):1374–82.*
444. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. *Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation. 2012 abr 24;125(16):2015–26.*
445. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. *Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011 jun 14;123(23):2736–47.*
446. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, et al. *Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. Am. Heart J. 2010 dic;160(6):1035–1041, 1041.e1.*
447. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. *Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 1998;339(8):489-97.*
448. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. *Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. BMJ. 1991;303(6799):385-9.*
449. Kelly T., Bazzano L., Fonseca V., Reynolds K, He J. *Sistematic review glucose control and cardiovascular disease in Type 2 Diabetes. Ann Intern Med.2009;151:394-403*
450. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. *AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2011;124(22):2458-73.*
451. *Diagnosis and treatment of chest pain and acute coronary syndrome (ACS). Institute for clinical systems improvement (ICSI). Seventh edition. 2011. Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2007.*
452. Critchley JA, Capewell S. *Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003;290(1):86-97.*
453. Spahn JM, Reeves RS, Keim KS, Laquatra I, Kellogg M, Jortberg B, et al. *State of the evidence regarding behavior change theories and strategies in nutrition counseling to facilitate health and food behavior change. J Am Diet Assoc. 110. United States: 2010 American Dietetic Association. Elsevier; 2010. p. 879-91.*
454. Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, et al. *Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease – evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). 2006;19(6):401-19.*
455. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. *Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. Am J Med. 2011;124(9):841-51 e2.*
456. Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Bibus DM, et al. *Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). Am J Cardiol. 2008;101(11):1523-30.*
457. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. *Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121(6):750-8.*

458. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225
459. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694 – 1740.
460. Bigi R, Desideri A, Rambaldi R, Cortigiani L, Sponzilli C, Fiorentini C. Angiographic and prognostic correlates of cardiac output by cardiopulmonary exercise testing in patients with anterior myocardial infarction. *Chest*. 2001;120(3):825-33.
461. Haskell w. Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients. *Circulation* 1978, 57: 920-92.
462. Van camp SP, Peterson RA Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *Journal of the American Medical Association*, 1986, 256 (9): 1160-1163
463. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S; Functional Evaluation and Cardiac Rehabilitation Working Group of the French Society of Cardiology. Source Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med*. 2006;166:2329-2.
464. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation [Internet]*. 2005; 111(3):[369-76 pp.].
465. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, Ades PA, Berra K, Blumenthal JA, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1995(17):1-23.
466. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Can J Cardiol*. 2004;20(10):977-1025.
467. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1366- 74.
468. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina- -summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
469. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, et al. Core components of cardiac rehabilitation/ secondary prevention programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation*. 2000;102(9):1069-73.
470. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92.
471. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(9):659- 72.

472. *Brugemann J, Poels BJ, Oosterwijk MH, van der Schans CP, Postema K, van Veldhuisen DJ. A randomised controlled trial of cardiac rehabilitation after revascularisation. Int J Cardiol. 2007;119(1):59-64.*
473. *Lisspers J, Sundin O, Ohman A, Hofman-Bang C, Ryden L, Nygren A. Long-term effects of lifestyle behavior change in coronary artery disease: effects on recurrent coronary events after percutaneous coronary intervention. Health Psychol. 2005;24(1):41-8.*
474. *Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med. 2008;168(20):2194-204.*

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha	Descripción	Elaboró	Revisó	Aprobó
001	Noviembre 2017	Creación Guía de Práctica Clínica para el síndrome coronario Agudo	Coordinador Tecnocientífico	Comité de Gestión de Guías	Comité de Guías.