

REVISIONES

# Guías de Manejo y Tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos en Terapia Intensiva y Unidades de Emergencia

SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA  
Comité de Patología Crítica Cardiovascular (CPCCV)

## Guías de Manejo y Tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST (SCASEST) en Terapia Intensiva y Unidades de Emergencia

### *Parte 2*

DR. GERARDO FERNÁNDEZ CID  
Miembro Titular, SATI; Secretario del CPCCV, SATI

DR. LUIS A. FLORES  
Miembro Titular, SATI; Director del CPCCV, SATI

DR. MARIO KENAR  
Miembro Titular, SATI; Coordinador Docencia del CPCCV, SATI; Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Clínica San Camilo, CABA

DR. JORGE UBALDINI  
Miembro Titular, SATI; Coordinador de Investigación del CPCCV, SATI; Profesor Titular de Emergentología, Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina, CABA

DR. JULIO BONO  
Miembro Titular, SATI; Jefe de Unidad Coronaria, Sanatorio Allende Nueva Córdoba, Córdoba

DR. SALVADOR DE FRANCESCA  
Miembro Titular, SATI; Coordinador Científico del CPCCV, SATI

DRA. VIVIANA ROMERO  
Miembro Titular, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Directora Médica de la "Clínica del Valle", Comodoro Rivadavia, Chubut

DRA. ESTELA MOLINA  
Miembro Titular, SATI; Miembro de la Comisión Directiva del CPCCV, SATI; Médica del Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Zonal General de Agudos "Dr. Isidoro G. Iriarte", Quilmes, Buenos Aires

DR. JUAN LOAYZA  
Miembro, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Médico de Planta, Hospital "Evita Pueblo", Buenos Aires

DR. EMANUEL VALGOLIO  
Miembro Titular, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Coordinador de Terapia Intensiva, Clínica San Camilo, CABA

DRA. KARINA LOZANO  
Miembro, SATI; Vocal del CPCCV, SATI; Médica de Planta, Coordinadora del Servicio de Emergencia, Hospital Británico, CABA

## Evidencias

En estas Guías, se utilizarán las clases de recomendaciones y evidencias, según se detallan en las Tablas 1 y 2.

## Definición<sup>1-3</sup>

El síntoma principal por el que consultan los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo es el dolor precordial. Sobre la base del electrocardiograma (ECG), podemos dividirlo en dos grandes entidades:

1. Pacientes con dolor precordial agudo y con supradesnivel persistente (>20 min) del segmento ST en el ECG. Este cuadro se denomina síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y,

en general, refleja una oclusión aguda. En estos casos, la base del tratamiento es la reperfusión inmediata, ya sea por angioplastia primaria o terapia fibrinolítica.

2. Pacientes con dolor precordial agudo y sin supradesnivel persistente del segmento ST en el ECG. **Cambios electrocardiográficos:** el ECG debe realizarse dentro de los 10 min de haber tomado contacto con el médico. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C**)
  - a. Elevación transitoria del segmento ST
  - b. Infradesnivel transitorio o persistente del segmento ST
  - c. Inversión de la onda T, ondas T planas o una seudonormalización de la onda T
  - d. El ECG puede ser normal

TABLA 1  
Clases de recomendaciones

Clase de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
I	Evidencia o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda Está indicado
II	Evidencia conflictiva o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede ser perjudicial	No se recomienda Contraindicado

TABLA 2  
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

## Electrocardiograma

Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones en un plazo de 10 min desde el primer contacto médico, y debe ser interpretado inmediatamente por un médico con experiencia. En caso de recurrencia de los síntomas o diagnóstico incierto, se repetirá el ECG. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B**)

Si las derivaciones estándar no son concluyentes y el paciente tiene signos o síntomas sugestivos de isquemia miocárdica en curso, se deben registrar derivaciones adicionales para descartar oclusión de la arteria circunfleja (V7-V9) o (V3R y V4R), para coronaria derecha. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C**)

En pacientes con bloqueo de rama izquierda o ritmo de marcapaso, el ECG es de escasa ayuda para el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Estos pacientes pueden cursar este cuadro clínico con necrosis miocárdica, lo que se denomina infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o, con menor frecuencia hoy en día, con isquemia miocárdica sin necrosis, lo que se denomina angina inestable.<sup>1-3</sup>

## Definición universal de daño miocárdico e infarto agudo de miocardio (4ª definición)<sup>4</sup>

### Criterios de daño miocárdico

Se debe emplear la expresión “daño miocárdico” cuando haya evidencia de niveles elevados de troponinas cardíacas con, al menos, un valor por encima del límite superior de referencia (LSR) del percentil 99. El daño miocárdico se considera agudo cuando los niveles de troponinas aumentan o disminuyen.

### Criterios de infarto agudo de miocardio (tipos 1, 2 y 3)

El término “infarto agudo de miocardio” (IAM) se debe usar cuando haya daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o una caída de los niveles de troponinas con, al menos, un valor por encima del LSR del percentil 99 y, al menos, una de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda.
- Cambios isquémicos nuevos en el ECG.
- Aparición de ondas Q patológicas.
- Evidencia por imágenes de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared, siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica.
- Identificación de un trombo coronario por angiografía con imagen intracoronaria o por autopsia (*no en los IAM tipos 2 o 3*).

*IAM tipo 1*, IM espontáneo: está relacionado con rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de la placa

aterosclerótica resultante en un trombo intraluminal, en una o más de las arterias coronarias, que conduce a una disminución del flujo sanguíneo miocárdico o embolia distal de las plaquetas con la consecuente necrosis miocárdica. El paciente puede tener enfermedad coronaria severa subyacente, pero en ocasiones, no obstructiva, o no sufrir enfermedad coronaria. La demostración *post mortem* de aterotrombosis aguda en la arteria culpable del miocardio infartado cumple con los criterios de IAM tipo 1.

*IAM tipo 2*: la evidencia de un desequilibrio miocárdico entre el aporte y la demanda de oxígeno no relacionado con la aterotrombosis aguda cumple los criterios de IAM tipo 2. **Mecanismos**: aterosclerosis coronaria fija, espasmo coronario, disfunción coronaria microvascular, embolia coronaria, disección coronaria ± hematoma intramural, taquiarritmia sostenida, hipertensión grave ± hipertrofia ventricular izquierda, bradiarritmia grave, insuficiencia respiratoria, anemia grave, hipotensión severa/*shock*.

*IAM tipo 3*: pacientes que sufren muerte cardíaca con síntomas compatibles con isquemia miocárdica acompañados de alteraciones presuntamente nuevas en el ECG o fibrilación ventricular, que mueren antes de obtener muestras sanguíneas para la determinación de biomarcadores o antes de que se haya producido un aumento detectable o cuando el IAM se detecta por autopsia.

### Criterios de IAM relacionados con procedimientos coronarios (IAM tipos 4 y 5)

El IAM relacionado con la intervención coronaria percutánea (ICP) se denomina IAM tipo 4a; el causado por trombosis del *stent*; IAM tipo 4b y aquel por restenosis, IAM tipo 4c, todos cumplen los criterios de IAM tipo 1. El IAM tipo 5 se relaciona con la cirugía de revascularización coronaria.

### Criterios de IAM previo silente o no diagnosticado

Cualquiera de los siguientes criterios señala el diagnóstico de IAM previo o silente no diagnosticado:

- Ondas Q patológicas con síntomas o sin ellos, en ausencia de causas no isquémicas.
- Evidencia por imágenes de pérdida de miocardio viable siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica.
- Hallazgos anatomopatológicos de IAM previo.

Para más datos, se sugiere la lectura del Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición del infarto de miocardio.<sup>3</sup>

## Angina inestable

Se presumirá este cuadro ante la presencia de dolor anginoso o cambios electrocardiográficos, asociados a la ausencia de cualquier biomarcador cardíaco en sangre.

### Presentación clínica<sup>1-3</sup>

El dolor anginoso en pacientes con SCASEST puede tener las siguientes presentaciones:

- Dolor anginoso prolongado (>20 min) en reposo.
- Angina de nueva aparición (*de novo*) (Clase II o III de la Canadian Cardiovascular Society).
- Angina *in crescendo*: desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de Clase III de la Canadian Cardiovascular Society.
- Angina pos-IAM agudo: cuando el dolor reaparece luego de las 24 h del evento índice (infarto) y antes de los 30 días después de él.

### Biomarcadores: troponinas<sup>5,6</sup>

1. Se recomienda determinar la troponina cardíaca con pruebas sensibles o ultrasensibles, y obtener los resultados en un plazo de 60 minutos. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A**)<sup>7,8</sup>
2. La troponina de alta sensibilidad tiene mayor precisión diagnóstica que las troponinas convencionales y reduce significativamente el tiempo hasta el diagnóstico. Se deben realizar determinaciones seriadas para diferenciar episodios agudos de las elevaciones crónicas asociadas con cardiopatía estructural. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B**)

Las troponinas actualmente utilizadas y recomendadas son las denominadas de alta sensibilidad, que determinan concentraciones de 5 a 10 veces menores que las detectadas por los métodos previos y

con menor imprecisión analítica. Con estos análisis, el diagnóstico de IAM continúa siendo específico, y ofrece una importante mejora en la sensibilidad. Los métodos de troponinas de alta sensibilidad miden actualmente el LSR (percentil 99) con una imprecisión analítica <10%, lo cual hace que la detección de cambios en sus valores sea más fiable.

*Los biomarcadores complementan la evaluación clínica y el ECG de 12 derivaciones en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de pacientes con sospecha de SCASEST (Tabla 3).* Es importante resaltar que, hoy en día, en los países desarrollados, se tiende a no utilizar más la fracción miocárdica de la enzima CPK (CPK-MB).

### Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo consiste en valorar, en cada paciente, el grado de riesgo isquémico en contraposición al riesgo de sangrado mayor en el momento de su tratamiento. *La estratificación del riesgo es crítica en pacientes con SCASEST, tanto para evaluar el riesgo de muerte o de complicaciones, como también para implementar una terapéutica invasiva en el menor tiempo posible derivando al paciente para cinecoronariografía de urgencia.*

La estratificación del riesgo isquémico se divide en tres etapas:

1. **Al ingreso:** se basa en los datos clínicos, los antecedentes, la exploración física, los hallazgos

TABLA 3  
Causas de elevación de troponinas, con excepción del síndrome coronario agudo

---

Insuficiencia renal aguda y crónica
Insuficiencia cardíaca severa aguda o crónica
Crisis hipertensiva
Bradycardia o taquicardia
Embolismo pulmonar, con severa hipertensión pulmonar
Enfermedad inflamatoria, p. ej., miocarditis
Accidente cerebrovascular, p. ej., stroke o hemorragia subaracnoidea
Diseción aórtica
Enfermedad valvular aórtica
Micardiopatía hipertrófica
Contusión cardíaca
Ablación, cardioversión, biopsia endomiocárdica, hipotiroidismo
Síndrome de Tako-Tsubo
Enfermedad infiltrativa: amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, esclerodermia
Drogas tóxicas miocárdicas: adriamicina, 5-fluorouracilo
Quemaduras: si afectan más del 30% de la superficie corporal
Rabdomiólisis
Pacientes críticos, especialmente con enfermedad respiratoria o sepsis

---

electrocardiográficos y los marcadores de necrosis miocárdica.

2. **Intrahospitalaria o etapa evolutiva:** evaluación de la respuesta al tratamiento médico (recurrencia isquémica). Durante las primeras 72 h, se debe evaluar la respuesta al tratamiento médico en los pacientes que no fueron intervenidos. Los pacientes con recurrencia isquémica o falta de respuesta, pese a un tratamiento médico completo, representan un subgrupo de mayor riesgo de complicaciones graves y se debe indicar la cinecoronariografía con revascularización de acuerdo con la anatomía.
3. **Prealta:** el objetivo es identificar en los pacientes con estrategia conservadora, a través de una prueba evocadora, a aquellos con isquemia de riesgo alto que podrían desarrollar eventos luego del alta.

#### Estratificación del riesgo isquémico al ingreso

Para la estratificación del riesgo al ingreso de pacientes con sospecha de SCASEST, sugerimos basarse en clasificaciones (ACC/AHA) o puntajes (GRACE, TIMI) validados. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B**)<sup>9,10</sup>

Existen múltiples puntajes de riesgo para evaluar el riesgo isquémico; los más utilizados y validados a nivel nacional e internacional son GRACE,<sup>11</sup> TIMI<sup>12</sup> y la estratificación de la AHA-/ACC<sup>13</sup> (Tablas 4-6).

El puntaje GRACE es uno de los que posee el mejor poder discriminativo (área ROC 0,80). La clasificación de la AHA/ACC jerarquiza la presentación clínica de la angina al ingreso.

#### Puntajes de riesgo de sangrado en el SCASEST

La terapia antitrombótica y el manejo invasivo reducen el riesgo de complicaciones tromboticas en el

SCASEST, pero incrementan el riesgo de sangrado. Se estima que el 3-5% de los pacientes con SCA sufre una hemorragia grave. Las hemorragias leves son más frecuentes (5-10%).<sup>14</sup> Las complicaciones hemorrágicas en el SCA se asocian a un incremento del riesgo de muerte, IAM e ictus, con independencia de si se practica o no revascularización coronaria (Tablas 7 y 8).

#### Tratamiento del SCASEST (Figura)

##### Tratamiento farmacológico de la isquemia<sup>1-3</sup>

##### Medidas generales

1. Los pacientes con diagnóstico de SCASEST de riesgo alto y moderado deben ingresar en una terapia intensiva con cuidados cardiovasculares o una unidad coronaria. (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C**)
2. Obtener accesos endovenosos (EV).
3. Suplemento de oxígeno: en caso de cianosis, insuficiencia respiratoria, congestión pulmonar y saturación de oxígeno disminuida.<sup>17</sup>
4. Investigar y corregir situaciones y condiciones precipitantes o agravantes, p. ej., hipertiroidismo, anemia, suspensión brusca de bloqueadores  $\beta$ , arritmias de elevada o extremadamente baja respueta ventricular, condiciones de estrés psíquicos o físicos incrementados en forma desproporcionada a ese paciente, uso de otros tratamientos, como descongestivos nasales, o consumo de cocaína.
5. Solicitar análisis de laboratorio basal: hemograma, ionograma plasmático, urea y creatinina, glucemia, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, aPTT, RIN, marcadores de daño miocárdico: troponinas cardíacas.
6. Monitoreo electrocardiográfico.
7. Calmar el dolor.

TABLA 4  
 Puntaje GRACE. Evaluación del riesgo al ingreso

Edad (años)		Frecuencia cardíaca		Presión arterial sistólica (mmHg)		Creatinina (mg/dl)		Clasificación de Killip/Kimball	
Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos
40-49	18	>70	0	<80	63	≤0,39	2	I	0
50-59	36	70-89	7	80-99	58	0,4-0,79	5	II	21
60-69	55	90-109	13	110-119	47	0,8-1,19	8	III	43
70-79	73	110-149	23	120-139	37	1,2-1,59	11	IV	64
≥80	91	150-199	36	140-159	26	1,6-1,99	15		
		≥20	43	160-169	11	2-3,99	23		
				≥200	0	≥4	31		

Paro cardiorrespiratorio: 43 puntos

Elevación de enzimas cardíacas: 15 puntos

Desviación del segmento ST: 30 puntos

TABLA 5  
 Clasificación del riesgo de la AHA/ACC<sup>13</sup>

Variable	Riesgo alto (uno o más criterios)	Riesgo moderado	Riesgo bajo
<b>Evolución</b>	Progresión de los síntomas anginosos en las últimas 24 h	Infarto previo, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular, cirugía de revascularización previa Uso previo de aspirina	
<b>Característica del dolor</b>	Dolor >20 min presente al ingreso, es decir, dolor en curso	Angina en reposo >20 min, cede sola o con nitroglicerina sublingual Angina nocturna Angina CF III-IV nueva o progresiva en las últimas <2 sem, con duración <20 min	↑ frecuencia, duración o intensidad de la angina previa Angina a menor esfuerzo (CF I-II) Angina de reciente comienzo >2 sem y <2 meses
<b>Hallazgos clínicos</b>	Edema pulmonar Soplo mitral nuevo Tres ruidos Rales Hipotensión Shock Edad >75 años	Edad >70 años	
<b>ECG</b>	Elevación y normalización del segmento ST Infradesnivel del segmento ST >0,5 mm persistente Bloqueo de rama nuevo Taquicardia ventricular sostenida	Alteración de la onda T Ondas Q previas	Normales Alteraciones inespecíficas
<b>Biomarcadores</b>	Elevación de troponinas cardíacas (preferible ultrasensible) ↑ del percentil 99	Negativos	Normales

En la *Clasificación Americana*, el alto riesgo está determinado por dolor de pecho acelerado en las últimas 24 h, ángor prolongado en reposo, signos de insuficiencia cardíaca, nuevo soplo mitral o empeoramiento de un soplo mitral, edad >75 años, inestabilidad hemodinámica o arritmica, desviación del segmento ST ( $\geq 0,5$  mm) y elevación de marcadores.

TABLA 6  
 Puntaje de riesgo GRACE y su valor pronóstico sobre la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 6 meses

Categoría de riesgo	Clasificación del riesgo	Mortalidad intrahospitalaria (%)
Bajo	<108	<1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	>140	>3

Categoría de riesgo	Clasificación del riesgo	Mortalidad a 6 meses del alta (%)
Bajo	>88	<3
Intermedio	88-108	3-8
Alto	>118	>8

TABLA 7  
 Factores relevantes a la hora de predecir las complicaciones hemorrágicas

Edad avanzada	Anemia
Antecedente de sangrado	Uso de procedimientos invasivos
Sexo femenino	Insuficiencia renal
Bajo peso corporal	

TABLA 8  
Escala de CRUSADE para evaluar el riesgo hemorrágico<sup>15,16</sup>

Hematocrito basal	<31 = 9; 31-33,9 = 7; 34-36,9 = 3; 37-39,9 = 2; >40 = 0
Clearance de creatinina	<15 = 39; >15<30 = 35; >30<60 = 28; >60<90 = 17; >90<120 = 7; >120 = 0
Frecuencia cardíaca	<70 = 0; 71-80 = 1; 81-90 = 3; 91-100 = 6; 101-110 = 8; 111-120 = 10; >121 = 11
Presión arterial sistólica	<90=10; 91-100 = 8; 101-120 = 5; 121-180 = 1; 181-200 = 3; >201 = 5
Enfermedad vascular periférica o cerebral	No = 0    Sí = 6
Diabetes mellitus	No = 0    Sí = 6
Insuficiencia cardíaca al ingreso	No = 0    Sí = 7
Sexo	Masculino = 0    Femenino = 8

Riesgo muy bajo <20, riesgo bajo 21-30, riesgo moderado 31-40, riesgo alto 41-50, riesgo muy alto >50.

### Morfina

A los pacientes cuyos síntomas isquémicos no remiten con nitratos y bloqueadores  $\beta$ , es razonable administrarles opiáceos, mientras se espera el resultado de la cinecoronariografía inmediata, con la desventaja de que la morfina podría enlentecer la absorción intestinal de los inhibidores plaquetarios orales. Produce analgesia del sistema nervioso central y venodilatación (reduce la precarga ventricular izquierda). Disminuye la resistencia vascular sistémica (baja la poscarga del ventrículo izquierdo). (**Recomendación Clase II, Nivel de evidencia B**)<sup>18,19</sup>

Dosis: 4-8 mg, seguida de 2-8 mg, por vía EV, cada 5-15 minutos. Recordar sus efectos colaterales: náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión arterial y depresión respiratoria. Asociada a la nitroglicerina puede provocar hipotensión severa (expandir).

### Alternativas

- Nubaina: puede sustituir a la morfina.
- Meperidina: si el paciente tiene bradicardia, hipotensión o ambos cuadros (especialmente en los IAM inferiores), se puede optar por la meperidina, un potente analgésico, con efectos vagolíticos. Dosis: 25 mg, por vía EV, cada 5-10 min, hasta controlar el dolor.

**Contraindicados:** antiinflamatorios no esteroides, excepto ácido acetilsalicílico. (**Recomendación Clase III, Nivel de evidencia B**)

## Recomendaciones para el uso de fármaco antiisquémicos en la fase aguda de los SCA/SEST

### Tratamiento antiisquémico

El objetivo del tratamiento farmacológico antiisquémico es disminuir la demanda de oxígeno miocárdica provocada por el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la precarga o contracti-

lidad miocárdica, o incrementar el aporte de oxígeno al miocardio a través de la vasodilatación coronaria.

### Nitratos (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C)

Los nitratos, preferentemente por vía EV, ocupan un lugar en la estrategia terapéutica si el enfermo aún está con dolor anginoso o con signos de insuficiencia cardíaca, tales como disnea, con angina recurrente o hipertensión arterial incontrolada.<sup>20</sup>

Dosis por vía EV: con bomba de infusión de 10-20  $\mu\text{g}/\text{min}$ , aumentar de 5-10  $\mu\text{g}/\text{min}$ , cada 5-10 min, con monitorización cuidadosa de la respuesta clínica y hemodinámica. El ajuste se puede hacer de acuerdo con el control de los síntomas clínicos o la disminución de la presión arterial sistólica del 10% en pacientes normotensos o del 30% en hipertensos. Mantener cifras de presión arterial sistólica >90 mmHg y evitar un aumento de la frecuencia cardíaca >10 lat./min o que exceda los 110 lat./minuto.<sup>21</sup>

Se deben evitar las dosis >200  $\mu\text{g}/\text{min}$  por el riesgo de hipotensión. Los nitratos no deberían administrarse a pacientes con presión arterial sistólica <90 mmHg o bradicardia <50 lat./minuto. *Los nitratos no deberían administrarse a pacientes que hayan recibido inhibidores de la fosfodiesterasa 5 por disfunción eréctil en las últimas 24 h, en el caso de sildenafil o vardenafil, y 48 h, en el caso de tadalafil, debido al riesgo de hipotensión grave.*<sup>22</sup>

### Bloqueadores $\beta$ (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)

Se recomienda su administración por vía oral (VO), dentro de las primeras 24 h, para alcanzar una frecuencia cardíaca de entre 50 y 60 lat./min y una presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg, para pacientes con síntomas isquémicos si no hay contraindicaciones. Cuando los síntomas persisten, puede ser necesaria su administración por vía EV.<sup>23,24</sup>

**Contraindicaciones:** bradicardia (<50 lat./min), hipotensión, trastorno de la conducción, insuficiencia

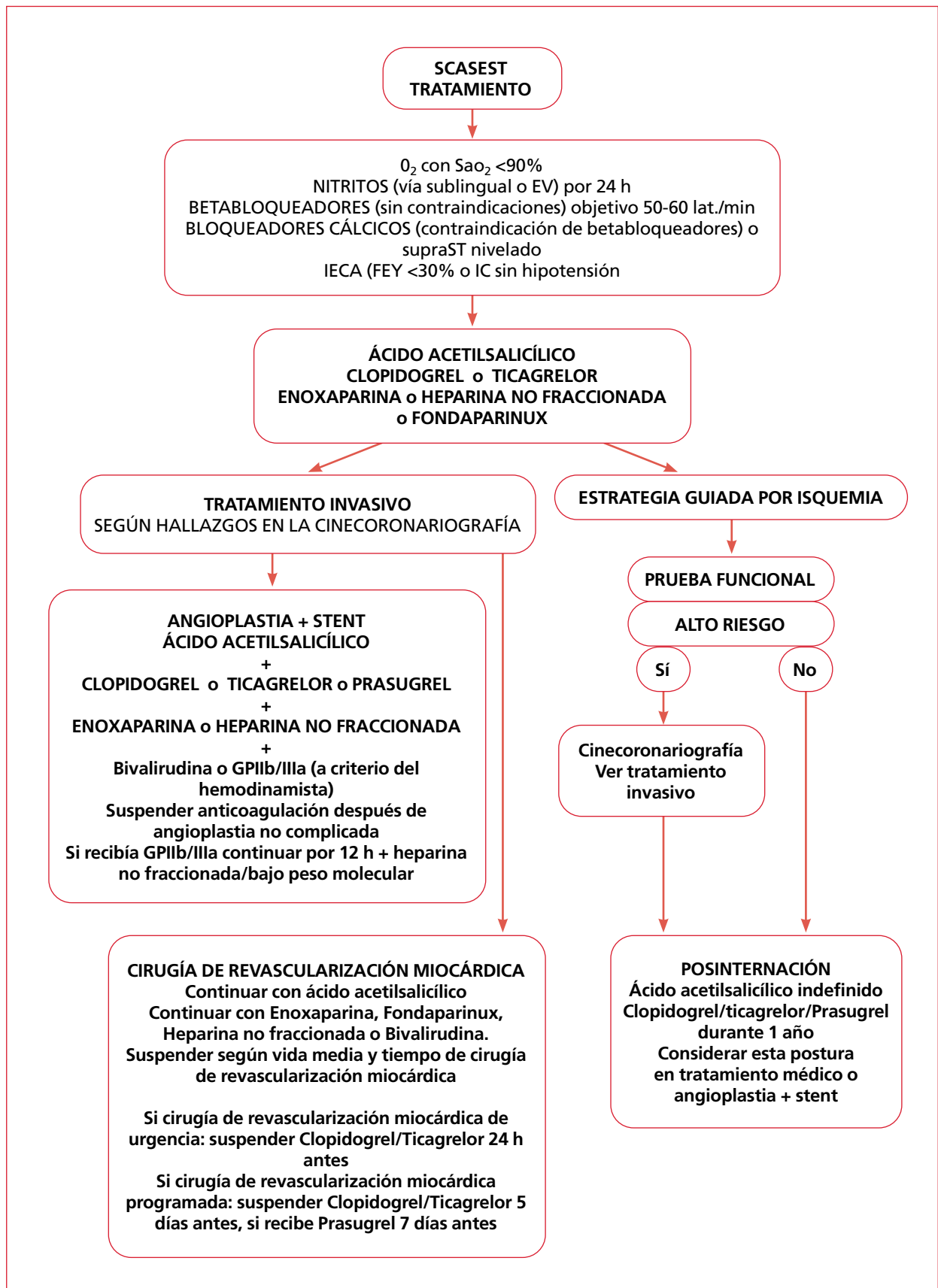


Figura. Algoritmo de tratamiento para el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.



cardíaca, signos de bajo gasto, enfermedad broncopulmonar obstructiva, hiperreactividad bronquial (asma). No administrar a pacientes con sospecha de vasoespasma o que consuman cocaína (deja la vasoconstricción mediada por la actividad  $\alpha$  sin oposición por la vasodilatación mediada por la actividad  $\beta$ ).

ESMOLOL: 0,1 mg/kg/min por infusión continua. La ventaja es su vida media corta.

Por VO, se sugiere indicar el bloqueador  $\beta$  que sea más apropiado a la función ventricular del paciente.

- CARVEDILOL: 3,125-25 mg, cada 12 h
- BISOPROLOL: 2,5-10 mg, 1-2 veces/día
- METOPROLOL: 25-100 mg, cada 12 h
- NEBIVOLOL: 2,5-5 mg, 1-2 veces/día
- ATENOLOL: 12,5-100 mg, 1-2 veces/día

### **Antagonistas cálcicos (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)**

Para pacientes con angina vasospástica presunta o confirmada, se considerará el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio y nitratos, y se evitarán los bloqueadores  $\beta$ .<sup>25-27</sup>

Se recomiendan cuando los bloqueadores  $\beta$  están contraindicados o cuando persisten los síntomas, pese al tratamiento antiisquémico completo. **(Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)**<sup>28,29</sup>

No se recomienda nifedipina de liberación inmediata como monoterapia. **(Recomendación Clase III, Nivel de evidencia B)**

- DILTIAZEM: VO, 30-90 mg, cada 6-8 h, hasta 360 mg/día
- VERAPAMILLO: VO, 40-80 mg, cada 6-8 h
- AMLODIPINA: VO, 5-10 mg, cada 12 h

### **Balón de contrapulsación aórtico**

Disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y aumenta la perfusión coronaria. Es razonable su uso en pacientes con isquemia resistente, inestabilidad hemodinámica o con complicaciones mecánicas, sobre todo, cuando el paciente aguarda una angiografía y revascularización.<sup>30</sup>

### **Tratamiento antiagregante**

#### **Aspirina<sup>31-33</sup> (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A)**

Inhibe la activación plaquetaria a través de un bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa I, impidiendo la producción del tromboxano A<sub>2</sub>.

**Se debe administrar a todo paciente sin contraindicaciones, a una dosis de carga por VO de 150-325 mg (para paciente sin tratamiento previo con aspirina y tan pronto como sea posible) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 100 mg/día (75-100 mg/día), independientemente de la estrategia terapéutica.**

Se debe añadir a la aspirina un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones, como excesivo riesgo de sangrado.

#### **Ticagrelor (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)<sup>34-36</sup>**

Es una ciclopentiltriazolopirimida de administración por VO que inhibe, de manera directa y reversible, el receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario. Absorción e inicio de acción rápidos. La inhibición de la agregación plaquetaria es superior a la del clopidogrel y su acción desaparece rápidamente, pues su vida media es de 12 h. En el estudio PLATO, se observaron beneficios con el ticagrelor en todos los subgrupos, como diabéticos y no diabéticos, pacientes sometidos a angioplastia primaria y cirugía de revascularización coronaria, y aquellos en los que se mantuvo una conducta no invasiva.

**Se recomienda ticagrelor, dosis de carga 180 mg y dosis de mantenimiento 90 mg, cada 12 h, durante 12 meses, si no hay contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo moderado/alto de episodio isquémico, al margen de la estrategia terapéutica inicial e incluidos los pacientes que ya han recibido tratamiento con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie con clopidogrel).**

#### **Prasugrel (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)<sup>37,38</sup>**

Es una tienopiridina de tercera generación, un profármaco que se administra por VO y debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en sus metabolitos activos antes de ejercer su efecto de bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub>. Tiene un comienzo de acción más rápido y una menor variabilidad interindividual de respuesta que el clopidogrel.

**Se debe indicar a pacientes con riesgo isquémico moderado/alto, especialmente a diabéticos y sin riesgo elevado de hemorragias, luego de conocer la anatomía coronaria, en dosis de carga de 60 mg. Continuar con una dosis de mantenimiento de 10 mg/día hasta 12 meses.**

**Contraindicaciones (Recomendación Clase III, Nivel de evidencia B)**

1. No indicar prasugrel a pacientes con alto riesgo hemorrágico: >75 años, peso corporal <60 kg, con antecedentes de hemorragia, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
2. No administrar prasugrel a pacientes que hayan recibido tratamiento fibrinolítico en las últimas 24 horas.
3. No administrar prasugrel asociado con tratamiento conservador.
4. No administrar prasugrel a pacientes con indicación de cirugía de revascularización.

5. No tratar con prasugrel a pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroides en forma crónica.

### **Clopidogrel (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)<sup>33,39-41</sup>**

Tienopiridina de segunda generación. Es un fármaco que debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo, el cual se une, de manera irreversible, al receptor P2Y12 plaquetario y lo bloquea. Un 25% de la población tratada presenta cierto grado de resistencia o de falta de respuesta a este fármaco. Se identificaron diversos mecanismos vinculados a esta situación, como polimorfismos genéticos, celulares y clínicos.

**Se recomienda clopidogrel en pacientes con riesgo moderado/alto, en una dosis de carga de 300-600 mg y una dosis de mantenimiento de 75 mg/día durante, al menos, 12 meses, especialmente en pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel, o que requieren anticoagulación oral. Se debe indicar una dosis de 75 mg/día a pacientes en quienes está contraindicada la aspirina.**

### **Recomendaciones generales sobre el uso de antiagregante orales**

Las diferentes guías de SCASEST recomiendan cualquiera de los tres fármacos (prasugrel, clopidogrel o ticagrelor), con las siguientes diferencias:

1. El prasugrel sólo se indica si se realizará una angioplastia coronaria, conociendo la anatomía coronaria previamente. Los pacientes diabéticos obtienen un mayor beneficio.
2. El ticagrelor o el clopidogrel se administran junto con aspirina cuando el paciente con SCASEST de riesgo mediano/alto se interna, antes de la cinecoronariografía.
3. Ticagrelor para pacientes con disfunción renal grave, artritis gotosa o hiperuricemia.
4. **Se recomienda la doble antiagregación con aspirina y un bloqueador del receptor P2Y12, por lo menos durante un año, independientemente del manejo conservador o invasivo y del tipo de stent, manteniendo, en forma indefinida, el tratamiento con aspirina.**
5. De la misma manera, en pacientes con bajo riesgo hemorrágico, es posible si tiene alto riesgo isquémico, mantener la doble antiagregación por más de un año, ya que, de esta manera, se pueden reducir los episodios trombóticos.
6. Se puede considerar un régimen de inhibición del receptor P2Y12 acortado a 3-6 meses tras el implante del *stent* liberador de un fármaco de última generación, en un paciente con alto riesgo hemorrágico.
7. En pacientes que requieren cirugía mayor no cardíaca o cirugía de revascularización no urgente,

suspender 5 días antes el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel y 7 días antes con prasugrel.

### **Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (antiagregante EV)<sup>1-3</sup>**

Los receptores IIb/IIIa son estructuras glucoproteicas pertenecientes a la familia de las integrinas y vía final común de la activación y agregación plaquetarias a través del fibrinógeno (ligando).

1. Se debe considerar el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa durante la ICP como complemento de los casos de alto riesgo o para el control de las complicaciones trombóticas durante esta intervención. **(Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia B)**
2. No deben administrarse, en forma rutinaria, antes de la cinecoronariografía si se prevé una estrategia invasiva y tampoco si el paciente será tratado en forma conservadora.
  - EPTIFIBATIDA: 130-180 µg/kg, en bolo por vía EV, seguido de una infusión continua de 2 µg/kg/min, hasta un máximo de 72 horas.
  - TIROFIBÁN: bolo de 25 a 10 µg/kg, por vía EV, mantenimiento 0,15 mg/kg/min.
  - ABXICIMAB: bolo de 0,25 mg/kg, seguido de una infusión continua de 10 µg/min, por 12-24 h.

### **Tratamiento anticoagulante**

En pacientes con SCASEST, junto con la terapia antiplaquetaria, se recomienda la anticoagulación, independientemente de la estrategia inicial.

#### **ENOXAPARINA (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A)<sup>42-44</sup>**

Dosis: 1 mg/kg, por vía subcutánea (SC), cada 12 h (reducir la dosis a 1 mg/kg, por vía SC, una vez al día, en pacientes con clearance de creatinina <30 ml/min). Se continúa hasta el alta hospitalaria o la ICP. Se puede administrar una dosis inicial de carga por vía EV de 30 mg, a pacientes seleccionados.

#### **FONDAPARINUX (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)<sup>45-47</sup>**

Es un pentasacárido sintético que inhibe, en forma indirecta, el factor Xa.

Dosis: 2,5 mg, 1 vez/día, por vía SC. Se debe continuar hasta el alta hospitalaria o la ICP.

Si se realiza una ICP mientras el paciente está con fondaparinux, está recomendado un único bolo por vía EV de heparina no fraccionada 70-85 UI/kg o de 50-60 UI/kg en caso de uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

#### **BIVALIRUDINA (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B)<sup>48,49</sup>**

Es un inhibidor directo de la trombina, cuya ventaja sobre los agentes indirectos es su capacidad de actuar sobre la fibrina unida al coágulo, sin requerir un cofactor, como la antitrombina, paso necesario con la heparina. Tiene un nivel anticoagulante más estable, dado que no interfiere con proteínas plasmáticas y no induciría trombocitopenia.

Dosis: bolo de 0,75 mg/kg/h, hasta 4 h después del procedimiento. Está recomendada como alternativa de la heparina no fraccionada más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa durante la ICP.

#### HEPARINA NO FRACCIONADA (**Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B**)<sup>50</sup>

Dosis de carga inicial: 60 UI/kg (máximo 4000 UI) con una infusión inicial de 12 UI/kg/h (máximo 1000 UI/h) ajustada por KPTT. Según el protocolo hospitalario específico, continuar durante 48 h o hasta la ICP.

#### RIVAROXABÁN

Se puede considerar la administración de dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg, 2 veces/día, durante aproximadamente 1 año) tras la retirada de la anticoagulación parenteral en pacientes con IAMSEST con alto riesgo isquémico y riesgo hemorrágico bajo, sin antecedente de ictus o ataque isquémico transitorio asociado a ácido acetilsalicílico y clopidogrel en virtud del estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51,<sup>51</sup> que mostró una reducción del 16% en el riesgo de muerte cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular frente al placebo, a expensas de un aumento de 2 a 3 veces de hemorragia mayor (inclusive hemorragia intracraneal). No se recomienda si se administra prasugrel o ticagrelor.

### Tratamiento invasivo<sup>1,3,52-57</sup>

En la actualidad, el tratamiento invasivo es de elección en la mayoría de los pacientes con un SCA-SEST, por ser esta estrategia superior en términos de morbimortalidad. Los beneficios que aporta una estrategia invasiva son documentar la existencia de enfermedad coronaria permitiendo estratificar el riesgo a corto y largo plazo, y elegir el mejor tratamiento de revascularización, percutáneo o quirúrgico de forma precoz, lo que consigue una estabilización más rápida de la enfermedad (Tabla 9).

#### **Estrategia invasiva inmediata (<2 h)** **(Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C)**

Debido al mal pronóstico a corto y largo plazo de estos pacientes si se los deja sin tratamiento, se recomienda seguir una estrategia invasiva inmediata, <2 h desde la llegada al hospital, similar al IAMSEST, con intención de revascularización, independientemente del ECG o los resultados de los biomarcadores.

Esta estrategia es la indicada para los pacientes con isquemia y, al menos, un criterio de riesgo muy alto.

Los centros sin hemodinamia deben trasladar inmediatamente estos pacientes.

#### **Criterios de riesgo muy alto**

- Inestabilidad hemodinámica o *shock* cardiogénico.
- Dolor torácico recurrente o persistente que no responde al tratamiento médico (angina resistente).
- Arritmias con riesgo vital (taquicardia ventricular sostenida) o paro cardíaco (fibrilación ventricular).
- Complicaciones mecánicas de insuficiencia mitral (nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia mitral).
- Insuficiencia cardíaca aguda (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda).
- Cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del segmento ST.

#### **Estrategia invasiva temprana (<24 h)** **(Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A)**

La estrategia invasiva temprana se define como la cinecoronariografía que se realiza durante las primeras 24 h del ingreso en el hospital. La mayoría de estos pacientes responden al tratamiento farmacológico inicial, pero tienen un riesgo aumentado y requieren angiografía precoz seguida de revascularización. Se beneficiarían con una estrategia invasiva temprana los pacientes **con, al menos, un criterio de riesgo alto**.

Esto implica el traslado a tiempo de los pacientes internados en centros sin servicio de cardiología intervencionista.

#### **Criterios de riesgo alto**

- NINGUNA DE LAS ANTERIORES.
- Subida o caída de troponinas cardíacas compatible con infarto de miocardio.
- Nueva o presumiblemente nueva depresión del segmento ST.
- Cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticos o silentes).
- Puntaje GRACE >140.

#### **Estrategia invasiva retrasada (dentro de las 25-72 h)** **(Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A)**

Se realiza la angiografía a pacientes **con, al menos, un criterio de riesgo intermedio**, síntomas recurrentes o isquemia confirmada en pruebas no invasivas. Incluso cuando el paciente debe ser trasladado, debe respetarse la ventana de 72 h para realizar la angiografía.

#### **Criterios de riesgo intermedio**

- NINGUNA DE LAS ANTERIORES.
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

TABLA 9  
 Evaluación invasiva de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

EVALUACIÓN INVASIVA DE LOS SCASEST		
Riesgo muy alto	Riesgo alto	Riesgo intermedio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico</li> <li>• Dolor torácico recurrente o persistente sin respuesta al tratamiento médico (angina resistente)</li> <li>• Arritmias con riesgo vital (taquicardia ventricular sostenida) o paro cardíaco (fibrilación ventricular)</li> <li>• Complicaciones mecánicas de insuficiencia mitral (nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia mitral)</li> <li>• Insuficiencia cardíaca aguda (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda)</li> <li>• Cambio dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del segmento ST</li> </ul>	<p>NINGUNA DE LAS ANTERIORES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subida o caída de troponinas cardíacas compatible con infarto de miocardio</li> <li>• Nueva o presumiblemente nueva depresión del segmento ST</li> <li>• Cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticos o silentes)</li> <li>• Puntaje GRACE &gt;140</li> </ul>	<p>NINGUNA DE LAS ANTERIORES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Insuficiencia renal (TFGe &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• FEVI &lt;40% o insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>• Angina precoz tras un infarto agudo de miocardio</li> <li>• Intervención coronaria percutánea previa (dentro de los 6 meses)</li> <li>• Cirugía de revascularización coronaria previa</li> <li>• Puntaje GRACE &gt;109 y &lt;140 o TIMI ≥2</li> </ul>
Estrategia invasiva inmediata <2 h	Estrategia invasiva temprana <24 h	Estrategia invasiva retrasada Entre 25 y 72 h
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes de riesgo muy elevado que se presentan en un centro médico sin disponibilidad de sala de hemodinamia, deben ser trasladados, de forma prioritaria, a otro centro con tal recurso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con riesgo elevado que se presentan en un centro médico sin disponibilidad de sala de hemodinámica, deben ser trasladados en el mismo día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El traslado de pacientes de riesgo moderado puede realizarse sin urgencia. El traslado es opcional en pacientes de riesgo bajo</li> </ul>

TFGe = tasa de filtración glomerular estimada, FEVI = fracción de eyección del ventrículo derecho.

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40% o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Angina precoz tras el IAM, ICP previa (dentro de los 6 meses), cirugía de revascularización coronaria previa.
- Puntaje GRACE >109 y <140; puntaje TIMI ≥2.

**Estrategia invasiva selectiva (estrategia guiada por isquemia) (Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A)**

Para pacientes de riesgo bajo, se recomienda realizar una prueba de estrés no invasiva (preferiblemente con imágenes) de isquemia inducible antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva.

**Criterios de riesgo bajo**

- CUALQUIER CARACTERÍSTICA NO MENCIONADA EN LAS ANTERIORES.
- Puntaje GRACE <109 o TIMI 0 o 1.
- Los pacientes sin síntomas recurrentes, ni signos de insuficiencia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas al inicio o en la evolución, ni elevación

de troponinas cardíacas (preferiblemente de alta sensibilidad), sin isquemia significativa en una prueba funcional.

**Tratamiento hipolipemiante<sup>58-60</sup>**

Se recomienda tratar a todos los pacientes, salvo intolerancia o contraindicaciones, con estatinas de alta potencia. Cuando no se alcance el objetivo de LDL-C <70 mg/dl, se aconseja asociar ezetimiba, según los resultados del estudio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes).

**Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina<sup>61-63</sup>**

La mayoría de los pacientes tras un SCASEST con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤40%, insuficiencia cardíaca, hipertensión o diabetes mellitus se benefician con los inhibidores de la enzima conver-

tidora de la angiotensina. Se recomienda un objetivo de presión arterial <140/90 mmHg. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II son la alternativa de elección si hay intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

### Tratamiento con antialdosterónicos<sup>64,65</sup>

Su indicación no viene dada por haber sufrido un SCASEST, sino que, a modo paralelo con los bloqueadores  $\beta$ , sus indicaciones se superponen con las de insuficiencia cardíaca. Están indicados en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$  e insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus.

### Tratamiento con bloqueadores $\beta$ <sup>66,67</sup>

Gran parte de las indicaciones de estos fármacos se dan por sus efectos beneficiosos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, por lo que se recomiendan en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$  o insuficiencia cardíaca.

Actualmente existe pobre evidencia y controversia respecto a si estos fármacos se deberían indicar a pacientes con función sistólica conservada o sin insuficiencia cardíaca.

### Modificación del estilo de vida y factores de riesgo

Se debería recomendar firmemente modificar los factores de riesgo, que han demostrado tener un impacto en la supervivencia de estos pacientes. En los centros donde esté disponible, se debe iniciar un programa integral de rehabilitación cardíaca. Se deben proporcionar indicaciones concretas sobre actividad física, abandono de hábitos tóxicos (tabaquismo, alcohol), y recomendaciones dietéticas encaminadas a lograr el peso ideal.

### Bibliografía

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
2. Bazzino O, Charask A, Constantin I, et al. Consenso para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST (angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST. Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014; 73(Supl 82): 1-44.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons, endorsed by the American Association for Clinical Chemistry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e159-e228.
4. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal de infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72 (1): 72.e1.-e27.
5. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252-2257.
6. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 552-556.
7. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211-1218.
8. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162: 81-88.
9. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
10. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-872.
11. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-2353.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI Risk Score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
13. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1920-1959.
14. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009; 158: 688-694.
15. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 222-231.
16. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882.
17. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143-2150.
18. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes:

- results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005; 149: 1043-1049.
19. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011; 13: 76-80.
  20. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 678-681.
  21. Cotter G, Faibel H, Barash P, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: Optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 219-224.
  22. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 2010; 122: 88-95.
  23. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-2093.
  24. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013; 168: 915-921.
  25. Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, et al. Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982; 72: 227-232.
  26. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: A randomized double-blind trial. *Am Heart J* 1981; 101: 719-725.
  27. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1-9.
  28. No authors listed. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
  29. Moss AJ, Oakes D, Rubison M, 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: 429-433.
  30. Perera D, Stables R, Thomas M, et al. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 867-874.
  31. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
  32. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
  33. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.
  34. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
  35. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124: 544-554.
  36. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342: d3527.
  37. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
  38. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999-1010.
  39. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
  40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. CURE. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
  41. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. CREDO, Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
  42. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
  43. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601.
  44. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, 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.
  45. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-1476.
  46. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the pentasaccharide in unstable angina (PENTUA) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2183-2190.
  47. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005; 111: 1390-1397.
  48. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA* 2007; 298: 2497-2506.
  49. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 1980-1989.
  50. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-815.
  51. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
  52. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-2175.
  53. Kastritis DG, Siontis GC, Kastrati A, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in

- non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 32-40.
54. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 261-270.
  55. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435-2445.
  56. Lemkes JS, Janssens GN, Van Der Hoeven NW, et al. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 283-2091.
  57. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions *Eur Heart J* 2018; 40: 87-165.
  58. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
  59. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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: 1670-1681.
  60. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
  61. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
  62. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
  63. Granger CB, Mc Murray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
  64. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
  65. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
  66. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
  67. MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- 

